

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКА, МЕНЕДЖМЕНТ И
ПСИХОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ

SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

научно-практический журнал
основан в 2003 году

4(74)/2017

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.

Cofondator:

Centrul Național de Sănătate Publică

Colegiul de redacție Editorial Board

Redactor-șef Editor in Chief

CONSTANTIN EȚCO

Membri Members

Iurie Pânzaru – redactor-șef adjunct

Oleg Lozan – redactor-șef adjunct

Mircea Buga, Aliona Serbulenco, Mihai Moroșanu

Secretar Secretary

Ludmila Goma

Consiliul de redacție

Editorial council

Ion Ababii

Emil Anton (Iași)

Ion Bahnarel

Grigore Belostecinic

Taras Boiciuc (Cernăuți)

Vasile Ciobanu (Cernăuți)

Igor Denisov (Moscova)

Ludmila Ețco

Grigore Friptuleac

Nicolae Frunză

Mihai Gavriluc

Victor Ghicavâi

Gheorghe Ghidirim

Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu

Constantin Iavorschi

Sava Kostin (Germania)

Mihai Magdei

Ion Mereuță

Benoit Nautre (Franța)

Nicolai Opopol

Gheorghe Paladii

Valeriu Pantea

Natalia Polunina (Moscova)

Mihai Popovici

Viorel Prisacari

Yousif Rahim (Italia)

Valeriu Rudic

Constantin Spânu

Oleg Șekera (Kiev)

Dumitru Tintiuc

Mihai Toderas (Germania)

Boris Topor

Teodor Tulcinschi (Israel)

Georghe Țăbârnă

Teodor Țârdea

Brigitha Vlaicu (Timișoara)

Ana Volneanschi

Iurii Voronenko (Kiev)

Victor Vovc

Grigore Zapuhlâh

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*

2012, str. București 60, of.11, Chișinău
tel./fax 022 22.85.87, e-mail: epigraf@mtc.md

Redactor literar – *Larisa Erșov*

Machetare computerizată – *Anatol Timotin*

Asistență computerizată – *Rodica Fărîmă*

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: (37322) 24-41-46, 20-52-15. Fax: 24-23-44

E-mail: constantin.etco@usmf.md

CUPRINS

SĂNĂTATE PUBLICĂ

TAMARA ȚURCANU, GALINA LESCO
Extinderea serviciilor de sănătate prietenoase tinerilor în
Republica Moldova: realizări și lecții învățate 5
TAMARA ȚURCANU, SILVIA CHIOSA
Profilaxia rahitismului: de la protocol la realitate 10
SERGHEI CIOBANU
Particularitățile pacienților cu tuberculoză pierduți
din supraveghere 15

PSIHOLOGIE APLICATĂ

IOANA AȘEVSCI
Conținutul reprezentării sociale a fericirii în mediul studențesc
din Republica Moldova 22
MARIANA CERNITANU
Serviciul de consiliere psihologică și ghidare în carieră din
cadrul instituțiilor de învățământ superior din Moldova 26

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

GASTROENTEROLOGIE

RUSLAN BALTAGA
Siguranța pacientului în timpul sedării procedurale
în gastroenterologie 33
EUGEN COBÎLEANSCHII
Evaluarea dopplerografică a vitezei liniare a fluxului
sanguin în vasele magistrale la bolnavii cu ulcer duodenal
în acutizare 37
NATALIA LOGHIN-OPREA, SNEJANA VETRILĂ, LUCIA MAZUR-
NICORICI, MINODORA MAZUR
Sistemul digestiv la pacienții cu miopatii inflamatorii
idiopatice 40
LUCIA MAZUR-NICORICI
Caleidoscopul manifestărilor gastrointestinale în lupusul
eritematos sistemic 43
ION MIHU, PETRU CRUDU, TATIANA JOSAN, VERA PÎNZARI,
NATALIA CERNOPINSCHI
Morbidityatea prin maladii gastrointestinale la copiii din
Republica Moldova 49
ION MIHU, DIANA CLICHICI
Dificultăți în aderarea la regimul fără gluten la copiii cu
boală celiacă 56
ION MIHU, DIANA CLICHICI
Managementul de diagnostic al bolii celiace la copii 58
ION MIHU, TATIANA JOSAN, NATALIA CERNOPINSCHI,
VERA PÎNZARI
Probioticele în maladiile gastrointestinale la copii 61
НАТАЛЬЯ РЫНГАЧ
Бремя болезней органов пищеварения в Украине: вклад
преждевременной смертности 66
МАРИНА ЩЕРБЕНИНА, ВИКТОРИЯ ГЛАДУН
Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии
гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 70
VIOLETTA UCRAINȚEVA, ION ȚÎBÎRNĂ, MIRCEA REVENCO
Tulburările somatoforme și pancreatita cronică 73
INNA VENGER, IULIANNA LUPAȘCO,
VLADA-TATIANA DUMBRAVA
Riscurile și profilaxia stărilor precanceroase
ale esofagului 80

CONTENT

PUBLIC HEALTH

TAMARA TURCANU, GALINA LESCO
Youth-Friendly Health Services scaling up in Republic of
Moldova: Achievements and lessons learned 5
TAMARA TURCANU, SILVIA CHIOSA
Prophylaxis of rickets: from protocol to reality 10
SERGHEI CIOBANU
Features of patients with tuberculosis lost to
follow-up 15

APPLIED PSYCHOLOGY

IOANA ASEVSCHI
The content of social representation of happiness in the stu-
dent environment from the Republic of Moldova 22
MARIANA CERNITANU
The Psychological Counseling and Career Guidance Service in
the Moldovan higher education institution 26

NATIONAL CONFERENCE OF GASTROENTEROLOGY AND
HEPATOLOGY WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION
ACTUALITIES IN GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

GASTROENTEROLOGY

RUSLAN BALTAGA
Patient safety during procedural sedation
in gastroenterology 33
EUGEN COBILEANSCHII
Dopplerographic evaluation of the lining of the
sanguin flow in the magistrates vaccines with
duodenal ulcer 37
NATALIA LOGHIN-OPREA, SNEJANA VETRILA, LUCIA MAZUR-
NICORICI, MINODORA MAZUR
The digestive system in patients with idiopathic inflammatory
myopathies 40
LUCIA MAZUR-NICORICI
Gastrointestinal kaleidoscope in systemic
lupus erythematosus 43
ION MIHU, PETRU CRUDU, TATIANA JOSAN, VERA PINZARI,
NATALIA CERNOPINSCHI
Morbidity of gastrointestinal pathologies in children of the
Republic of Moldova 49
ION MIHU, DIANA CLICHICI
Difficulties in adherence to the gluten free diet in children
with celiac disease 56
ION MIHU, DIANA CLICHICI
Diagnosis management of celiac disease in children 58
ION MIHU, TATIANA JOSAN, NATALIA CERNOPINSCHI,
VERA PINZARI
Probiotics in gastrointestinal diseases in children 61
НАТАЛЬЯ РИНАЦИ
The burden of diseases of the digestive system in Ukraine: the
contribution of premature mortality 66
МАРИНА СЕРБЕНИНА, ВИКТОРИЯ ГЛАДУН
Efficiency of ursodezoxycolic acid in the therapy of gastroe-
sophageal reflux disease 70
VIOLETTA UCRAINTEVA, ION TIBIRNA, MIRCEA REVENCO
Somatoform disorders and chronic pancreatitis 73
INNA VENGER, IULIANNA LUPASCO,
VLADA-TATIANA DUMBRAVA
Risks and prevention of precancerous conditions of the
esophagus 80

HEPATOLOGIE

ГЮЛЬНАРА АГАЕВА, АЛИГУСЕЙН ГИДАЯТОВ

Hepatit Delta: contemporaneous issues of the problem
(literature review)85

MARIANA AVRICENCO, IRINA RUSU, LILIA BABA

The efficacy of direct antiviral therapy
in HCV cirrhotic patients..... 92

NICOLAE BODRUG, DOINA BARBA, IRINA COȘCIUG, NATALIA
ANTONOVA, ELENA TOFAN, SUZANA CHISTOL, ION IVASCO

Optimization of the complex treatment in patients with liver
cirrhosis95

IRINA CABAC-POGOREVICI

Intrarenal hemodynamics in the prognostic assessment of the
patients with liver cirrhosis..... 100

MARTA DOGOT

Hepatic metabolism of clopidogrel..... 104

ANA FUIOR, STELA FUIOR, ANGELA PELTEC

Novel risk biomarkers of cardiovascular pathology in nonalco-
holic fatty liver disease..... 107

VLADIMIR HOTINEANU, ADRIAN HOTINEANU, SERGHEI
BURGOCI

Surgical approach of early and intermediate hepato-cellular
carcinoma on cirrhotic liver 113

IULIANNA LUPASCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, INNA
VENGHER, ELENA BEREZOVSCAIA, DANIELLA LUPASCO

Metabolic syndrome and hepatocellular cancer 117

NINELI REVENCO, RODICA EREMCIUC

Liver disorders in children with autoimmune systemic disease
(Review of the literature) 122

SUHER ABU SIAM, ANGELA PELTEC

Novel therapeutic approach in nonalcoholic fatty
liver disease 126

NATALIA TARAN, GRIGORE IVANCOV, IULIANNA LUPASCO,
ADRIAN HOTINEANU

Hepatocellular carcinoma in the aspect of inclusion of the
recipient on the waiting list..... 131

ANA VESELOVSKAIA

Drug-induced liver injury 134

REVISTA LITERATURII

SERGHEI BURGOCI

Medical-surgical management of hepatocellular
carcinoma..... 139

ALEXANDRU FERDOHLEB

Remote results and quality of life of patients who underwent
reconstructive surgery for benign

biliary strictures 145

ALINA JUCOV

Ulcerative colitis and viral liver diseases
(research article) 153

VARIA

ANGELA CAZACU-STRATU, CĂTĂLINA CROITORU,
ELENA CIOBANU

Hygiene aspects of children's nutrition..... 158

DOINA CHIABURU-CHIOSA, ANGHELINA CHIABURU,
MIHAIL MANIUC

BERA in diagnostics of sensorineural hearing loss in children
with the perinatal CNS pathology 161

ALEXANDRU ZNAGOVAN, IULIANNA LUPASCO

Innovative technologies, active substances and preparations
used in cancer diseases therapy 164

IN MEMORIAM

IULIANNA LUPASCO, DANIELLA LUPASCO

The pantheon of honor: in memoriam Zinaida Anestiadi..... 168

HEPATOLOGY

GIULINARA AGAeva, ALIGUSEIN GHIDAIATOV

Hepatitis Delta: the contemporary issues of the problem
(review of the literature)85

MARIANA AVRICENCO, IRINA RUSU, LILIA BABA

The efficacy of direct antiviral therapy
in HCV cirrhotic patients.....92

NICOLAE BODRUG, DOINA BARBA, IRINA COȘCIUG, NATALIA
ANTONOVA, ELENA TOFAN, SUZANA CHISTOL, ION IVASCO

Optimization of the complex treatment in patients with liver
cirrhosis95

IRINA CABAC-POGOREVICI

Intrarenal hemodynamics in the prognostic assessment of the
patients with liver cirrhosis..... 100

MARTA DOGOT

Hepatic metabolism of clopidogrel 104

ANA FUIOR, STELA FUIOR, ANGELA PELTEC

Novel risk biomarkers of cardiovascular pathology in nonalco-
holic fatty liver disease..... 107

VLADIMIR HOTINEANU, ADRIAN HOTINEANU, SERGHEI
BURGOCI

Surgical approach of early and intermediate hepato-cellular
carcinoma on cirrhotic liver 113

IULIANNA LUPASCO, VLADA-TATIANA DUMBRAVA, INNA
VENGHER, ELENA BEREZOVSCAIA, DANIELLA LUPASCO

Metabolic syndrome and hepatocellular cancer 117

NINELI REVENCO, RODICA EREMCIUC

Liver disorders in children with autoimmune systemic disease
(Review of the literature) 122

SUHER ABU SIAM, ANGELA PELTEC

Novel therapeutic approach in nonalcoholic fatty
liver disease 126

NATALIA TARAN, GRIGORE IVANCOV, IULIANNA LUPASCO,
ADRIAN HOTINEANU

Hepatocellular carcinoma in the aspect of inclusion of the
recipient on the waiting list..... 131

ANA VESELOVSKAIA

Drug-induced liver injury 134

REVIEW OF THE LITERATURE

SERGHEI BURGOCI

Medical-surgical management of hepatocellular
carcinoma..... 139

ALEXANDRU FERDOHLEB

Remote results and quality of life of patients who underwent
reconstructive surgery for benign

biliary strictures 145

ALINA JUCOV

Ulcerative colitis and viral liver diseases
(research article) 153

VARIOUS

ANGELA CAZACU-STRATU, CATALINA CROITORU,
ELENA CIOBANU

Hygiene aspects of children's nutrition..... 158

DOINA CHIABURU-CHIOSA, ANGHELINA CHIABURU,
MIHAIL MANIUC

BERA in diagnostics of sensorineural hearing loss in children
with the perinatal CNS pathology 161

ALEXANDRU ZNAGOVAN, IULIANNA LUPASCO

Innovative technologies, active substances and preparations
used in cancer diseases therapy 164

IN MEMORIAM

IULIANNA LUPASCO, DANIELLA LUPASCO

The pantheon of honor: in memoriam Zinaida Anestiadi.... 168

CZU: [61.2+613.8/9] (478)

EXTINDEREA
SERVICIILOR DE SĂNĂTATE
PRIETENOASE TINERILOR
ÎN REPUBLICA MOLDOVA.
REALIZĂRI ȘI LECȚII ÎNVĂȚATE

Tamara ȚURCANU¹, Galina LESCO²,
¹USMF Nicolae Testemițanu,
²Asociația Sănătate pentru Tineri

Summary

Youth-Friendly Health Services scaling up in Republic of Moldova: Achievements and lessons learned

This paper analyzed the first results in the youth-friendly health services (YFHS) scaling up, launched in Moldova in 2011. Based on this analysis have made a number of lessons learned, needed to be taken into consideration in planning the next steps in the development of YFHS.

The work was based on analysis of official statistics in the health and development of adolescents and young people, the annual reports of activity Youth Friendly Health Centres (49 san form) for 2011-2015 and monitoring visits; data coverage studies Services in the YFHS (2012, 2015) by interviewing 10-24 years old; results of evaluation of compliance mandatory health education curricula of educational institutions by applying SERAT assessment tool, UNESCO 2014 and operational reports of the Moldovan-Swiss project "Healthy Generation".

The obtained results indicate that during the youth-friendly health services scaling up proces, initiated in 2011, access of yang people to YFHS increased in the last 5 years more than 3 times. Thus, in 2011 had access to YFHS about 5% of youth 10-24 years, and in 2015 – already 18%. About 35% of the beneficiaries of these services are boys. YFHS are curently (2016) offered by a network of 38 Youth Friendly Health Centers (YFHC), which operates in all districts and municipalities of the country. For comparison – in 2011 functioned, partly prepondert, only 12 YFHCs.

În the same time, from 2012 till 2015, in the districts where established new YFHCs proportion of parents who support their children adolescents in addressing to YFHS increased near 2 times – from 12,1% to 22, 4%.

However, that they yielded results in increasing access Remar young people from Moldova over 3 times in the last 3-4 years the youth-friendly health services, continued efforts are needed to ensure the quality and sustainability of these services. The impact of YFHS on the adolescent's and youth health indicators can be increased by introducing comprehensive programs for health education, including sexuality education in the compulsory school curricula; through ongoing information and communication with parents and other community members about the importance of adolescent health and the application of functional mechanisms of intersectoral collaboration and referral health of adolescents.

Keywords: adolescents, youth, youth friendly health services

Резюме

Расширение доступа к услугам здравоохранения дружественных к молодежи в Республике Молдова: достижения и извлеченные уроки

В этой статье были проанализированы первые результаты в процессе расширения услуг здравоохранения дружественных к молодежи (УЗДМ), начатого в Республике Молдова в 2011 году. На основе этого анализа были сформулированы ряд извлеченных уроков, необходимых принять во внимание, планируя следующие шаги в развитии УЗДМ. Работа основана на: анализе официальных статистических данных в области здравоохранения и развития подростков и молодежи; ежегодные отчеты деятельности центров здоровья дружественных к молодежи (форма 49 san) за 2011-2015 годы; данные исследований Охвата УЗДМ (2012, 2015) путем опроса молодых людей 10-24 лет в репрезентативной выборке; результаты оценки соответствия обязательных школьных программ по комплексному воспитанию здорового образа жизни, включительно половое воспитание, путем применения инструмента оценки программ профилактического образования SERAT, ЮНЕСКО (2014), и оперативные отчеты молдавско-швейцарского проекта "Здоровое поколение".

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в ходе процесса расширения услуг здравоохранения дружественных к молодежи, инициированного в 2011 году, доступ молодежи к УЗДМ увеличился за последние 5 лет более чем в 3 раза. Таким образом, в 2011 году имели доступ к УЗДМ около 5% молодежи 10-24 лет, а в 2015 году – уже 18%. Около 35% получателей этих услуг являются юноши. УЗДМ в настоящее время (2016 г.) предоставляются сетью 38 центров здоровья дружественных к молодежи (ЦЗДМ), которая осуществляет свою деятельность во всех районах и муниципалитетах страны. Для сравнения – в 2011 году функционировало, частично, только 12 ЦЗДМ. Также, с 2012 до 2015 года, в районах, где они были открыты новые ЦЗДМ, доля родителей, которые поддерживают своих детей подростков в решении посетить УЗДМ увеличилось примерно в 2 раза – с 12,1% до 22, 4%.

Вместе с тем, в результате расширения доступа молодых людей из Республики Молдова к УЗДМ более чем в 3 раза за последние 3-4 года, необходимы дальнейшие усилия для обеспечения качества и устойчивости этих услуг. Влияние УЗДМ на состояние здоровья подростков и молодежи может быть увеличена путем введения комплексного воспитания здорового образа жизни, включительно половое воспитание, в обязательные школьные программы, в ходе постоянного информирования и общения с родителями и другими членами сообщества о важности здоровья подростков, и применения функциональных механизмов межсекторного сотрудничества и перенаправления в области подросткового здоровья.

Ключевые слова: подростки, молодежь, услуги здравоохранения дружественные к молодежи

Introducere

Fiecare al nouălea locuitor al Republicii Moldova este un adolescent de 10-19 ani, iar adolescenții și tinerii în vârstă de 10-24 de ani reprezintă circa a cincea parte din populația Republicii Moldova (începutul anului 2016) [1]. Deoarece proporția populației tinere este în descreștere esențială, în decursul ultimului deceniu, datorită proceselor de îmbătrânire a populației țării, valoarea vieții și sănătății fiecărui adolescent este foarte mare.

Tinerii din Republica Moldova sunt expuși la numeroase riscuri: sex neprotejat, sarcini timpurii, abuz de droguri și de alte substanțe, infecții cu transmitere sexuală (inclusiv HIV/SIDA) și violență. Vulnerabilitatea acestora devine și mai mare din cauza sărăciei, lipsei supravegherii părintești datorate nivelului mare al migrației, fenomenului de violență în familie, răspândit pe scară largă, și lipsei accesului la servicii de calitate.

Adolescenții care trăiesc în mediul rural și provin din familii sărace și vulnerabile, tinerii cu comportamente riscante (cei care fac abuz de substanțe, inclusiv droguri injectabile; cei ce practică relații sexuale neprotejate) au cea mai mare probabilitate de acces limitat la serviciile de bază și de a nu fi luați în seamă de prestatorii de servicii. În Moldova, majoritatea serviciilor de bază nu sunt centrate pe tineri, promovând o ambianță generală care nu oferă nici siguranță, nici susținere și nu satisface nevoile de bază ale adolescenților.

Guvernul Republicii Moldova a enunțat ca prioritate sănătatea și dezvoltarea adolescenților și tinerilor într-un șir de documente de politici și strategice, cum ar fi Conceptul național pentru serviciile de sănătate prietenoase tinerilor (2005), Politica națională de sănătate pentru perioada 2007-2021, Strategia pentru tineret pentru anii 2009-2013, Strategia națională privind sănătatea reproducerii pentru perioada 2005-2015, Strategia în sănătatea și dezvoltarea copiilor și adolescenților (care este în proces de aprobare), orientate spre sporirea accesului adolescenților și tinerilor la informații și servicii de sănătate de calitate.

Un pas important a fost crearea rețelei de centre de sănătate prietenoase tinerilor în anii 2002-2005, când cu sprijinul UNICEF, al Asociației Internaționale pentru Dezvoltare (AID), Băncii Mondiale și Agenției Elvețiene pentru Dezvoltare și Cooperare, au fost instituite unsprezece centre noi. Aceste centre, din 2007 au fost încadrate în sistemul de stat de asistență medicală ca unități funcționale ale instituțiilor medico-sanitare publice, în baza cărora au fost create, iar din 2008 a început finanțarea de către CNAM.

Din anul 2011 a pornit procesul de extindere a serviciilor de sănătate prietenoase tinerilor (SSPT),

inițiat prin Ordinul MS nr. 956 cu privire la extinderea serviciilor de sănătate prietenoase tinerilor, fiind susținut și de SDC, UNICEF: Proiectului *Generație sănătoasă – extinderea serviciilor de sănătate prietenoase tinerilor*.

Scopul lucrării a fost analiza primelor rezultate obținute în procesul de extindere a serviciilor de sănătate prietenoase tinerilor, inițiat în Republica Moldova din 2011, a lecțiilor învățate, necesare de a fi luate în considerație în planificarea pașilor următori în dezvoltarea SSPT.

Materiale și metode

Lucrarea s-a bazat pe analiza datelor statistice oficiale în domeniul sănătății și dezvoltării adolescenților și tinerilor, pe rapoartele anuale ale activității centrelor de sănătate prietenoase tinerilor pentru anii 2011-2015, rapoartele operaționale ale Proiectului moldo-elvețian *Generație Sănătoasă*.

S-au utilizat și datele studiilor de acoperire cu servicii de sănătate prietenoase tinerilor, efectuate de Asociația *Sănătate pentru Tineri* (SPT) în 2012 pe un eșantion reprezentativ de tineri de 10-24 de ani și în 2015 pe alt eșantion de tineri. Metodologia studiului s-a bazat pe *WHO. Coverage assessment guidebook – a guide to assessing the coverage of quality health services for adolescents, 2011* [2].

Pentru a crea un tablou complex al intervențiilor efectuate în domeniul sănătății adolescenților, au fost analizate și rezultatele evaluării corespunderii educației pentru sănătate din curriculumul obligatoriu al instituțiilor de învățământ preuniversitar prin aplicarea instrumentului de evaluare *SERAT*, UNESCO, efectuate de către SPT de comun cu reprezentanții Ministerului Educației în 2014 [3].

Rezultate și discuții

În rezultatul procesului de extindere a SSPT, inițiat în 2011, accesul tinerilor la astfel de servicii adaptate nevoilor lor reale a sporit mai mult de 3 ori (figura 1).

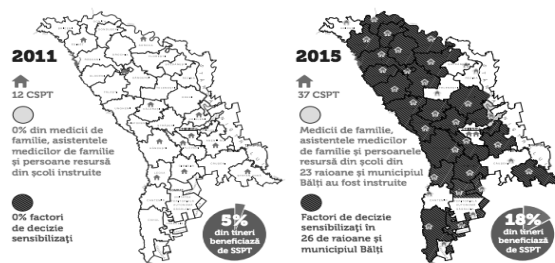


Figura 1. Rezultatele intermediare ale procesului de extindere a SSPT în Republica Moldova, 2011-2015

Acest progres a fost asigurat prin măsurile de extindere a SSPT pe verticală și pe orizontală.

I. Rezultatele extinderii SSPT pe verticală.

În corespundere cu recomandările OMS [4], extinderea pe verticală a SSPT în Republica Moldova a inclus următoarele măsuri:

- **Optimizarea cadrului legislativ și normativ existent pentru a asigura accesul universal la SSPT:**

- o Elaborarea componentei *Sănătatea sexual-reproductivă a adolescenților* în cadrul Legii privind sănătatea reproducerii (nr. 138 din 15.06.2012) [5].

- o Elaborarea normelor de funcționare a CSPT (Ordinul MS nr. 868 din 31.07.2013), inclusiv a formelor de monitorizare și raportare a activității CSPT [6].

- o Elaborarea Strategiei în domeniul sănătății și dezvoltării copiilor și adolescenților cu suportul OMS (în proces de aprobare).

- **Perfecționarea mecanismelor de finanțare a SSPT:**

Elaborarea standardelor de referință privind estimarea bugetului global pentru CSPT în urma evaluării economice a SSPT în Republica Moldova. În consecință, CNAM în 2016 alocă **13,9** mil. lei pentru finanțarea CSPT, de 1,8 ori mai mult decât în 2014, dar acestea au acoperit ceva mai mult de jumătate din costurile necesare pentru a asigura activitatea optimă a CSPT, evaluate de către MS și UNICEF în 2012/2013.

- **Pledoarie cu factorii de decizie naționali și locali în vederea implementării SSPT.**

Ghidarea acțiunilor care trebuie să fie întreprinse de către autoritățile medicale de la nivelele municipal/raional și instituțional în procesul de extindere a SSPT.

Material de pleadoarie cu autoritățile publice locale (APL) privind sănătatea adolescenților:

- Ședințe de orientare a factorilor de decizie locali în extinderea serviciilor de sănătate prietenoase tinerilor, efectuate în fiecare raion și municipiu, în cadrul cărora s-au elaborat:

- Planuri locale în domeniul sănătății și dezvoltării adolescenților;

- Cadrul de referință intersectorial privind adolescenții cu probleme de sănătate la nivel local.

Un rol important în activitățile de pleadoarie îl au cele efectuate cu sectorul de educație, pentru a introduce în curriculumul școlar programele comprehensive de educație pentru sănătate, inclusiv educația sexuală. Pentru a argumenta mai eficient necesitatea revizuirii programelor școlare existente în Republica Moldova, a fost aplicat instrumentul *SERAT*, elaborat de UNESCO, în evaluarea corespunderii programelor de educație pentru sănătate din curriculumul obligatoriu școlar (din cadrul disciplinei *Educație civică*) cu Standardele internaționale privind educația comprehensivă și educația sexuală (figura 2).

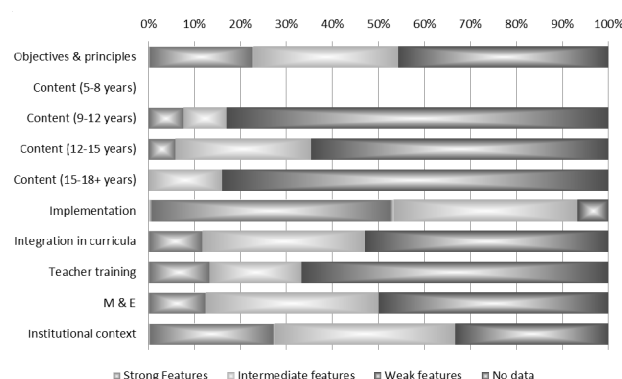


Figura 2. Corespunderea programelor de educație pentru sănătate din curriculumul obligatoriu școlar (din cadrul disciplinei Educație civică) cu Standardele internaționale privind educația comprehensivă și educația sexuală (UNESCO, Republica Moldova, 2014)

Rezultatele obținute au evocat corespunderea în proporție minimă a acestor programe cu cerințele internaționale, atât la nivel de obiective de studiu, cât și la conținut, adaptarea pe vârste, integrarea în curriculum, instruirea profesorilor, monitorizare și evaluare etc.

- **Revizuirea curriculumului universitar și postuniversitar pentru a îmbunătăți competențele și atitudinile personalului medical față de lucrul cu adolescenții/asistența sănătății adolescenților:**

- o Programul elaborat de instruire a specialiștilor de la diferite nivele privind sănătatea adolescenților;

- o Curriculumurile unversitar și postuniversitar ale USMF *Nicolae Testemițanu* revizuite, cu introducerea cursului *Sănătatea adolescenților* în Programul de instruire continuă și Programul de pregătire a medicilor-pediatri rezidenți. Procesul continuă.

- **Elaborarea / adaptarea materialelor de auto-instruire, materialelor de instruire și ghidurilor pentru profesioniștii implicați în asistența și promovarea sănătății adolescenților:**

- o Ghidul de asistență integrată a sănătății adolescenților (AISA), OMS, pentru prestatorii de servicii medicale, adaptat și tradus în limbile română și rusă, este în proces de desiminare și implementare.

- o Ghidul privind promovarea sănătății și dezvoltării adolescenților, elaborat și editat (pentru persoanele-resursă din școli și comunitate).

- o Protocoalele/algoritmele cazurilor de prevenție în cadrul CSPT sunt în process de elaborare.

- o Site-ul de resurse pentru specialiștii în domeniul sănătății adolescenților www.sspt.md funcționează (circa 40000 vizite anual).

- **Elaborarea / adaptarea materialelor informaționale pentru tineri și pentru alți membri ai comunității:**

○ În decursul anului 2014-2015 a fost desfășurată campania informațională *Fac ce vreau, dar știu ce fac*, lansată în februarie 2014. În cadrul acesteia au fost elaborate un set de șapte filme informative, un șir de materiale informaționale, distribuite de CSPT, campanie care va continua și în anii viitori.

○ Sursele de informare pentru tineri și părinți privind sănătatea tinerilor sunt diversificate și disponibile cu:

a) site-ul de informare a adolescenților și tinerilor www.teenslive.info funcționează – a început prestarea consilierii on-line din iunie 2015 (SPT&UNESCO); de asemenea www.neovita.md (circa 25000 vizite anual);

b) emisiunea pentru părinții de adolescenți UȘA, difuzată săptămânal la TV Moldova;

c) *Ghidul părinților de adolescenți*;

d) programul de pregătire prenatală a cuplurilor tinere.

Rezultatele extinderii SSPT pe orizontală. În Republica Moldova se cer a fi întreprinse două tipuri de acțiuni la nivel de municipiu/raion și instituție medicală, pentru a asigura acest proces:

1. Replicarea pachetului extins al SSPT oferit actualmente de către CSPT prin organizarea spațiilor pentru servicii prietenoase tinerilor în fiecare raion; instruirea și organizarea activității echipei multidisciplinare în cadrul CSR

2. Replicarea pachetului de bază oferit de SSPT (abordare prietenoasă) pilotat în CSR în practica medicilor de familie și asistentelor acestora, asistentelor din școli, serviciilor medicale specializate prin instruirea și supravegherea prestatorilor de servicii menționate mai sus.

Rezultate obținute

1. CSPT au oferit un acces în creștere tinerilor în decursul procesului de extindere inițiat în 2011, când activau numai 12 CSPT, de la 5,6% în 2011 la 12,6% în 2012, 14,3% în 2013 și 16% tineri de 10-24 de ani în 2014 și 18% în 2015 (figura 3).

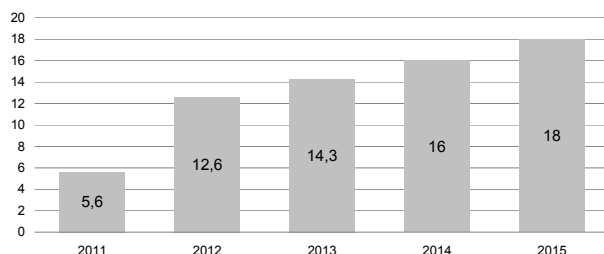


Figura 3. Procentul tinerilor de 10-24 de ani care au beneficiat de serviciile CSPT

2. Lărgirea spectrului de probleme abordate în cadrul serviciilor consultative acordate de CSPT (figura 4).

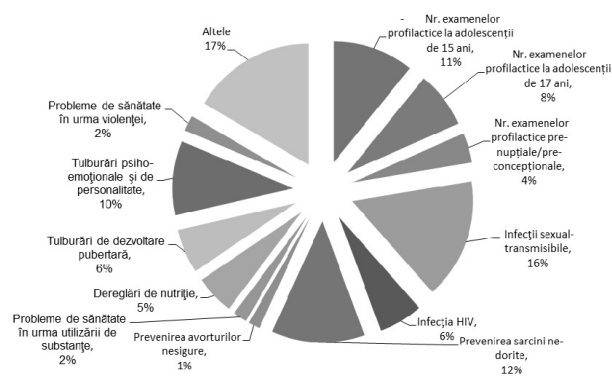


Figura 4. Structura problemelor de sănătate abordate în cadrul CSPT, I sem. 2016

3. Exemplul Republicii Moldova este prezentat ca un exemplu de succes în extinderea SSPT în cadrul Raportului global referitor la starea sănătății adolescenților *A doua șansă în a doua decadă*, lansat de OMS în anul 2014 [7] și alte câteva ediții internaționale, cum ar fi revista ONU *Entre nous*, BMC Health Services Research etc.

Concluzii

1. Procesul de extindere a serviciilor de sănătate prietenoase tinerilor a asigurat sporirea de peste 3 ori, în ultimii 3-4 ani, a accesului la servicii de sănătate adaptate nevoilor lor reale și a obținut cele mai mari succese în perioada inițială de implementare a măsurilor de informare și educare a tinerilor, precum și a părinților și a altor membri ai comunităților privind sănătatea și dezvoltarea tinerilor și serviciile pentru ei.

2. Impactul SSPT asupra stării sănătății adolescenților și tinerilor poate fi sporit prin introducerea programelor comprehensive de educație pentru sănătate, inclusiv educație sexuală, în curriculumul obligatoriu al instituțiilor de învățământ, prin programe continue de informare și comunicare cu părinții și alți membri ai comunității despre importanța sănătății adolescenților, precum și prin aplicarea unor mecanisme funcționale de colaborare și referire intersectorială în domeniul sănătății adolescenților.

Bibliografie

1. *Standarde de calitate a serviciilor de sănătate prietenoase tinerilor în Republica Moldova*. Chișinău, 2009.
2. *Proiectul Generație sănătoasă*, 2009.
3. *Accesul adolescenților și tinerilor la servicii de sănătate în cadrul asigurărilor obligatorii de sănătate*. Galina Leșco, Ghenadie Damașcan, Doina-Maria Rotaru. Centrul de Sănătate Prietenos Tinerilor Neovita, IMSP AMT Râșcani, Laboratorul științific Management și psihologie, USMF Nicolae Testemițanu.
4. *Campania Națională Să investim în sănătatea tinerilor*, 11 iulie 2014 – iovchu@unfpa.org.

5. *Soluții pentru sănătatea și dezvoltarea adolescenților din Moldova și experiența în domeniu a Estoniei*. Asociația obștească Sănătate pentru tineri; www.neovita.md.
6. *Strategia Sănătatea, dezvoltarea și bunăstarea copiilor și adolescenților în perioada 2015-2020*.
7. Личко А.Е. *Психопатии и акцентуации характера у подростков*. Л.: Медицина, 1977.
8. Гурьева В.А., Семке В.Я., Гиндикин В.Я. *Психопатология подросткового возраста*. Томск, 1994, 356 с.
9. Исаев Д.Н. *Психопатология детского возраста*. СПб.: Изд-во Спецлит, 2007, 463 с.
10. *Клиническая и судебная подростковая психиатрия*. Под ред. В.А Гурьевой. Москва, 2001, 474 с.

Prezentat la 01.09.2017

Tamara Turcanu, dr. șt. med.,
conferențiar universitar,
tel.: 069290042,
e-mail: tamara-turcanu@rambler.ru



DIN ÎNȚELEPCIUNEA TIMPURILOR

♦ Un organism sănătos este camera de oaspeți a sufletului;
un organism bolnav este o închisoare.

(Francis Bacon)

♦ Cel mai bine e să fii sănătos, frumos și bogat în mod cinstit.

(Platon)

♦ A păstra sănătatea este o datorie morală și religioasă, sănătatea este baza tuturor virtuților sociale și ele nu mai pot fi utile atunci când nu suntem bine.

(Samuel Johnson)

♦ Cartea îți este prietenul în ceasurile de neliniște, e doctorul la începutul bolilor, e sfătuitoarea de bine în nevoi, e bătrânul care te netezește pe cap și-ți arată calea cea adevărată.

(Ion Simionescu)

♦ Un bătrân va refuza, din mândrie, bucăți de pâine rămasă de la ospățul tinerilor, dar nu va refuza nicicând rămășița de glorie.

(Grigore Vieru)

♦ Sănătatea constă în pacea cu propriul temperament.

(Alexander Pope)

♦ Vârsta nu depinde de câți ani ai, ci de temperament și sănătate. Unii oameni se nasc bătrâni, iar alții nu se maturizează niciodată.

(Tryon Edwards)

PROFILAXIA RAHITISMULUI: DE LA PROTOCOL LA REALITATE

Tamara ȚURCANU, Silvia CHIOSA,
USMF Nicolae Testemițanu, Departamentul Pediatrie

Summary

Prophylaxis of rickets: from protocol to reality

Infant rickets is both a pediatric and medical-social problem with early and late consequences. The incidence of rickets in children in the Republic of Moldova is 56.5% (A.Voloc, 1989, 2001). Recent studies indicate that 30-50% of the population living in Europe and the USA suffer from vitamin D deficiency, a high prevalence being recorded among children. According to WHO recommendations, rickets prophylaxis includes two components: antenatal and postnatal prophylaxis.

Purpose: to comply with the national clinical protocol on the antenatal and postnatal prophylaxis of rickets. **Objectives:** to assess the knowledge of children's caregivers regarding the prophylaxis of rickets and its consequences.

Materials and methods. 1. It is a descriptive-observational study; the caregivers of children being enrolled in the study. The children aged between 1 month and 24 months were admitted to MSPI CMHC no. 1, during 2016. 2. The caregivers of children were subjected to the survey (worked out by Prof. Sakharov, Russia). 3. The comparison of the primary results, following the survey, with the recommendations of the national clinical protocol.

Results. The study was conducted on a lot of 104 children, aged from 1 month to 2 years, of which: 53 girls and 51 boys; 78 children aged between 1 month and 12 months, 26 children aged between 12 months and 24 months, whose parents were subjected to the survey, regarding the knowledge about the importance and the proper conduct of antenatal and postnatal prophylaxis of rickets.

Conclusions:

1. Correct antenatal prophylaxis was performed in only 26% of pregnant women.
2. 2/3 of children's caregivers did not have the correct knowledge about the prophylaxis of rickets, according to the NCP.
3. 2/3 of children's caregivers were unaware of the early or late consequences of deficient rickets.
4. 52% of children's caregivers did not have enough knowledge about the importance of breast feeding for babies (at least up to 6 months).

Keywords: children, prophylaxis, rickets

Резюме

Профилактика рахита: от протокола к реальности

Цель исследования: соблюдение родителями рекомендаций Национального клинического протокола по антенатальной и постнатальной профилактике рахита у детей.

Материал и методы: 1. В исследование были включены матери детей в возрасте от 1 до 24 месяцев, поступившие в 1-ую ГКБ г. Кишинэу. 2. Проведено анкетирование матерей (использована анкета, составленная проф. Захаровой, Россия). 3. Сравнение полученных результатов исследований с рекомендациями Национального клинического протокола по профилактике рахита. 4. Обработка статистических данных.

Результаты. 1. Были оценены знания родителей относительно антенатальной и постнатальной профилактики рахита. Антенатальная профилактика проводилась у 102 беременных из 104 опрошенных, но недостаточно и неправильно (38 беременных получили только неспецифическую профилактику, 35 – специфическую профилактику и 29 – комбинированную (специфическая и неспецифическая). 2. Из 104 опрошенных, ухаживающих за детьми (53 девочки и 51 мальчик) в возрасте 1-12 месяцев, только 29% были достаточно осведомлены относительно значения правильной профилактики рахитизма, 75% не обладали достаточными знаниями по профилактике рахита (рекомендуемая доза, возраст начала профилактики, ежедневный прием, продолжительность). 3. 48% детей находились на исключительно грудном вскармливании, 38% получали адаптированные молочные смеси и 14% получали смешанное вскармливание. 4. У всех включённых в исследование детей была определена группа здоровья: 40% – I группа, 60% – вторая и третья группа.

Выводы. 1. Антенатальная профилактика была проведена правильно только у 35% беременных. 2. 2/3 родителей не обладают достаточными знаниями относительно профилактики рахита. 3. 2/3 родителей не обладают достаточными знаниями о ранних и поздних последствиях рахита. 4. 48% родителей осознают важность грудного вскармливания. 5. Исследование демонстрирует резервы внедрения Национального клинического протокола по профилактике рахита на уровне первичной медицины.

Ключевые слова: профилактика, рахит, ребенок

Introducere

Rahitismul sugarului este o problemă atât pediatrică, cât și medico-socială, consecințele fiind timpurii și tardive. Rahitismul este o boală metabolică generală, apărută în perioada de creștere, provocată de hipovitaminoza D și caracterizată prin dereglarea metabolismului calciului și fosforului, cu tulburarea funcțiilor organismului, mineralizării osoase.

Incidența rahitismului la copiii din Republica Moldova constituie 56,5% (A. Voloc, 1989, 2001) [1]. Studiile recente denotă că 30-50% din populația care trăiește în Europa și SUA suferă de deficiență de vitamina D [13], prevalența în rândul copiilor fiind mare. De exemplu, 61% din copiii din SUA au nivelul 25 (OH) D de 15-29 ng/ml, iar 9% – mai mic de 15 ng/ml [14]. Alte studii epidemiologice, efectuate în Brazilia, arată prevalența ridicată a deficitului de vitamina D, în ciuda prezenței suficiente a luminii solare (deficit de vitamina D – mai mică de 20 ng/ml la 14% din copiii sub 10 ani și 24% din adolescenți). În Emiratele Arabe Unite a fost apreciat nivelul vitaminei D la patru grupe de vârstă (183 de copii). Incidența deficitului de vitamina D era mai înaltă la copiii cu vârsta cuprinsă între 8 și 14 ani, comparativ cu cei de 2-7 ani [15]. Astfel, copiii de vârstă pubertară sunt cei mai expuși riscului de deficit de vitamina D.

Vitamina D este necesară pentru asimilarea calciului în oase, dar nu numai. Cercetările au descoperit că absența acestei vitamine are un impact important în astm, cancer, depresie, bolile de inimă, diabet și chiar în creșterea în greutate. Astfel, vitamina D este una din cele mai importante, care nu trebuie să lipsească din componența consumului zilnic.

Profilaxia antenatală. Măsurile nespecifice pentru toate femeile însărcinate: mod de viață activ, alimentație rațională; vitamina D – 500 UI pe zi în ultimul trimestru de sarcină în timpul însoțit și 1000 UI în situații speciale (condiții de trai nefavorabile, alimentație defectuoasă, disgravidie) sunt indicate femeilor din grupa de risc cu gestoze, patologie SNC care necesită terapie anticonvulsivantă; patologie cardiovasculară: malformații cardiace, hipertensiune arterială, disfuncții vegetative; patologia aparatului gastrointestinal, insuficiență renală; maladii ce necesită antibioticoterapie; maladii endocrine, condiții sociale nefavorabile.

Profilaxia postnatală. Măsurile nespecifice: regim corect al copilului – maxim plimbări la aer curat, efort asupra sistemului osos, masaj, igienă perfectă; alimentație la sân, la necesitate – produse lactate adaptate, diversificare corectă a rației alimentare.

Profilaxia specifică. Vitamina D – 500-700 UI pe zi, de la a 7-a – 10-a zi de viață a copilului, pe o durată de 24 luni; vitamina D – 800-1000 UI pe zi pentru copii din grupa de risc – 1 lună, apoi se reia cu 500

UI pe zi: prematuritate, dismaturitate, malnutriție congenitală, traumă intranatală, asfixie în naștere, hipoxie cronică intrauterină, convulsii de orice origine, septicemie, icter neonatal prelungit, malformații congenitale gastrointestinale, bronhopulmonare; diaree de etiologie diferită; copii cu condiții sociale precare, din instituții rezidențiale; sugarii alimentați mixt sau artificial. Vitamina D – 1000-1200 UI pe zi, pe parcursul a 24 luni, la copilul născut prematur; vitamina D prin metoda stoss – 200 000 UI per os la 2-4, 6, 9, 12-24 luni (în cazuri excepționale, când nu este posibilă administrarea zilnică orală a vitaminei D).

Scopul studiului a fost respectarea Protocolului clinic național referitor la profilaxia antenatală și postnatală a rahitismului.

Obiective:

- Aprecierea cunoștințelor îngrijitorilor de copii privind profilaxia rahitismului și a consecințelor acestuia.
- Vârsta la care se începe profilaxia.
- Doza de vitamina D administrată în profilaxia rahitismului.
- Durata profilaxiei rahitismului.
- Consecințele neefectuării corecte a profilaxiei rahitismului antenatal și postnatal.

Materiale și metode

1. Este un studiu descriptiv-observațional. În studiu au fost incluși îngrijitori de copii cu vârsta cuprinsă între o lună și 24 luni, internați în IMSP SCMC nr. 1 pe parcursul anului 2016.

2. Am anchetat îngrijitori de copii (folosind ancheta elaborată de prof. Zaharov, Rusia).

3. Compararea rezultatelor obținute în urma anchetării cu recomandările Protocolului clinic național.

Rezultate obținute

Studiul a fost efectuat pe un lot de 104 copii cu vârsta până la 2 ani, dintre care 53 fete și 51 băieți, cu vârsta între 1 lună 12 luni – 78, cu vârsta între 12 și 24 luni – 26 copii.

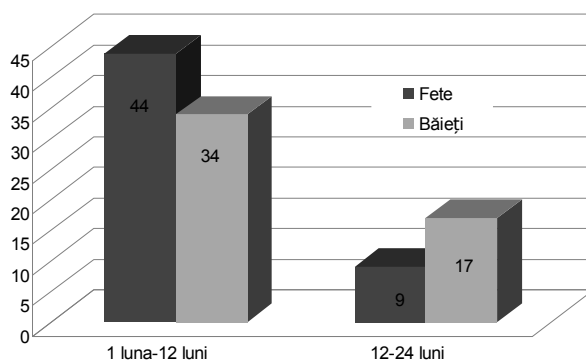


Figura 1. Reprezentarea grafică a copiilor după vârstă și sex

Din cei 104 îngrijitori de copii anchețați, 29 posedau cunoștințe corecte despre profilaxia rahitismului, aplicând recomandările Protocolului clinic național (PCN), iar 75 nu posedau cunoștințe suficiente referitoare la profilaxia rahitismului, neefectuând complet profilaxia conform recomandărilor.

Cunoașterea și aplicarea PCN

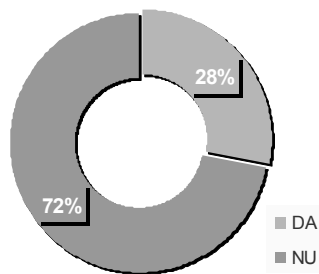


Figura 2. Nivelul cunoștințelor privind profilaxia rahitismului conform PCN

Celor 28% de copii cărora li s-a efectuat corect profilaxia rahitismului au avut vârsta: 1–6 luni – opt copii; 6–12 luni – nouă copii; 12–24 luni – 12 copii.

Majoritatea îngrijitorilor care au respectat PCN l-au aplicat copiilor cu vârsta de până la 12 luni, ceea ce reprezintă o majoritate (17 copii), cu diminuarea pentru vârsta de 12-24 luni.

Din cei 104 îngrijitori de copii, 75 (72%) nu posedau cunoștințe complete referitor la profilaxia rahitismului (doza recomandată, vârsta inițierii profilaxiei, administrarea zilnică și întreruperea administrării).

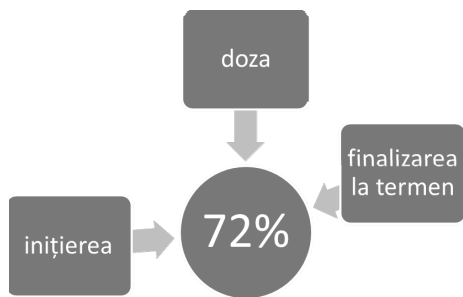


Figura 3. Factorii determinanți ai nerespectării PCN

Din cei 75 de copii la care nu s-a efectuat corect profilaxia, 29 (27%) au inițiat la termen profilaxia, dar nu au respectat doza, durata administrării. Celelalte 55% s-au distribuit astfel: 51 (68%) copii nu au inițiat-o la termenul potrivit, inițind-o la 10 zile – o lună, o lună – 2 luni, 2-3 luni, iar 4 (5%) nu au inițiat în general profilaxia, subestimând importanța ei.

Profilaxia antenatală

Evaluând corectitudinea profilaxiei efectuate antenatal, de asemenea am determinat necorespunderi: lipsa uneia dintre componentele profilaxiei

antenatale (specifică/nespecifică), folosirea diferitor preparate ce nu conțin o cantitate suficientă de vitamina D.

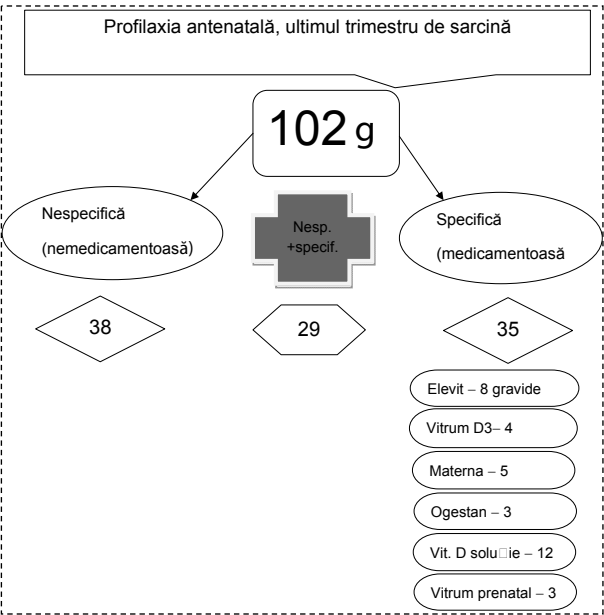


Figura 4. Rezultatele efectuării profilaxiei antenatale

Așadar, din totalul de mame care au fost anchețate, 102 au efectuat profilaxia antenatală. Acestea au fost împărțite în 3 grupe: au realizat profilaxia nespecifică 38 gravide, 35 au efectuat profilaxia specifică. Doar 12 gravide au efectuat profilaxia medicamentoasă specifică (vitamina D), 29 au făcut o combinație între profilaxia specifică și cea nespecifică, primind cel puțin 500 UI de vit. D.

Alimentația copilului este un factor determinant atât în dezvoltarea copilului, cât și în profilaxia rahitismului. Analizând alimentația copiilor studiați, am determinat că 48% din ei sunt alimentați exclusiv cu lapte matern, 38% – doar cu formule de lapte praf, 14% au primit o alimentație mixtă. OMS recomandă alimentația naturală (laptele matern) până la doi ani.

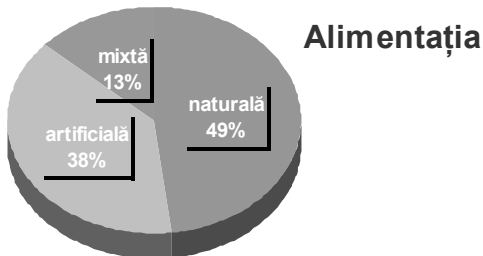


Figura 5. Reprezentarea procentuală a tipului de alimentație a copilului

Alimentul complementar joacă un rol important în profilaxia rahitismului, OMS recomandând a fi introdus la vârsta de 6 luni.

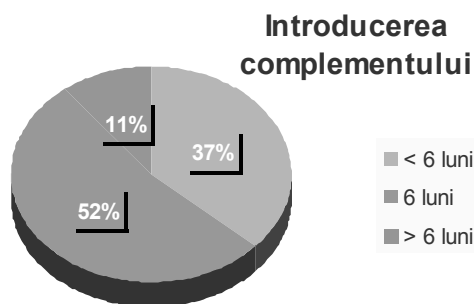


Figura 6. Termenul introducerii alimentelor complementare

Din totalul de părinți intervievați, doar 53% au inițiat diversificarea corectă a alimentării, iar 47% au inițiat-o timpuriu sau tardiv.

Din cele 72% de îngrijitori care nu dispun de cunoștințe suficiente referitor la profilaxia rahitismului, 52% nu dispun nici de cunoștințe suficiente privind alimentația corectă a copilului sugar. Acești copii, conform Protocolului clinic național, necesită o doză zilnică mai mare de vitamina D – 800-1000 UI.

Copiii din grupele de risc pentru rahitism necesită o supraveghere mai riguroasă. La toți copiii din lotul de studiu s-a apreciat grupa de sănătate.

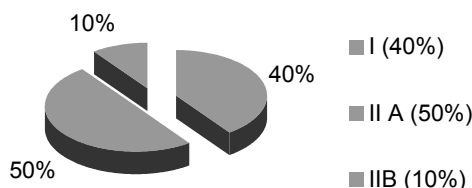


Figura 7. Grupele de sănătate

Din grupa de sănătate fac parte doar 30%, 70% fiind din grupa de risc, care necesită profilaxia corectă și completă cu vitamina D.

Concluzii

1. Profilaxia antenatală corectă a fost efectuată doar la 26% din gravide.

2. 2/3 din îngrijitorii de copii nu posedau cunoștințe corecte despre profilaxia rahitismului conform PCN.

3. 2/3 din îngrijitorii de copii nu cunoșteau consecințele timpurii sau tardive ale rahitismului carențial.

4. 52% din ei nu cunoșteau suficient importanța alimentației naturale a sugarului (cel puțin până la 6 luni).

5. Studiul demonstrează existența unor carențe în aplicarea Protocolului clinic național referitor la profilaxia rahitismului la nivel de AMP.

Recomandări

1. Fortificarea abilităților de comunicare a medicilor de familie cu îngrijitorii de copii, pentru un impact durabil în contextul educației familiei care crește un copil sănătos.

2. Promovarea modului sănătos de viață.

Bibliografie

1. *Protocolul clinic național „Rahitismul la copii”*. Chișinău, 2010.
2. Garland C.F., Gorham E.D., Mohr S.B., Garland F.C. *Vitamin D for cancer prevention: global perspective*. In: Ann. Epidemiol., 2009; nr. 19, p. 468-483.
3. Danescu L.G., Levy S., Levy J. *Vitamin D and diabetes mellitus*. In: Endocrine, 2009; nr. 35, p. 11-17.
4. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D. et al. *Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension*. In: Hypertension, 2007; nr. 49, p. 1063-1069.
5. Pilz S., März W., Wellnitz B. et al. *Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008; nr. 93, p. 3927-3935.
6. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. et al. *Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality*. In: Arch. Intern. Med., 2008; nr. 168, p. 1340-1349.
7. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S., Camargo C.A. Jr. *Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults*. In: Am. Geriatr. Soc. 2009; nr. 57, p. 1595-1603.
8. Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M. *25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. In: Atherosclerosis, 2009; nr. 205, p. 255-260.
9. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. *25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study*. In: Arch. Intern. Med., 2008; nr. 168, p. 1174-1180.
10. Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. In: Science, 2006; nr. 311, p. 1770-1773.
11. Arnson Y., Amital H., Shoenfeld Y. *Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations*. In: Ann. Rheum. Dis., 2007; nr. 66, p. 1137-1142.
12. Autier P., Gandini S. *Vitamin D supplementation and total mortality: A metaanalysis of randomized controlled trials*. In: Arch. Intern. Med., 2007; nr. 167, p. 1730-1737.
13. Holick M.F. *Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application*. In: Ann. Epidemiol., 2009; nr. 19 (2), p. 73-78.
14. Kumar J., Muntner P., Kaskel F.J., Hailpern S.M. *MLM Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004*. In: Pediatrics, 2009; nr. 124, p. 362-370.
15. Rajah J., Haq A., Pettifor J.M. *Vitamin D and calcium status in urban children attending an ambulatory clinic service in the United Arab Emirates*. In: Dermato-Endocrinology, 2012; nr. 4(1), p. 1-5.

16. Rahitismul carențial la copii: curs pentru studenți. www.usmf.md.
17. Munns C., Zacharin M.R., Rodda C.P. et al. *Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement*. In: MJA, 2006; nr. 185, p. 268–272.
18. Н.П. Шабалов. *Рахит – дискуссионные вопросы, с-101*. В: Педиатрия, № 4, 2003, журнал имени Ф.Н. Серанского.
19. Holick M.F. *High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health*. In: Mayo Clin. Proc., 2006; nr. 81(3), p. 353–373.
20. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C., Dietrich T., Dawson-Hughes B. *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes*. In: Am. J. Clin. Nutr., 2006; nr. 84, p. 18–28.
21. Płudowski P. et al. *Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency*. In: Endokrynologia Polska, 2013.
22. Koutkia P., Chen T.C., Holick M.F. *Vitamin D Intoxication Associated with an Over-the-Counter Supplement*. In: N. Engl. J. Med., 2001; nr. 345(1), p. 66–67.
23. Adams J.S., Lee G. *Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication*. In: Annals. Int. Med., 1997; nr. 127, p. 203–206.
24. P. Mogoreanu. *Profilaxia și tratamentul bolilor nutriționale ale copiilor*. P. 9.
25. *Vitamin D inhibits lymphangiogenesis through VDR-dependent mechanisms*. In: Rep. 2017, Mar. 17;7: 44403. doi: 10.1038/srep44403. [PubMed].
26. *Association of Serum 25-hydroxy – vitamin D Concentration and Arterial Stiffness among Korean Adults in Single Center*. In: J. Bone Metab., 2017 Feb; nr. 24(1), p. 51–58. doi: 10.11005/jbm.2017.24.1.51. Epub 2017 Feb 28. [PubMed].
27. *Hypoparathyroidism: Less severe hypocalcemia with treatment with vitamin D2 compared to calcitriol*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2017, Jan. 23. doi: 10.1210/jc.2016-3712. [PubMed].
28. *Vitamin D receptor gene polymorphisms among Emirati patients with type 2 diabetes mellitus*. In: J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 2017, Mar. 16. pii: S0960-0760(17)30077-8. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.03.012. [PubMed].
29. *Physical activity, Vitamin D, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Whites and Blacks: the ARIC Study*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2017, Feb. 17. doi: 10.1210/jc.2016-3743. [PubMed].
30. *Association of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorders with Mean Platelet Volume and Vitamin D*. In: Med. Sci. Monit., 2017, Mar. 20; nr. 23, p. 1378–1384. [PubMed].
31. *Cardiovascular diseases, depression disorders and potential effects of omega-3 fatty acids*. In: Physiol. Res., 2017, Feb. 28 [PubMed].
32. *Muscular effects of vitamin D in young athletes and non-athletes and in the elderly*. In: Hormones (Athens), 2016, Oct.; nr. 15(4), p. 471–488. doi:10.14310/horm.2002.1705[PubMed].

Prezentat la 9.10.2017

Tamara Țurcanu, d. șt. med.,
conferențiar universitar,
tamara-turcanu@rambler.ru,
tel.: 069290042

DIN ÎNȚELEPCIUNEA TIMPURILOR

✦ Vindecarea unei boli, în majoritatea cazurilor, este ușurată de voința bolnavului.

(Seneca)

✦ Când vine vremea să mănânci corect și să începi să faci exerciții, nu există “Voi începe de mâine”. Măine este boala.

(V. L. Allineare)

✦ Căruntețea lui Dumnezeu, zăpada-n Carpați și halatul medicului – atât a rămas curat în lumea asta.

(Grigore Vieru)

✦ De câte ori trebuie să cadă cetățenii, pentru ca politicienii să învețe să meargă?

(Hasier Agirre)

CZU: [616.24-002.5]

PARTICULARITĂȚILE PACIENȚILOR CU TUBERCULOZĂ, PIERDUȚI DIN SUPRAVEGHERE

Serghei CIOBANU,
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc

Summary

Features of patients with tuberculosis lost to follow-up

Despite important measures implemented for the upgrade of diagnostic tools, treatment, follow-up and public communication, the rate of lost to follow-up patients from the Republic of Moldova remains over the European average. The literature review of the national and international studies established that the risk for disease development and treatment outcome are correlated with social determinants, which includes social economic environment, physical environment and individual characteristics of the patient. It was established that patient's insufficient management and reduced support of the civil sector were contributive factors for low therapeutic compliance and high rate of lost to follow-up patients. Psychotherapies and individual approach, based on an adequate information strategy are important measures in the struggle against tuberculosis and improvement of the therapeutic outcome.

Keywords: tuberculosis, treatment, loss to follow-up

Резюме

Особенности больных туберкулёзом, прервавших лечение

Несмотря на большие усилия, направленные на модернизацию мер диагностики, лечения, контроля и общественного информирования, уровень больных туберкулёзом, потерянных из наблюдения, в Молдове остаётся выше среднеевропейского. Местные и международные исследования показывают, что риск заболевания и результаты лечения коррелируют с социальными детерминантами, которые включают социально-экономическую, физическую сферы и индивидуальные особенности пациента. Было установлено, что недостаточный подход к пациенту и недостаточная поддержка со стороны гражданского сектора являются одними из факторов, способствующих низкой приверженности к лечению и высоким уровнем больных, потерянных из наблюдения. Психотерапевтические мероприятия и индивидуализированный подход, основанные на надлежащей информационной стратегии, являются важными мерами борьбы с туберкулёзом и оптимизации терапевтического результата.

Ключевые слова: туберкулёз, факторы риска, потерянные из наблюдения

Introducere

Tuberculoza reprezintă o gravă problemă de sănătate publică, afectând populația la vârsta maximei activități economice și reproductive [31]. Fiind un exemplu clasic de boală infecțioasă corelată cu determinanții sociali ai sănătății, tuberculoza este o expresie a inegalităților sociale, astfel încât statutul socioeconomic și educațional, etnia, rasa, vârsta și sexul, mediul rezidențial și tipul de ocupație reprezintă particularitățile definitorii ale pacienților cu tuberculoză, condiționând evoluția bolii și rezultatul final [28].

Conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății din 2015, Republica Moldova este una dintre țările regiunii europene a OMS în cadrul căreia controlul tuberculozei este prioritar și una dintre cele 30 de țări ale lumii cu cea mai mare povară a tuberculozei multidrog-rezistente (TB-MDR) [25]. Conform Anuarului Statistic al Sistemului de Sănătate din 2016, incidența globală (care include cazurile noi și recidivele) a tuberculozei în 2015, în republică, a constituit 83,0 cazuri la 100.000 populație.

Evaluarea rezultatelor tratamentului antituberculos în 2014 la pacienții tratați pentru tuberculoză prezumpțivă sau confirmată sensibilă a stabilit o rată a succesului terapeutic de 82,6%, iar la pacienții tratați pentru TB-MDR – o rată de 50%. Rata pacienților pierduți din supraveghere în 2014 a constituit 4,9% în republică, iar rata eșecului terapeutic – 3,2% [7]. Mortalitatea condiționată de progresarea tuberculozei în 2015, în Chișinău, a constituit 8,9 cazuri la 100.000 populație. Ponderea bolnavilor cu tuberculoză testați la markerii HIV a constituit 94,7% în republică, iar ponderea infecției HIV depistată la cazurile noi și recidive – 8,1% [8]. Pacienții pierduți din supraveghere și cei care au evoluat în eșec terapeutic reprezintă ponderea cea mai mare, care conduce la reducerea indicatorului eficienței terapeutice.

Scopul cercetării a constatat în studierea resurselor științifice autohtone și internaționale cu privire la particularitățile pacienților cu tuberculoză pierduți din supraveghere și metodele de prevenție a abandonului tratamentului antituberculos.

Rezultate și discuții

Conform recomandărilor OMS, transpuse în Programul Național de Control al Tuberculozei, au fost întreprinse acțiuni importante de control al bolii prin aplicarea standardelor internaționale în modernizarea măsurilor de diagnostic, tratament, supraveghere și comunicare

publică [17, 23]. Însă, în pofida tuturor măsurilor întreprinse pentru a optimiza rezultatul tratamentului antituberculos, în Republica Moldova rata succesului tratamentului cazurilor noi rămâne mult sub obiectivul de 85% recomandat de OMS [2].

Analiza cercetărilor autohtone și a celor internaționale stabilește clar faptul că tuberculoza reprezintă un exemplu clasic de boală infecțioasă corelată cu determinanții sociali ai sănătății [28]. Conform ghidului OMS, principalii factori determinanți ai sănătății sunt: mediul social, mediul economic, mediul fizic și caracteristicile individuale ale persoanei [31].

Determinanții sociali nu conduc doar la contractarea infecției tuberculoase, la amplificarea severității boli, ci și la inegalitatea în acordarea serviciilor de îngrijiri de către sistemul de sănătate, care într-un final se răsfrâng asupra evoluției și rezultatului terapeutic [5]. A fost stabilit că declinul valului epidemic al tuberculozei a fost condiționat mai mult de ameliorarea condițiilor sociale și economice ale populației, decât de progresele clinice în domeniul respectiv [28]. De asemenea, ameliorarea statului nutrițional al populației, nivelul igienic al condițiilor de trai și de muncă au contribuit la progrese mult mai evidente în lupta contra tuberculozei, decât programele de sănătate ținute în special asupra luptei cu tuberculoza [26].

Conform estimărilor OMS, actualmente bolile asociate sărăciei – tuberculoza, infecția HIV, malaria și infecțiile sexual transmissibile – constituie 45% din morbiditatea țărilor cu venit redus (*low income countries*), iar tuberculoza și infecția HIV alcătuiesc 18% din morbiditatea generală a populației acestor regiuni [28]. De asemenea, OMS a constatat că deși infecțiile netransmisibile se extind epidemic în regiunile defavorizate economic, bolile infecțioase continuă să amenințe grav sănătatea publică la nivel global din cauza abordării insuficiente a sărăciei, ignoranței, inegalității de sexe și urbanizării rapide și necontrolate. Aceste particularități, asociate cu instabilitatea economică a țărilor cu povară tuberculoasă înaltă, pun în pericol reușitele obținute anterior și conduc la creșterea intensității provocărilor vizând sănătatea populației în secolul XXI [30].

În această ordine de idei, trecerea în revistă a literaturii arată importanța componentei sociale a domeniului ftiziologiei. Caracterul social este demonstrat prin ponderea înaltă a bolnavilor fără poliță de asigurare medicală obligatorie, incapacitatea lor de integrare în câmpul de muncă, prezența multiplelor comorbidități și a deprinderilor nocive cu impact asupra productivității economice și stării de sănătate [5, 20, 21, 22].

Moldova este o țară ce se confruntă cu un fenomen de emigrare în masă a cetățenilor. Timpul șederii

peste hotare, domeniul în care activează migrantul moldovean și accesibilitatea serviciilor medicale se evidențiază în diagnosticul timpuriu și se reflectă asupra rezultatului tratamentului antituberculos. Migrațiunea este considerată o provocare mare pentru aderența terapeutică, conferind un risc major pentru pierderea din supraveghere a pacientului cu tuberculoză [12, 20].

Un grup socialmente epidemiologic extins în spațiul Europei de Est cu risc major pentru pierderea din supraveghere sunt deținuții și persoanele care au fost încarcerate în instituțiile de corecție, apoi eliberate [27]. Ca urmare a discontinuității măsurilor terapeutice, dar și a dezintegrării sociale a persoanelor eliberate din detenție, rata pierderii din supraveghere este înaltă. Cauzele pierderii din supraveghere pe parcursul tratamentului antituberculos la deținuți și persoanele eliberate din detenție sunt: absența măsurilor aplicate pentru menținerea aderenței; absența unui loc de trai stabil; dezintegrarea socială; lipsa poliței de asigurare; incapacitatea de reintegrare în câmpul de muncă; condițiile asociate colaborării insuficiente cu departamentele de sănătate locale în vederea continuării tratamentului în condiții de ambulatoriu; activitățile planice de integrare socială post-eliberare necalitative, cauzate de barierele ce țin de pacient (absența locului de trai, neangajarea în câmpul muncii, utilizarea de alcool și droguri, infecția HIV) [27].

În pofida faptului că tratamentul tuberculozei se efectuează sub stricta supraveghere a personalului medical angajat de instituția penitenciară, închisoarea fiind locul ideal pentru tratamentul tuberculozei, rata abandonului este mare. Factorii determinanți ai abandonului tratamentului administrat în instituțiile de corecție sunt: vârsta tânără a deținutului; statutul jos de instruire; consumul de tutun, alcool și droguri; durata mare a detenției; suprafața mică alocată unui deținut [27].

Deprinderile nocive cu caracter social și cu impact major asupra riscului pierderii din supraveghere sunt: consumul cronic de alcool, tabagismul, utilizarea drogurilor intravenoase [12]. Consumul abuziv de alcool (> 40 ml/zi bărbați; > 20 ml/zi femei) sau prezența tulburărilor asociate consumului de alcool determină riscul sporit pentru boli respiratorii infecțioase: tuberculoză, pneumonii comunitare, pneumonii cu germeni gramnegativi. Abandonul tratamentului antituberculos, recidiva timpurie și decesul sunt mai frecvente la consumatorii de alcool, deoarece procesul specific evoluează cu necroză pulmonară extinsă, pneumonii prin suprainfecție, septicemie și empiem [6, 22].

Riscul crescut pentru abandonul tratamentului antituberculos este conferit de particularitatea soci-

alimente-dezadaptată a bolnavului alcoolic: șomajul, absența locului stabil de trai, frecventarea localurilor cu incidență mare a surselor de infecție (baruri, adăposturi, instituții de corecții), deficit nutrițional, boli asociate alcoolismului (depresie psihică, boli ale tractului gastrointestinal, neoplazii) [1]. Totodată, consumatorii cronici de alcool au un risc crescut pentru abandon din cauza infecției mai frecvente cu sușe drogrezistente și prin suprainfecție pe parcursul tratamentului antituberculos, care adaugă provocările asociate unui tratament de lungă durată, agravat de o pondere înaltă a efectelor adverse. Utilizatorii de droguri intravenoase sunt un grup de risc major atât pentru infecția HIV, cât și pentru tuberculoză, în pofida tuturor intervențiilor de reducere a riscurilor, de educare, informare și menținere a aderenței la tratamentul antituberculos [2, 20].

Studiul grupelor cu risc pentru abandonul tratamentului antituberculos a stabilit ponderea substanțială a bărbaților, datorită structurii preponderent masculine a populației socialmente dezadaptate [20, 21]. Multiple cercetări confirmă faptul că predictorii pierderii din supraveghere sunt: sexul masculin, vârsta tânără, domiciliul rural, nivelul socio-economic redus al pacientului și a familiei acestuia, asociat în mare măsură cu precaritatea condițiilor de viață [2, 11, 20, 21]. Este important nivelul de studii al capului familiei în țările cu inegalitate de sexe pentru stabilirea deciziei de continuare a tratamentului membrilor familiei afectate de boală [3].

Femeia în vârstă reproductivă este cu mult mai vulnerabilă la îmbolnăvirea de tuberculoză datorită multiplelor condiții asociate vârstei: sarcină, lactație, întreținerea familiei numeroase, dependența financiară, incapacitatea de integrare în câmpul de muncă, care sunt factori demonstrativi ai precarității sociale [4]. Studiile de specialitate au demonstrat un risc major în populația feminină tânără prin: nivelul redus de informare și educare, frica față de efectele teratogene, bariere geografice și absența unui suport familial pe durata aflării în tratament [5].

Atât studiile autohtone, cât și cele internaționale au constatat că abandonul terapeutic este cel mai frecvent la persoanele fără loc de trai, concentrate în marile așezări urbane cu o densitate înaltă a populației [14]. În această subgrupă populațională predomină pacienții cu bariere majore în accesul la asistența medicală: absența vizei de reședință, istoric de detenție, absența sursei de venit, prezența comorbidităților grave, precum infecția HIV, narcomania, consumul de alcool, patologii respiratorii asociate tabagismului [14]. Gravitatea situației epidemiologice în rândul persoanelor fără loc de trai este condiționată de ponderea înaltă a bolnavilor cu diagnostic stabilit post-mortem [11]. În pofida faptu-

lui că această populație este în atenția administrației publice locale și a serviciilor de sănătate publică, precaritatea socială și dificultatea abordării lor au constituit impedimente majore în asigurarea depistării, tratamentului și îngrijirilor. Pericolul epidemiologic creat de persoanele fără loc de trai este demonstrat prin rata înaltă a sursei de infecție stabilită, precum și prin aria largă de vagabondaj [14].

Factorii determinanți ai complianței la tratament și aspectele psihologice ale pacientului cu tuberculoză. În spațiul regional sud-european, problema abordării centrate pe pacient rămâne a fi actuală și acutizată de reformele sistemului de sănătate publică [30]. În concordanță cu politicile de sănătate publică, au fost elaborate și impuse pentru implementare măsuri de reducere a riscurilor prin instruirea și educația populației privind executarea practicilor sănătoase, creșterea abilităților personale de depășire a problemelor financiare și includerea persoanelor cu risc în activitățile rețelelor de sprijin social al păturilor nefavorizate [30].

Unul dintre factorii determinanți ai exodului pacientului reprezintă complianța terapeutică [18]. Complianța la tratament este definită ca modalitatea prin care pacientul respectă tratamentul prescris [18, 24]. Noncomplianța este definită ca eșecul sau refuzul autonom al pacientului de a se conforma regulilor, prescripțiilor sau recomandărilor medicale [19, 24]. Ca diagnostic de nursing, nonaderența terapeutică reprezintă comportamentul persoanei ce nu corespunde cu planul de îngrijiri medicale prestabilit de prestatorul profesionist. În cazul în care comportamentul persoanei nu este totalmente sau este doar parțial aderent la planul de promovare a sănătății, aceasta determină un risc major de ineficacitate sau eficacitate parțială a planului terapeutic [18, 19, 24].

La baza Strategiei DOT (*Directly Observed Treatment*), aplicate în tratamentul pacientului cu tuberculoză, stă tratamentul sub directă observare pe toată durata lui [28, 30, 32]. În caz că se neglijează acest principiu, rata abandonului crește de zece ori. În cazul tuberculozei, cea mai utilizată strategie pentru combaterea noncomplianței este supervizarea directă a administrării terapiei standardizate. Deși, conform Programului, sunt elaborate și propuse spre implementare măsurile de supraveghere a tratamentului, studiile naționale atestă că mai mult de două treimi din pacienți nu sunt supravegheați în momentul administrării tratamentului antituberculos în faza de continuare efectuată în condiții de ambulatoriu [15]. Absența unui supervisor al tratamentului antituberculos favorizează neregularitatea prizelor, întreruperi de sine stătătoare ale tratamentului, care în consecință determină abandonul definitiv [15].

Pentru eficientizarea controlului tratamentului antituberculos, OMS recomandă, prin intermediul Strategiei *End TB*, ca tratamentul antituberculos să fie integrat într-un program centrat pe pacient, care să includă suportul psihologic, social, financiar și alimentar al bolnavului de tuberculoză. De asemenea, pentru țările cu venit redus sunt recomandate programe de efectuare a tratamentului antituberculos în orice loc unde poate fi găsit bolnavul: colț de stradă, bar, serviciu, domiciliu, și la orice oră convenabilă acestuia [30].

Tratamentul antituberculos se asociază cu un grad înalt de noncompliance terapeutică datorată multiplelor cauze ce condiționează întreruperile voluntare ale tratamentului. Majoritatea sunt determinate de dezinformarea sau de lipsa de educare a pacientului cu privire la: necesitatea efectuării continue a tratamentului antituberculos; durata îndelungată a tratamentului corespunzător spectrului de sensibilitate (180 de zile pentru tratamentul tuberculozei prezumptiv sau confirmate sensibile și peste 540 zile pentru tratamentul tuberculozei drogrezistente); barierele geografice până la serviciul specializat ce oferă tratament și nu în ultimul rând stigmatizarea pacientului [1]. Distanța mare dintre locul de domiciliu al bolnavului de tuberculoză și furnizorul de tratament antituberculos este considerată a fi în relație directă cu neaderența la tratament [18, 24].

Implementarea supravegherii videoasistate a efectuării tratamentului antituberculos în țările cu venit înalt a diminuat semnificativ inconvenientele tratamentului direct observat și a crescut aderența bolnavului de tuberculoză [25]. Unele particularități ale tratamentului creează un risc major de întrerupere voluntară: ameliorarea rapidă a simptomatologiei sindromului de intoxicație sub acțiunea tratamentului antituberculos în cursul fazei intensive; numărul mare de medicamente și comprimate administrate; necesitatea medicației injectabile pe durata fazei intensive, precum și frecvența înaltă a efectelor adverse [21].

Trialurile clinice efectuate în țările cu incidență joasă și resurse financiare mari au demonstrat că pentru reducerea noncompliancei, tratamentul tuberculozei trebuie integrat în programele centrate pe pacient, care acordă suport moral, social și financiar, ajustat profilului pacientului [30]. Strategiile de promovare a aderenței la tratamentul antituberculos trebuie să țină seama de factorii și barierele care împiedică aderența: comportamentul conflictual, neînțelegerile lingvistice, stilul de viață, absența locului de trai, dependența de alcool și droguri, bolile mentale și condițiile psihologice premorbide [5].

De obicei, pacientul cu tuberculoză are diferite valori, principii de viață, opinii asupra sănătății și asu-

pra prestatorului de servicii de sănătate [1]. Se atestă frecvent o atitudine negativă, care este agravată de prezența relațiilor conflictuale între partenerii planului de servicii de sănătate. Totodată, s-a demonstrat că absența resurselor financiare, a suportului familial, abilității psihice, stabilității psihice determină incapacitatea pacientului de a se conforma cu obiectivele prestabilite, predispunând către abandonul terapeutic. Subestimarea puterii psihice, apariția efectelor adverse ale medicamentelor antituberculoase, absența ameliorării clinice de asemenea conduc spre noncompliance sau spre refuzul pacientului de a se conforma planului de îngrijiri [1].

Luând în considerație dreptul persoanei de a refuza tratamentul, este necesară confirmarea faptului că persoana incriminată în nonaderență are suficiente cunoștințe și resurse psihologice de a semna acordul de refuz al continuității tratamentului antituberculos [23]. Totuși, vigilența clinică asupra pacientului cu abandon voluntar al tratamentului, precum și a persoanelor din focarul familial trebuie să fie menținută până la exodul final al pacientului [23].

Un rol major în asigurarea compliancei pacientului la planul terapeutic îl are capacitatea sistemului de sănătate și a echipei de îngrijiri medicale de a menține o relație bună cu recipientul serviciilor prin intermediul pârgurilor recomandate. Factorii negativi care predispun persoana să abandoneze tratamentul sunt: serviciile medicale slab dezvoltate, rambursările neadecvate ale costului transportului, sistemele neadaptate ale distribuției medicamentelor, lipsa cunoștințelor și managementul precar al efectelor adverse ale medicației prescrise, absența suportului comunitar al pacientului. Totodată, echipa medicală se confruntă cu: lipsa stimulentei pentru performanțele clinice, consultații prea scurte cu pacientul, lipsa cunoștințelor despre aderență și intervențiile de îmbunătățire a compliancei pacientului [26, 31].

Particularitățile psihologice ale pacientului cu tuberculoză. Studiile psihologice au demonstrat o corelație strânsă a îmbolnăvirii de tuberculoză cu elementele de personalitate ale pacientului. Structura personalității este determinată de însușirile sistemului nervos central: putere, mobilitate, echilibru, care au interconexiuni puternice. Cercetările în domeniul fiziologiei au demonstrat existența unei legături între temperamentul dinamico-energetic, caracterizat prin izbucniri coleroase, viața dezordonată, absența autocontrolului și autonomiei conduitei la pacienții cu tuberculoză [1]. Totuși, unii autori consideră că persoanele introvertite, cu profunde trăiri interioare, sunt mai predispuse la îmbolnăviri datorită reducerii iritabilității, gradului mare de vulnerabilitate psihică,

sensibilitate la critică, care în totalitatea lor conduc la reducerea complianței la recomandările medicale. Cercetările actuale au determinat că totuși ponderea pacienților extrovertiți în societatea modernă predomină. Aceștia se caracterizează printr-un caracter ciclotimic, hipomaniacal, psihopatoïd, care intră în conflict cu ambianța socială, posedă înalte aspirații sentimentale, economice, politice, financiare și încearcă se le realizeze cât mai curând. Respectiv, orice incapacitate de realizare a obiectivelor constituie cauze ale decompensării psihice și îmbolnăvirii de tuberculoză [1].

Până la momentul actual nu au fost stabilite în unanimitate tipurile de structuri psihologice care au impact asupra îmbolnăvirii și exodului înalt. Totuși, cunoașterea personalității premorbide a pacientului cu tuberculoză este importantă pentru elaborarea unei atitudini terapeutice cât mai apropiate de valorile spirituale ale individului. Medicul trebuie să abordeze pacientul prin două sisteme: *longitudinal*, prin colectarea minuțioasă a anamnezei, și *transversal*, prin analiza etapelor vieții, antecedentelor ereditare și personale (divorț, abandon familial, văduvie) și a particularităților afective (surmenaj, condiții psihiatrice, alcoolism, narcomanie, conflicte familiale, decepții, gelozie) [23].

Studiile asupra pacienților cu tuberculoză prin intermediul testului Rorschach au demonstrat că bolnavii prezentau o slabă adaptabilitate afectivă față de mediu, expuneau prezența unui șoc psihic, a stresului puternic, a psihotraumelor. Particularitățile constituției psihice au determinat instabilitate psihomotorie de tip hipomaniacal, labilitate afectivă cu o tensiune afectivă de proporții mărite, agravată de reacții reflexe și automatizate [1].

Cunoștințele privind tuberculoza și rolul comunicării pentru creșterea complianței la tratamentul antituberculos. Strategia informativă este una dintre cele mai importante măsuri de luptă împotriva tuberculozei, reprezentând un deziderat al sectorului civil [30]. Cadrul acțiunilor de informare, comunicare și sensibilizare a opiniei publice a reprezentat unul dintre obiectivele pentru acordarea asistenței financiare provenite din fondurile internaționale [15]. Acestea aveau ca obiective elaborarea și desfășurarea campaniilor de comunicare pe tema tuberculozei, destinate populației generale; elaborarea materialelor de informare și diseminarea acestora în populația generală; organizarea campaniilor de informare în mediul rural și în grupele populaționale defavorizate; organizarea seminarelor cu mass media, în vederea abordării problemei tuberculozei; organizarea activităților de advocacy pentru implicarea factorilor de deciziile la nivel local și central, cu scopul de acordare a sprijinului în reali-

zarea activităților de control al tuberculozei [26].

În cadrul Programului au fost elaborate și implementate multiple metode de atragere a pacientului la tratamentul indicat, care includ: consilierea și educarea pacientului și a membrilor familiei sale, asistenta socială, acordarea indemnizațiilor pentru incapacitatea temporară de lucru pe toată durata tratamentului, organizarea tratamentului în condiții optime pentru pacient, acordarea stimulentele materiale (produse alimentare) sau financiare [24]. În pofida stimulentele oferite, impactul acestor tehnici centrate pe pacient asupra ratei succesului nu a fost perceput, deoarece aceste intervenții au variat în timp [13]. În consecință, rezultatul terapeutic a fost dependent de forma clinico-radiologică a tuberculozei, de categoria socială a pacientului, de mediul de reședință (rural sau urban) și de latența depistării cazului nou [20, 21, 22].

S-a constatat o responsabilitate scăzută a bolnavilor de tuberculoză recipienți ai stimulentele care au abandonat tratamentul antituberculos. Subestimarea respectului față de sine, familie și societate, agravat și de stigma pe care o manifesta comunitatea față de bolnavul de tuberculoză și familia acestuia, a diminuat atât adresarea bolnavului la serviciile prestatoare de asistență medicală, cât și complianța acestuia la tratamentul antituberculos [15].

Studiul național efectuat cu scop de evaluare a cunoștințelor, atitudinilor și practicilor a constatat că majoritatea covârșitoare a respondenților bolnavi de tuberculoză au cunoscut date generale despre boală, simptomatologie, căile de transmitere, însă au demonstrat un grad redus de încredere că boala este vindecabilă. Pacienții au răspuns direct, afirmând stigma din partea comunității, și au calificat boala ca stereotipul unei morbidități a păturilor marginalizate. Respondenții au afirmat o frică de a prezenta comunității că sunt bolnavi din varia motive: pierderea locului de muncă, a relațiilor comunitare și familiale, care au fost agravate mai ales în mediul urban. Aproximativ o jumătate din cohorta studiată au afirmat lipsa de informare despre boală din partea colaboratorilor medicali și o informare amplă în cadrul spoturilor publicitare televizate, urmate de radio, broșuri și presa scrisă. Studiul a confirmat prezența unei proporții substanțiale a pacienților cu concepții greșite despre adresabilitate și principiile generale ale tratamentului antituberculos [15].

Comunicarea cu pacientul determină motivația lui de a adera la tratamentul recomandat. Multipli factori asociați dezinformării pacientului cauzează incomplianța terapeutică. Aceștia sunt diferențiați în factori ce țin de pacient, de tratament, de boala propriu-zisă și de relația pacient – personalul medical. Cei mai variați, dar și semnificativi, sunt factorii de țin

de pacient. Stresul, cunoștințele reduse privind semnele bolii și importanța continuității tratamentului, neacceptarea diagnosticului de tuberculoză, uitarea consecutivității prizelor medicamentoase, lipsa percepției eficacității terapeutice, convingerile negative privind efectele adverse, lipsa percepției pericolului epidemiologic asupra celor din jur, neacceptarea supravegherii direct observate a folosirii medicației, consultațiile rapide cu personalul medical, cu tente frustrante, nerespectarea confidențialității, asociate anxietății față de serviciile de sănătate, complexitatea tratamentului și stigma cauzată de boală – toate acestea determină reducerea complianței și, într-un final, abandonul terapeutic [5].

Un rol major în asigurarea continuității tratamentului îi revine specialistului referent, care va acorda o atenție sporită informării pacientului în stadiul timpuriu al bolii care, fiind oligosimptomatic, va avea percepția inutilității terapeutice, precum și pacienților în stadiile avansate, terminale, cu simptomatologie persistentă în pofida tratamentului administrat [23]. Suportul material asociat comunicării verbale cu pacientul a fost stabilit ca un factor predispozant al unei evoluții terapeutice favorabile. Informarea și educarea continuă trebuie să fie ținută asupra pacienților cu istoric anterior de abandon al tratamentului, persoanelor dependente de alcool și droguri, persoanelor cu afecțiuni psihice, emoționale, susceptibile la influența pacienților cu percepții negative, persoanelor cu relații slabe cu personalul medical și trișorilor, care urmăresc alte scopuri decât vindecarea personală [18].

Strategiile de îmbunătățire a complianței se axează pe educație individuală, întruniri publice și campanii realizate de mass media. Cunoștințele reduse sau eronate ale pacientului pot fi îmbunătățite prin instruirea lui cu ajutorul mijloacelor audio-video în instituțiile specializate pe care pacientul le frecventează [13]. Studii epidemiologice au demonstrat că asigurarea unei indemnizații financiare pacienților care deja se confruntă cu excludere socială, profesională și familială reprezintă un argument major pentru aceștia în continuarea tratamentului [2].

Factorii negativi ce țin de tratament includ: complexitatea regimului terapeutic, rata înaltă a reacțiilor adverse, comorbiditățile și interacțiunile medicamentoase, precum și răspunsul clinic slab la medicația administrată [20]. Evitarea omiterii primirii medicamentelor poate fi prevenită prin: colaborarea cu familia sau cu persoanele din anturaj, administrarea preparatelor combinate, folosirea lor într-o priză unică și stocarea în cutii speciale [32]. Lipsa motivației din partea pacientului de a se supune unui tratament de lungă durată poate fi evitată prin informarea lui despre pericolele pe care le implică noncomplianța

terapeutică, dar și prin furnizarea recompenselor și a stimulentele financiare. Frica de efectele adverse poate fi evitată prin informarea pacientului despre tipul lor, măsurile de prevenire și dieta recomandată pentru reducerea riscului apariției lor [5].

Factorii care țin de relația pacient–personal medical includ: lipsa comunicării, neîncrederea în medic și regimul prescris, lipsa abordării managementului reacțiilor adverse, nerespectarea confidențialității în momentul realizării anchetei epidemiologice, absența facilităților pentru pacient [3]. Relația deficitară între medic și pacient poate fi îmbunătățită prin: dezvoltarea abilităților personalului medical implicat în comunicarea verbală și nonverbală cu pacientul, îmbunătățirea accesului pacientului la serviciile medicale, optimizarea comodității spațiului unde se realizează tratamentul direct observat și nu în ultimul rând furnizarea suportului social, a stimulentele și recompenselor pentru pacient în momentul tratamentului direct observat [18].

O atenție majoră se va acorda dezvoltării și menținerii relației pacient–personal medical prin aplicarea metodelor psihoterapeutice. Din cauza lipsei de timp și a toleranței psihologice, personalul medical nu-și ascultă pacienții și nu iau în considerație sentimentele și emoțiile lor. Pentru aceasta este necesar de acordat un timp suficient, cu scopul de a înțelege nevoile pacientului, interviuarea lui prin anumite scale psihologice. Nivelul redus de comunicare dintre pacient și personalul medical poate fi diminuat prin informarea și educarea pacientului printr-un limbaj simplu, evitând termenii specifici [24].

Studiile economice au demonstrat creșterea raportului cost-beneficiu și a eficienței terapeutice a intervențiilor ieftine centrate pe pacient, care vizează creșterea complianței. De asemenea, au demonstrat că în pofida tratamentului gratuit, precum și a beneficiului major în asigurarea vindecării, acestea nu îmbunătățesc complianța pacienților cu tendință depresivă, nemulțumire, cu externalizarea învinovățirii și cu responsabilitate redusă [1].

Metodele moderne de educare și informare eficiente implementate în țările cu experiență în abordarea centrată pe pacientul sunt trimiterea SMS-urilor și mesajelor de tip *reminder*, unde se specifică data venirii la tratament și componenta terapeutică, precum și măsurile de pedeapsă dacă pacientul nu vine la tratament [25]. Cercetările au demonstrat impactul major al măsurilor de sprijin din partea autorităților publice locale și a poliției, rolul angajamentului scris de revenire zilnică pentru tratament, sprijinul comunității (voluntarilor, familiei, vecinilor) în supravegherea tratamentului, precum și rolul indemnizațiilor convenționale acordate pacienților neasigurați medical [30].

Așadar, am stabilit că măsurile de stimulare a complianței la tratamentul antituberculos trebuie să fie luate în funcție de particularitățile pacienților, atitudinea, obișnuințele și opiniile lor cu privire la boală, tratament și personalul medical implicat, dinamica organismului și statutul endocrin.

Concluzii

1. Tuberculoza rămâne o provocare pentru sistemele de sănătate cu o abordare terapeutică suboptimală a pacientului.

2. Rata înaltă a succesului terapeutic, apropiat de obiectivul stabilit de Program, nu reflectă situația reală, deoarece a fost exclusă cohorta pacienților cu tuberculoză drogrezistentă.

3. Mecanismul precar de abordare a pacientului și suportul redus din partea sectorului civil sunt unii dintre factorii ce condiționează complianța terapeutică joasă și rata mare a pacienților cu tuberculoză pierduți din supraveghere.

4. Particularitățile depresive ale pacienților cu tuberculoză trebuie să fie abordate prin intervenții psihoterapeutice individualizate.

5. Strategia de informare reprezintă cea mai importantă măsură de luptă împotriva tuberculozei. Comunicarea eficientă cu pacientul se reflectă asupra rezultatului terapeutic.

Bibliografie

- Alexandrescu I., Blumenfeld S., Volosievici I. *Psihicul bolnavului de tuberculoză pulmonară*. Ed. Esculap, 1981.
- Anibarro L., Liresb J.A., Iglesias F. et al. *Factores sociales de riesgo para la falta de cumplimiento terapéutico en pacientes con tuberculosis en Pontevedra*. In: Gac. Sanit., 2004; nr. 18(1), p. 38-44.
- Aveyard H. *Literature review in health and social care: a practical guide*. McGraw-Hill, 2010.
- Arora V., Gupta R. *Tuberculosis and pregnancy*. In: Ind. J. Tub., 2003, vol. 50, nr. 13.
- Bivol S., Turcanu Gh., Mosneaga A. et al. *Barriers and facilitating factors in access to health services in the R. Moldova*. Chisinau, 2012, 139 p.
- Caraiani O. *Cauzele evoluției severe a tuberculozei pulmonare în contextul strategiei DOTS*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2015, nr. 1, p. 230-236.
- Centrul Național de Management în Sănătate. *Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova*. Chișinău, 2016.
- CNMS. *Indicatori preliminari în formă prescurtată privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare*. Chișinău, 2016.
- CNMS. *Anuarul statistic al sistemului de sănătate din Moldova*. 2015.
- CNMS. *Notă informativă privind situația epidemiologică a tuberculozei*, 11 luni 2016. Chișinău, 2017.
- Ciobanu S., Lesnic E., Todoriko L. et al. *Predictive exogenous conditions for tuberculosis treatment default*. In: Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекция. Киев, 2015, № 4, том 22, с. 35-39.
- Ciobanu A. ș.a. *Raport de studiu Evaluarea factorilor de risc asociați aderenței la tratament a pacienților cu tuberculoză multidrogrezistentă înrolați în tratamentul DOTS-PLUS*. Chisinau, 2010, 78 p.
- Colombani O., Ahmedov S., Blondal K. et al. *Raport Evaluarea Programului Național de Control al Tuberculozei, 2011-2015*.
- Gupta V., Sugg N., Butners M. *Tuberculosis among the homeless – preventing another outbreak thorough community action*. In: N. Engl. J. Med., 2015, vol. 372, p. 1483-1485.
- Jenkins H., Ciobanu A., Plesca V. et al. *Risk factors and timing of default from treatment for non-MDR TB in Moldova*. In: Inter. J. Tuberculosis and Lung Diseases, 2013; nr. 17(3), p. 373-380.
- Ețco C., Moroșanu M., Capcelea L. *Medicina socială. Îndrumări metodice*. Chișinău: Editura Poligrafică, 2010, 302 p.
- Hotărârea Guvernului nr. 1160 din 20/10/2016, anexele 1-4. În: Monitorul oficial, nr. 369-378, din 28.10.2016, art. 1256.
- Gheorghiu-Brânu Mihaela. *Proiect de implementare, monitorizare și evaluare a unui program de creștere a complianței la tratament a bolnavilor TB*. Teză de doctorat. București, 2010.
- Lamandescu B., Popa-Velea O., Simu T. *Aspecte psihologice privind complianța terapeutică în tuberculoza pulmonară*. În: Infomedica, nr. 12, 1999.
- Lesnic E., Ciobanu S., Sajin M. et al. *Analysis of risk factors for default and failure among patients with pulmonary tuberculosis under DOTS strategy*. În: Curierul Medical, 2014, vol. 57, nr. 5, p. 36-42.
- Lesnic E., Niguleanu A., Ciobanu S. *Predictive factors associated to low treatment outcome: corss sectiobal study*. In: The Moldovan Medical Journal, Chisinau, 2017, vol. 60, nr. 2, p. 7-12.
- Lesnic E., Ustian A., Niguleanu A. et al. *Social features of patients with pulmonary TB*. In: Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекция. Киев, 2016, nr. 2, vol. 25, p. 36-40.
- Ministerul Sănătății. *Protocolul Clinical Național „Tuberculoza la adulți”*. Chișinău, 2015.
- Popa-Velea Ovidiu. *Complianța terapeutică și strategii pentru ameliorarea acesteia*. București, 2000.
- Priit K., Curocichin Gh. *E-consultation service supporting Moldovan family doctors*. Chisinau, 2014, 56 p.
- Vilc V., Alexandru S., Crudu V. et al. *Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare*. Chișinău, 2015.
- WHO. *Guidelines for the control of tuberculosis in prisons*, 1998.
- WHO. *The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis*. Geneva, 2011.
- WHO. *Systematic screening for active tuberculosis*. Geneva, 2013.
- WHO. *End TB Strategy*. Geneva, 2014.
- WHO. *Tuberculosis Report*. 2015.
- WHO. *Treatment guidelines for drug resistant tuberculosis*. 2016.

Prezentat la 12.09.2017

Serghei Ciobanu, doctorand,
IMSP IFP Chiril Draganiuc
Tel.: 069064824
e-mail: ciobanuserj@mail.ru

CZU:159.98

CONȚINUTUL REPREZENTĂRII SOCIALE A FERICIRII ÎN MEDIUL STUDENȚESC DIN REPUBLICA MOLDOVA

Ioana AȘEVSCI,
Universitatea de Studii Politice
și Economice Europene Constantin Stere

Summary

The content of social representation of happiness in the student environment from the Republic of Moldova

The article contains the presentation of the results of an investigation of the sociological representation of happiness in the student environment from the Republic of Moldova. The data obtained from psychological research, carried out on a sample of 245 young people, students from study I, II, III and IV, aged between 19 and 28, are analyzed. Through statistical calculations it makes clear that the core of the social representation of happiness in the student environment is formed in terms of "family", "health" and "love", but the peripheral elements – from the terms "fulfillment", "respect" and "satisfaction".

Keywords: social factors, happiness, social interaction, social representation

Резюме

Содержание социального представления о счастье в студенческой среде Республики Молдова

В статье представлены результаты исследования социального представления о счастье в студенческой среде в Республике Молдова. Проанализированы данные, полученные в результате психологического исследования, проводимого на выборке из 245 молодых людей, студентов I, II, III и IV курсов в возрасте 19-28 лет. По статистическим расчетам установлено, что ядро социального представления о счастье в студенческой среде состоит из слов: „семья”, „здоровье” и „любовь”, а также периферийных элементов – „полноценность”, „уважение” и „удовлетворение”.

Ключевые слова: социальные факторы, счастье, социальное взаимодействие, социальное представление

Introducere

Cu toții dorim să fim fericiți, chiar dacă nu recunoaștem aceasta în mod deschis sau încercăm să ascundem această dorință sub o mulțime de cuvinte. Indiferent dacă visăm la succesul profesional, la realizarea spirituală, la relații, la scopul vieții sau la iubire, ne dorim aceasta, deoarece credem că ne va face mai fericiți. Dar, în realitate, foarte puțini înțeleg în ce măsură pot influența propriul simț al fericirii sau știu cum să o facă.

Deși *fericirea* este un concept fără o definiție mulțumitoare, intuim cu toții ce înseamnă și trăim sub tirania așteptării ei. Probabil că nu există concept filozofic mai analizat decât fericirea. Ea a preocupat încă din zorii gândirii abstracte creierile înțelepte ale umanității. „**Fericirea este sensul și scopul vieții, întreaga finalitate a existenței**”, spunea Aristotel [apud 8, p. 32].

Filozoful englez Bertrand Russell, un logician pentru care concretețea și perfecta justificare a conceptelor stătea la baza teoriilor, spunea că „a te lipsi de anumite lucruri pe care le vrei face parte indispensabilă din fericire” [apud 2, p. 144].

Parcă răspunzând direct acestei idei, scriitorul rus A. Солженицын vine cu experiența lagărului și a „fericirii obligatorii”, cu care comunismul a vrut să acopere un continent: „Nimeni nu ar trebui să conducă oamenii către fericire, pentru că și aceasta este un idol al pieței...”. Uluitor cât de mult se aplică aceste cuvinte și celor din contemporaneitate, aflați sub presiunea „euforiei perpetue”, așa cum o numește inspirat romancierul francez Pascal Bruckner [apud 10, p. 42].

În ultima vreme, fericirea este studiată cu instrumentele economiei, neuroștiințelor și sociologiei. Asta înseamnă că acest cuvânt abstract începe să aibă câteva dimensiuni operaționale concrete, să „semene” a valoare măsurabilă.

Am experimentat cu toții senzația de fericire atunci când am achiziționat o mașină nouă sau doar o haină pe care o doream, o casă sau ceva mai puțin semnificativ. Așadar, achizițiile, posesiunile intră sub influența perfidă a acestei „mori hedoniste”, cum o numește și Sonja Lyubomirsky, profesoară de psihologie la Harvard. Ea este una dintre autoritățile inatacabile ale teoriilor asupra psihologiei fericirii, și concluziile sale aruncă în aer multe dintre clișeele cu care gândim de obicei. „Nu știm ce ne face fericiți, ce ne aduce plăcere, împlinire; ca urmare, uneori luptăm pentru lucruri care nu ne fac fericiți”, scrie ea în cartea *The how of happiness: A scientific approach to getting the life you want* [5, p. 78].

Richard Layard completează: „Banii sunt importanți numai când îi scot pe oameni din neagra sărăcie. Fericirea tinde să ajungă la medie din nou, pe măsura ce te îmbogățești”. Moara hedonistă mai are o particularitate perfidă: este valabilă întotdeauna și nimeni nu-i scapă. „Omul se adaptează oricărei plăceri; numai stimularea suplimentară îi crește nivelul de fericire; când situația se stabilizează, se

va reveni din nou la nivelul mediu de fericire”, scrie Layard. Și, culmea, este valabil și dacă schimbarea este în rău! Cu alte cuvinte, nivelul nostru subiectiv, personal și temperamental de fericire este foarte stabil [7, p. 91].

Sonja Lyubomirsky spune că aproximativ 50% din starea noastră de bine pe termen lung ține de factorii prestabiliți (genetic), 10% – de circumstanțe (uluitor, în condițiile în care tindem să credem că situația, contextul în care suntem, țara sau epoca ne fac să fim deprimăți sau, dimpotrivă, prosperi) și 40% – de acțiunile noastre concrete întreprinse pentru a ne maximiza coeficientul de mulțumire [5, p. 98].

Fericirea nu este altceva decât o stare de spirit, are un caracter mult mai profund, intensitate și stabilitate variabile. Psihologul american Martin Seligman arată – pe baza studiilor de specialitate – că fericirea are trei componente („fericiri”) diferite:

1. Fericirea produsă de ceea ce faci (de ex., faci sport, gândești, ieși cu prietenii etc.) – viață plăcută;

2. Fericirea produsă de îndeplinirea/satisfacerea dorințelor personale ce exprimă punctele tari pe care le avem ca indivizi (de ex., realizarea unui proiect, dacă ești un om de știință, etc.) – viață bună;

3. Fericirea produsă de îndeplinirea/satisfacerea dorințelor transpersonale (de ex., norme și valori asumate de noi și de comunitate) – viață cu sens [apud 6, p. 80].

Denis de Rougemont spune că fericirea nu ține de „a avea”, ci de „a fi”; ea nu poate fi achiziționată, simțită, deoarece este o stare de care trebuie să te lași cuprins. Fericirea vine din suflet, din interior. Poți fi fericit în mai multe feluri și din mai multe motive. Poți fi fericit, mulțumindu-te cu puțin; poți avea o fericire ametoitoare și dulce în ochii altora, iar tu să te crezi veșnic nedreptățit; sau poți fi numai mulțumit, dar în sufletul tău să fii fericit [apud 2, p. 145].

În studiile despre fericire se demonstrează că starea materială joacă departe nu primul loc întru atingerea fericirii și nici norocul neașteptat, în timp ce vechile păreri și idei se adevăresc: fericirea este cauzată de o stare bună de sănătate, prieteni buni și, mai ales, de relațiile calde de familie. Buna înțelegere cu părinții, copiii și partenerul – iată secretul unei vieți fericite, este ceea ce nu poate fi măsurat prin calcule. Nici așa-zisele „efecte” nu sunt comune pentru toți, dar anume grupul de oameni care îți este alături oricând și oriunde, te susține mereu, te prețuiește și te iubește pentru ceea ce ești, nu însă pentru cum ai fi putut fi.

Dar cum rămâne cu carieristii? Fiind puși să aleagă dintre a petrece câteva clipe cu cineva bolnav din familie și semnarea unui contract reușit – ce

vor alege? De aici și întrebarea: există oare o fericire universală? Conform unor studii de caz [1], realizate pe reprezentanți ai tuturor categoriilor de vârstă, s-a ajuns la concluzia că:

- pentru unii, fericirea înseamnă *mulțimea de bucurii*, acele momente de emoții intense și irepetabile. Acest tip se mai numește „fericire în salturi” și poate fi simțită în timpul diferitelor evenimente importante, cum ar fi nunta sau botezul, și este caracteristic tinerilor în jur de 30 de ani;

- pentru alții, fericirea reprezintă o stare prelungită de *mulțumire*. Acest tip de fericire poate fi simțit prin momentele de plăcere, succese și chiar (banal, dar esențial) când suntem sănătoși și este caracteristic adulților în jur de 38 de ani;

- cineva optează pentru o *activitate cu scop*: acest tip de fericire poate fi simțit prin momentele de progres în muncă sau o activitate utilă, aleasă de bunăvoie, și este caracteristic adulților în jur de 45 de ani (acest tip de fericire îi era caracteristic lui Aristotel);

- unii sunt siguri că fericirea este *echilibrul sufletec*: acest tip de fericire poate fi simțit prin calmul sufletec sau dispoziția echilibrată în fața schimbărilor destinului și este caracteristic persoanelor în jur de 55 de ani (pentru acest tip de fericire opta Seneca) [1, p. 101].

Obiectul cercetării experimentale. În studiul pe care-l prezentăm în continuare am intenționat să identificăm reprezentarea socială a fericirii împărtășită de tinerii din mediul studentesc: modalitatea de a trata lucrurile în conformitate cu valorile și normele vehiculate în societate, prin intermediul unor cogniții, imagini elaborate la nivel de „simț comun”, și de a accepta modele ale atitudinilor și comportamentelor în raport cu realitatea explicată și înțeleasă prin prisma acestor constructe create de mentalitatea colectivă.

Problema cercetării experimentale. Deoarece *reprezentarea socială* este o categorie ce reflectă cunoașterea și credințele în raport cu obiectul care o formează, rezultatul interacțiunilor sociale, dar și condiția menținerii și uniformizării lor, ea asigură punctele de referință pentru observarea și interpretarea realității. Modul în care tinerii împărtășesc o anumită reprezentare socială a fericirii reflectă atitudinile și acțiunile lor în raport cu această stare, posibilitățile de a-și defini resursele individuale și factorii externi sociali ce pot să-i facă fericiți, deci și starea de spirit și eforturile pe care le depun în acest scop.

Baza experimentală. Cercetarea reprezentării sociale a fericirii a fost efectuată pe un eșantion alcătuit din 245 de tineri, studenți din anii de studii I, II, III și IV, cu vârsta cuprinsă între 19 și 28 de ani, din

cadru Universității de Studii Politice și Economice Europene Constantin Stere, Universității Tehnice a Moldovei și Universității Libere Internaționale din Moldova. Cercetarea a fost realizată în perioada septembrie 2015 – aprilie 2016.

Material și metode

Demersul nostru analitic presupune, în prima etapă, prezentarea conținutului reprezentării sociale a fericirii întregului lot supus cercetării. În etapa a doua, prin metoda trierilor ierarhice succesive va fi verificat conținutul nucleului central, obținut prin metoda asociației libere.

Metoda **asociației libere** (Abric 1973) [apud 4, p. 56-82]. *Asociația liberă* sau *evocarea liberă* este una dintre primele metode aplicate la identificarea conținutului structurii reprezentărilor sociale și constituie o „etapă fundamentală a studiului oricărei reprezentări sociale” [9, p. 72]. Metoda dată a fost aplicată în două etape.

În prima etapă, subiecților li s-a propus să noteze cinci cuvinte sau îmbinări de cuvinte asemănătoare cu termenul inductor *fericirea*. Avantajul acestei metode constă în faptul că subiectul evocă termenii asociați spontan și fără a fi influențați. În această etapă au fost obținuți indicatorii ce indică asupra frecvenței termenilor asociativi.

În etapa a doua, subiecții antrenați în experiment au ierarhizat acești termeni asociativi. Instrucțiunea a fost formulată în felul următor: „Ierarhizați termenii asociativi de la cel mai important la cel mai puțin important, reflectând asupra cuvântului *fericire*”. Pentru a obține valoarea (cifra) ce indică importanța termenului evocat în lanțul asociativ, a fost folosită scala Likert (de la 1 la 5).

Rezultatele cercetării experimentale

Prin metoda asociației libere, aplicată pe un lot de 245 de persoane, au fost obținuți 1225 de termeni asociativi pentru cuvântul inductor *fericire*, dintre care 59 termeni asociativi figurează în răspunsuri o singură dată. În urma excluderii sinonimelor și a luării în calcul doar a asociațiilor care au obținut o frecvență mai mare de 2%, a fost stabilit un corpus de 14 termeni asociativi pentru cuvântului inductor *fericire*.

În *tabelul 1* și *figura* ce urmează sunt prezentate rezultatele obținute în urma aplicării tehnicii prototipic categoriale pentru întregul lot de studiu.

Astfel, se poate constata că termenii cu cea mai mare frecvență sunt: „familie” (10,69%), „sănătate” (9,17%), „dragoste” (6,30%), „bani” (5,42%), „iubire” (5,26%), „copii” (4,86%), „părinți” (4,62%), „prietenii” (4,30%).

Tabelul 1

Frecvența, rangul apariției și rangul importanței termenilor asociativi pentru cuvântul inductor „fericire” pentru întregul lot supus cercetării

Nr	Asociații	Frecvența		Rangul apariției	Importanța		Rangul importanței
		nr.	%		nr.	%	
1	Familie	134	10,69	1	558	14,75%	1
2	Sănătate	115	9,17	2	450	11,89%	2
3	Dragoste	79	6,30%	3	254	6,71%	3
4	Bani	68	5,42%	4	144	3,80%	7
5	Iubire	66	5,26%	5	238	6,29%	4
6	Copii	61	4,86%	6	224	5,91%	5
7	Părinți	58	4,62%	7	172	4,54%	6
8	Prietenii	54	4,30%	8	137	3,62%	8
9	Bucurie	47	3,74%	9	107	2,83%	10
10	Înțelegere	40	3,19%	10	118	3,12%	9
11	Succes	39	3,11%	11	96	2,54%	12
12	Împlinire	36	2,87%	12	100	2,64%	11
13	Respect	28	2,23%	13	74	1,95%	14
14	Satisfacție	28	2,23%	14	71	1,88%	15

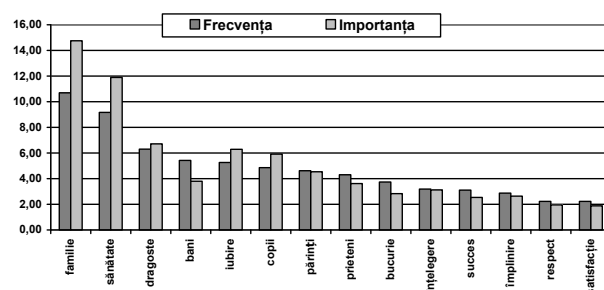


Figura 1. Rangul apariției și rangul importanței pentru cuvântul inductor „fericire” pentru întregul lot supus cercetării (%)

Calculul importanței termenilor evocați și al rangului importanței acestora arată că termenii *familie*, *sănătate* și *dragoste* își păstrează poziția atât ca rang al apariției, cât și ca rang al importanței, situându-se pe locul I, II și III. Termenul asociativ *bani*, cu rangul apariției 3, se deplasează spre poziția a VII-a în rangul importanței. Termenul asociativ *iubire*, cu rangul apariției 5, are poziția a IV-a în rangul importanței. De asemenea, termenul asociativ *copii*, cu rangul apariției 6, își întărește poziția în rangul importanței, ocupând locul al V-lea. Termenul *părinți*, cu rangul apariției 7, pierde poziția în rangul importanței, situându-se pe locul 6. Termenul asociativ *bucurie*, cu rangul apariției 9, ocupă poziția 10. Calculând rangul importanței pentru toți cei 59 de termeni evocați de întregul lot de studiu, a fost dedus procentul frecvenței egal cu 1,99%.

Tabelul 2

Frecvența și rangul apariției termenilor asociați cuvântului inductor „fericire”

<i>Frecvență</i> <i>Rang</i>	Rang înalt în apariție (elemente plasate pe primele locuri ale lanțului asociativ)	Rang scăzut în apariție (elemente plasate pe următoarele locuri ale lanțului asociativ)
Frecvență ridicată (mai mare sau egală cu 140)	familie, sănătate, dragoste (teme centrale)	bani, iubire, copii, părinți, prieteni (statut ambiguu)
Frecvență scăzută (mai mică de 140)	bucurie, înțelegere, succes (statut ambiguu)	împlinire, respect, satisfacție (teme periferice)

Raportul dintre frecvența apariției termenilor asociativi și rangul apariției lor, conform tehnicii prototipic-categoriale propuse de Vêrgés [apud 3, p. 105], se prezintă astfel: termenii asociativi *familie* și *sănătate* sunt, conform datelor obținute, centrali, iar termenii asociativi *împlinire*, *respect* și *satisfacție* sunt periferici.

Concluzii

1. Fericirea a fost și rămâne un obiectiv major pentru noi, oamenii. Avem atitudini, scopuri și valori diferite, dar toți vrem același lucru – să fim fericiți. Am investigat reprezentarea socială a fericirii în rândul tinerilor din mediul studentesc, pentru a identifica modul în care tinerii împărtășesc o anumită reprezentare socială a fericirii.

2. În urma aplicării metodei asociației libere, rezultatele cercetării ne demonstrează că nucleul central al reprezentării sociale a fericirii la tinerii din mediul studentesc este format din termenii *familie*, *sănătate* și *dragoste*, iar elementele periferice – din termenii *împlinire*, *respect* și *satisfacție*.

Bibliografie

1. Andre Ch., F. Lelord. *Cum să ne exprimăm emoțiile și sentimentele*. Iași: Trei, 2003, 264 p.
2. Chekola M.G. *The concept of happiness*. Dissertation abstract international. In: N.M. University, 1975; no. 35(4609), p. 142-148.
3. Curelaru M. *Reprezentări sociale*. Ed. a 2-a, rev. Iași: Polirom, 2006, 235 p.
4. Curelaru M. *Reprezentările sociale – teorie și metodă*. Iași: Erola, 2001, 444 p.
5. Lyubomirsky S. *The how of happiness: A scientific approach to getting the life you want*. New York: The Penguin Press, 2008, 408 p.
6. Potâng A., Șișianu A. *Starea subiectivă de bine în funcție de tipul de personalitate*. În: Studia universitatis moldaviae. Chișinău, USM, 2013, nr. 3, p. 78-86.
7. Richard Layard. *Secretele fericirii – lecții despre o nouă știință*. București: Aquaforce, 2007, 220 p.
8. Savu A. *Eseu despre fericire*. În: Psyvolution, nr. 2, 1 iulie 2010, p. 29-36.
9. Șleahțișchi M. *Instrumentele de analiză structurală a spațiului reprezentational: inducția prin scenariu ambiguu*. În: Psihologie, 2013, nr. 4, p. 70-76.
10. Джидарьян И.А. *Счастье в представлениях обыденного сознания*. В: Психологический журнал, 2000, т. 21, № 2, с. 40-48.

DIN ÎNȚELEPCIUNEA TIMPURILOR

♦ O spun să mă audă și plin de floare pomul: "Și din urmânt voi spune mulțimii adevărul".

(Grigore Vieru)

♦ Pentru a-ți asigura o stare bună de sănătate, mănâncă superficial, respiră adânc, fii moderat și menține un interes în viață.

(William Londen)

♦ Adevărul ne umple de sănătate și ne dă puteri noi în muncă. Cine stă alături de adevăr nu poate să nu învingă.

(George Călinescu)

♦ Medicina este știința și conștiința încălzite de iubire față de oameni.

(Iuliu Hațieganu)

CZU: 378:159.9

SERVICIUL DE CONSILIERE
PSIHOLOGICĂ ȘI GHIDARE ÎN
CARIERĂ DIN CADRUL INSTITUȚIILOR DE
ÎNVĂȚĂMÂNT SUPERIOR DIN MOLDOVA

Mariana CERNITANU,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

The Psychological Counseling and Career Guidance Service in the Moldovan higher education institution

The right career choosing, timely psychological counseling and the availability of mechanisms that help develop all human skills are a guarantee of a good investment of time and other resources in the person development. The results of the survey showed that the students of the medical university have difficulties in academic results achieving, solving personal problems, and so on. On the basis of these deductions, we are advancing the idea of creating within the USMF "Nicolae Testemitanu" a Center for Psychological Counseling and Career Guidance (CCPGC) with the following objectives:

- career guidance of high school students and future students;
- psychological counseling with reference to academic success, overcoming negative psychological states, personality development etc.;
- counseling students in designing their professional career;
- track the professional development of graduates and their counseling in the career management process;
- counseling the teaching staff in the teacher-student, teacher-teacher relationship, as well as in the teaching career development.

Keywords: counseling, career, academic failure, education, professional development, personality development

Резюме

Служба психологического консультирования и карьеры в молдавских высших учебных заведениях

Выбор правильной карьеры, своевременное психологическое консультирование и наличие механизмов, помогающих развивать все навыки человека, представляют собой гарантию хорошей инвестиции времени и других ресурсов в воспитание человека. Результаты опроса показали наличие у студентов Медицинского университета трудностей в успеваемости, решении личных проблем и т.д. Исходя из этих выводов, мы предлагаем создать Центр психологического консультирования и карьеры при ГУМФ «Николае Тестемицану» со следующими целями:

- консультирование старшеклассников и будущих студентов;
- психологическое консультирование при неуспеваемости, преодоление негативных психологических состояний, развитие личности и т.д.;
- консультирование студентов в планировании своей профессиональной карьеры;
- отслеживание профессионального развития выпускников и их консультирование в процессе управления карьерой;
- консультирование преподавательского состава преимущественно в решении проблем общения между преподавателем и студентами, а также в развитии педагогической карьеры.

Ключевые слова: консультирование, карьера, неуспеваемость, воспитание, профессиональное развитие, развитие личности

Introducere

Alegerea unei cariere și parcurgerea demersurilor necesare formării unui tânăr ca specialist în domeniul ales este un proces complex, care are un impact definitoriu asupra viitorului său profesional. Studiile arată că derularea acestui proces fără niciun sprijin extern este asociată adesea cu alegeri greșite ale domeniului de studii sau ale carierei, ezitări, abandon, amânare, rezultate profesionale slabe, stări de nemulțumire continuă vizavi de viața profesională, inclusiv depresii.

Alegerea unei cariere și pregătirea pentru aceasta nu este un proces ireversibil ce nu poate fi schimbat, însă alegerea corectă a carierei și existența unor mecanisme care să ajute la dezvoltarea tuturor competențelor necesare tranziției către piața muncii pot reprezenta garanția unei buni investiții a timpului și a altor resurse în educația unei persoane. În acest sens, existența unor servicii de consiliere și orientare în carieră pare mai mult decât necesară, atât pentru beneficiile individuale pe care acestea le aduc persoanelor care apelează la astfel de servicii, cât și pentru beneficiile aduse la nivelul societății [4].

Modernizarea învățământului superior din

Republica Moldova, cu ajustarea obiectivelor la cerințele societății moderne, precum și aderarea la Procesul Bologna în mai 2005 au implicat un șir de angajamente pentru sistemul de învățământ superior național, care s-au materializat și continuă să se materializeze în reforme cu caracter structural, cantitativ, precum și calitativ.

Astfel, Proiectul *Strategia Educației – 2020* își propune ca obiectiv dezvoltarea sistemului de consiliere și proiectare a carierei pe parcursul întregii vieți. În acest context, elaborarea *Ghidului metodologic de creare și funcționare a Centrului universitar de ghidare și consiliere în carieră* a fost dictată de necesitatea:

- identificării oportunităților educaționale și profesionale ale studenților și absolvenților și oferirii consilierii/suportului în dezvoltarea lor;
- fondării unui parteneriat reciproc avantajos și ajustării procesului de formare profesională a studenților la necesitățile pieței muncii (Ordinul nr. 970 al Ministerului Educației din 10 septembrie 2014) [4].

Proiectul elaborat are drept scop oferirea unui suport de bază instituțiilor de învățământ superior întru crearea și funcționarea centrelor universitare de ghidare și consiliere în carieră, care au misiunea de a susține cetățenii în procesul de proiectare a carierei și de realizare a educației pentru carieră.

De asemenea, Proiectul conține Regulamentul-cadru de funcționare a centrului de ghidare și consiliere în carieră (metodologia ghidării în carieră, finalitățile acesteia, serviciile prestate etc.), precum și un șir de anexe cu exemple de fișe și documente elaborate în cadrul centrelor, care pot servi ca suport la crearea și funcționarea unor centre similare în universitățile din Republica Moldova.

Ghidul metodologic de creare și funcționare a Centrului universitar de ghidare și consiliere în carieră include experiența acumulată de Centrul universitar de ghidare în carieră al Universității de Stat din Moldova (USM) și Centrul universitar de informare și orientare profesională al Universității Tehnice a Moldovei (UTM), inițiate pe parcursul desfășurării Proiectului *Tempus JEP-25121-2004* Serviciu de orientare și plasare a studenților SOPE [3].

De asemenea, în Regulament se menționează faptul că, în condițiile autonomiei universitare, instituțiile de învățământ superior sunt în drept să elaboreze regulamente proprii privind crearea și funcționarea centrelor de ghidare și consiliere în carieră, aprobate de senat, cu condiția că acestea nu vor conține prevederi care sunt în contradicție cu prezentul Regulament.

Obiectivele Centrului de ghidare și consiliere în carieră asigură:

- ghidarea în carieră a liceenilor;
- susținerea studenților în proiectarea carierei profesionale;
- urmărirea evoluției profesionale a absolvenților și susținerea lor în procesul de management al carierei;
- ghidarea în carieră a studenților cu nevoi speciale;
- susținerea cadrelor didactice universitare în procesul dezvoltării carierei didactice;
- colaborarea cu entitățile economice, ONG, asociații etc., în scopul valorificării posibilităților formative ale activității de voluntariat [5].

Procesul Bologna recunoaște consilierea și orientarea în carieră ca o componentă definitorie în discuțiile legate de dimensiunea socială a educației încă din momentul definirii dimensiunii sociale a educației într-un comunicat ministerial: „Dimensiunea socială cuprinde măsuri adoptate de guverne pentru a ajuta studenții, mai ales pe cei provenind din grupuri sociale dezavantajate, precum și pentru a asigura servicii de orientare și consiliere în vederea lărgirii accesului la învățământul superior” (Comunicatul de la Bergen, 2005).

În România, garanția serviciilor de consiliere și orientare în carieră pentru studenți a fost introdusă pentru prima oară la nivel național în sistemul de învățământ superior odată cu Ordinul Ministrului 3235 publicat la 10 februarie 2005, care specifica faptul că „universitățile înființează centre de consiliere și orientare în carieră pentru a-i sprijini pe studenți să ia decizii adecvate în structurarea propriei traiectorii de formare” [4].

Alianța Națională a Organizațiilor Studențești din România (ANOSR), făcând o analiză a activității universităților din România care dispun de astfel de centre, a determinat că universitățile au, în medie, 1,9 angajați pe universitate cu aceste ocupații (42 de angajați în 22 de universități). Analizând defalcăt numărul de angajați în funcție de ocupațiile avute, a fost stabilit că 65% din aceștia au ocupația de consilieri ai carierei, 34% au ocupația de psihologi în specialitatea *Consiliere psihologică* și 11% au ocupația de psihologi în psihoterapie [4].

În continuare, citând aceeași sursă, vom menționa că (conform studiilor Organizației Mondiale a Sănătății) în România, aproximativ 20% din populație suferă de tulburări psihice, chiar dacă puțini dintre cetățeni apelează la servicii de specialitate pentru tratarea acestora. Mai mult, specialiștii spun că aproximativ jumătate dintre aceștia suferă de depresie, boală preconizată a deveni a doua cea mai diagnosticată din lume în 2020, după bolile cardiovasculare. De asemenea, studiile arată tendințe de creștere a tentativelor de suicid, a cazurilor de violen-

ță domestică sau a consumului de droguri și alcool. Toate acestea, cumulate cu nevoia de adaptare a unui tânăr proaspăt student la un stil de viață nou, un mediu sau, în multe cazuri, un oraș nou, nevoia de a găsi soluții pentru gestionarea unor situații noi, stresante, cum ar fi perioadele de sesiune sau nevoia de a identifica soluții la probleme specifice ale vieții de adolescent, arată cât de important este pentru un tânăr student să aibă acces la servicii de consiliere psihologică de calitate, de care să poată beneficia gratuit [apud 4].

Aceste probleme și provocări sunt comune pentru tinerii și studenții din Republica Moldova. Realizând o analiză generală a situației despre activitatea centrelor de consiliere și ghidare în carieră, am constatat următoarele:

1. În Moldova, pentru anul 2017, sunt înregistrate 31 de instituții de învățământ superior, dintre care 19 instituții de stat și 12 instituții private. Din cercetarea organigramei și a subdiviziunilor fiecărei dintre aceste instituții, am identificat faptul că doar 7 instituții de învățământ superior dintre cele 31 dispun de centre de consiliere și ghidare în carieră.

2. Astfel, Universitatea Pedagogică de Stat *Ion Creangă* dispune de **Centrul de consiliere și ghidare în carieră**, fondat în martie 2015, care are drept obiective principale: consiliere educațională, consiliere în carieră și consiliere psihologică a liceenilor, studenților, absolvenților și a cadrelor didactice universitare. În cadrul Universității de Stat din Moldova activează **Centrul de ghidare în carieră și relații cu piața muncii**, beneficiarii căruia pot fi atât studenții și absolvenții, cât și cadrele didactice universitare. Universitatea Tehnică a Moldovei dispune de **Centrul universitar de informare și ghidare în carieră**. În cadrul Universității Agrare din Moldova, studenții și cadrele didactice pot beneficia de serviciile **Centrului de consiliere și ghidare în carieră**. La Universitatea Liberă Internațională din Moldova se acordă asistență și consiliere studenților și cadrelor didactice în cadrul **Centrului de consiliere psihologică și orientare în carieră**. Universitatea de Stat din Bălți dispune de **Centrul de ghidare în carieră și relații cu piața muncii**. Universitatea de Stat de Educație Fizică și Sport de asemenea oferă acest gen de servicii în cadrul **Centrului de consiliere și ghidare în carieră**.

3. Analizând rapoartele despre activitatea practică a acestor centre, vom menționa faptul că serviciile de consiliere și orientare în carieră pot contribui la dezvoltarea potențialului profesional al tinerilor în acord cu abilitățile și aspirațiile lor, la reducerea abandonului academic, la creșterea încrederii în rezolvarea problemelor personale, la tranziția

tinerilor între diferitele nivele ale învățământului, la creșterea participării la educație, la dezvoltarea incluziunii și echității sociale în sistemul educațional sau la creșterea angajabilității prin facilitarea accesului către piața muncii.

Îndemnați de aceste date, am inițiat un sondaj de opinie printre studenții de la Medicină cu referință la oportunitatea și utilitatea existenței unui astfel de centru în cadrul USMF *Nicolae Testemițanu*. Scopul cercetării a fost identificarea problemelor în reușita academică și în adaptarea socioprofesională a studenților în vederea argumentării creării unui centru de consiliere psihologică și ghidare în carieră în cadrul USMF.

Material și metode

Tehnica de cercetare utilizată a fost un chestionar special elaborat pentru identificarea opiniilor studenților.

Eșantionul cercetat a cuprins 200 de studenți, anii I-II, Facultățile *Stomatologie, Farmacie, Medicină 1 și 2*,

Rezultate obținute

Sondajul de opinii a permis obținerea unor date cu referință la problemele cu care s-au confruntat respondenții anterior și în prezent, modalitatea de depășire aleasă, importanța și utilitatea creării unui centru de consiliere psihologică și ghidare în carieră.

Așadar, la întrebarea „În experiența Dvs. ați avut asemenea probleme ca ...?”, cei mai mulți studenți au menționat: stare de conflict cu sine însuși – 38,9%, situații de insucces academic – 39,4%, neîncredere în sine – 39,8%. Este îngrijorător faptul că, pe lângă problemele enunțate, mulți studenți (36,7%) au menționat și opțiunea „alte”, ceea ce ne conduce la ideea despre existența la studenți și a altor probleme decât cele enumerate în sondaj (*figura 1*).

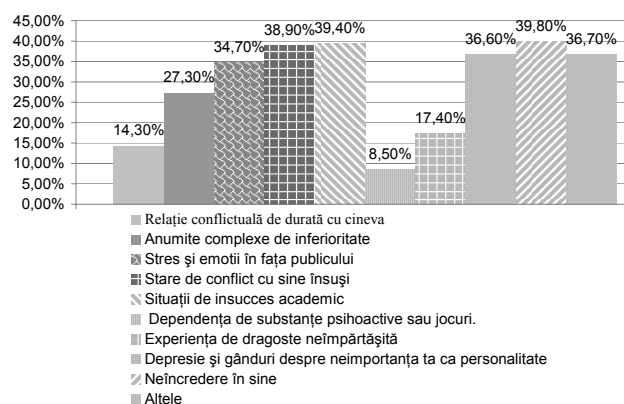


Figura 1. *Experiențele anterioare*

Fiind întrebați „Cum ați depășit situația dată?”, aproape jumătate (44,3%) dintre studenții intervievați au răspuns că s-au descurcat de sine stătător, iar cealaltă jumătate a fost ajutată de părinți sau prieteni. În același timp, 45,5% au raportat că problemele(a) reapar(e) periodic și ei încearcă diferite metode de a le (o) rezolva (figura 2).

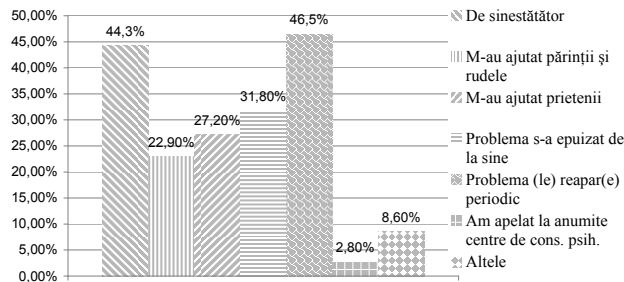


Figura 2. Metodele de depășire a situațiilor-problemă

La întrebarea „Cum apreciați importanța existenței unui centru de consiliere psihologică pentru studenții și profesorii din cadrul USMF Nicolae Testemițanu?”, studenții intervievați au răspuns astfel: 12% – foarte important, 76% – important, 7% – nu mă pot pronunța.

La întrebarea „Cât de utilă vă pare activitatea unui asemenea centru?”, cei mai mulți (78%) au răspuns că o consideră *utilă*, iar 14% dintre studenți o consideră ca *foarte utilă*; 6% sunt de părere că *nu este deloc utilă*, pe când câte 1% cred că e *puțin utilă* și, respectiv, *nu se pot pronunța*.

Prin întrebarea „Ce probleme credeți că și-ar putea rezolva studenții, apelând la acest centru?”, am urmărit dacă problemele enunțate de studenți din experiența anterioară se regăsesc în lista problemelor ce pot fi soluționate în cadrul centrului, având scopul de a aprecia în ce măsură studenții înțeleg utilitatea acestui centru. De altfel, studenții au menționat primordial probleme legate de reușita academică (78%), probleme de ordin personal (56,5%), apoi legate de organizarea timpului personal (45,5%), probleme privind relaționarea cu profesorii, prietenii, colegii etc. (45,5%), (figura 3).

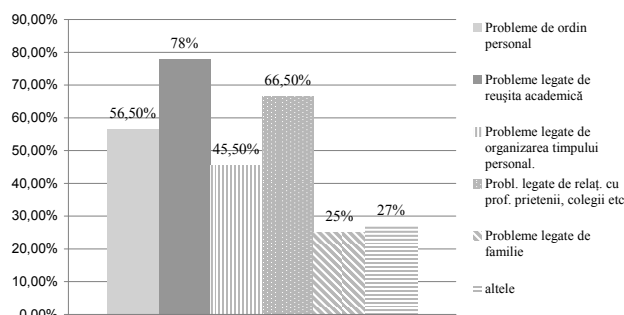


Figura 3. Problemele studenților ce pot fi rezolvate în cadrul centrului de consiliere și ghidare în carieră

La întrebarea „Din ce surse ați aflat mai multe despre specificul activității centrelor de consiliere psihologică?”, răspunsurile studenților s-au împărțit în următorul mod: din Internet, surse mass-media – 28%; de la profesorii din cadrul USMF – 39%; de la prieteni, rude etc. – 11%; din alte surse – 12%.

Fiind întrebați „Cu ce concret v-ar putea ajuta centrul dat pe Dvs.?”, studenții au menționat diverse probleme, printre care: probleme de ordin personal – 35%; probleme legate de reușita academică – 47,5%; probleme privind organizarea timpului personal – 31%; cele legate de relaționarea cu profesorii, prietenii, colegii etc. – 46%; probleme ce țin de familie – 12,5%. În același timp, 20,5% din studenți au răspuns că nu i-ar ajuta cu ceva deosebit, adoptând mai degrabă o poziție de „spectator” decât de participant activ la o eventuală consiliere. Prin urmare, putem vorbi cu certitudine despre existența unor probleme la studenți ce necesită asistență, dar în același timp atestăm o nepregătire psihologică a acestora de a-și asuma responsabilitatea pentru problemele lor și lipsa curajului de a cere ajutor calificat (figura 4).

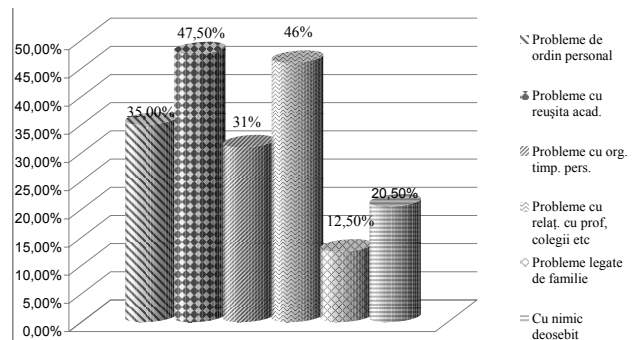


Figura 4. Specificul problemelor personale ale studenților

La întrebarea „Considerați că apelarea la un psiholog sau psihoteapeut este un semn de slăbiciune și incapacitate a persoanei de a face față problemelor cotidiene?”, 81% au răspuns negativ, ceea ce indică spre o informare (cel puțin teoretică) a studenților despre activitatea psihologului și a psihoterapeutului. 10% dintre cei intervievați au răspuns afirmativ, iar 9% s-au arătat indeciși.

Concluzii

1. Orientarea în alegerea corectă a carierei, consilierea psihologică oportună și existența unor mecanisme care să ajute la dezvoltarea tuturor competențelor persoanei reprezintă garanția unei bune investiții a timpului și a altor resurse în educația unei persoane.

2. Serviciul de consiliere psihologică și ghidare în carieră din cadrul instituțiilor de învățământ superior din Moldova se află în etapa de dezvoltare

și doar 7 instituții de învățământ superior dispun de asemenea centre.

3. Existența unor servicii de consiliere psihologică și orientare în carieră este oportună și necesară atât pentru beneficiile individuale ale persoanei care apelează, cât și pentru beneficiile aduse la nivelul societății.

4. Rezultatele obținute din sondajul de opinii ale studenților USMF ne permit înaintarea propunerii privind crearea în cadrul USMF *N. Testemițanu* a unui centru de consiliere psihologică și ghidare în carieră.

Recomandare

Este necesară crearea unui centru de consiliere psihologică și ghidare în carieră (CCPGC) în cadrul USMF *Nicolae Testemițanu*, ce ar avea următoarele obiective:

1) ghidarea în carieră a liceenilor și a viitorilor studenți;

2) consilierea psihologică cu referință la reușita academică, depășirea stărilor psihologice negative, dezvoltarea personalității etc.;

3) susținerea studenților în proiectarea carierei profesionale;

4) urmărirea evoluției profesionale a absolvenților și susținerea lor în procesul de management al carierei;

5) consilierea cadrelor didactice universitare în relațiile: profesor – student, profesor – profesor, precum și în procesul dezvoltării carierei didactice.

Bibliografie

1. <http://www.admiterea.md/lista-universitatilor/>
2. <http://diez.md/2017/02/07/topul-celor-mai-bune-universitati-din-moldova-editia-2017-utm-fruntea-clasamentului/>
3. <http://particip.gov.md/proiectview.php?l=ro&idd=1755>
4. <http://www.anosr.ro/wp-content/uploads/2014/04/Serviciile-de-consiliere-si-orientare-in-cariera-Perpectiva-studentilor.pdf>
5. http://www.edu.gov.md/sites/default/files/ordinul_nr_970_din_10.09.14_ghid_metodologic_de_creare_si_functionare_a_centrului_universitar_de_ghidare_si_consiliere_in_cariera.pdf

Mariana Cernitanu,

doctor în psihologie, conf. univ.,
Catedra *Psihologie și Management*,
USMF *Nicolae Testemițanu*,
tel.: 069 69 67 09,
e-mail: mariana.cernitanu@usmf.md

DIN ÎNȚELEPCIUNEA TIMPURILOR

♦ Cu bani poți să ai orice, se spune. Nu, nu se poate! Poți să cumperi mâncare, dar nu poftă; medicamente, dar nu sănătate; paturi moi, dar nu somn; cunoaștere, dar nu înțelepciune; strălucire, dar nu confort; distracție, dar nu bucurie; colegi, dar nu prietenie; servitori, dar nu fidelitate; păr cărunt, dar nu onoare; zile liniștite, dar nu pace. Coaja tuturor lucrurilor o poți obține pe bani, dar nu sâmburele. Asta nu poate fi obținut pe bani.

(Arne Garborg)

♦ Arta medicinei constă în amuzarea pacientului în timp ce natura vindecă boala.

(Voltaire)

♦ Cea mai mare greșală la tratarea bolilor este că există doctori pentru bolile fizice și doctori pentru bolile de suflet, când acestea nu se pot despărți una de alta.

(Platon)

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Departamentul Medicina Internă,
Disciplina de 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
CU TEMATICA: STĂRILE PRECANCEROASE
ȘI CANCEROASE ÎN PATOLOGIA DIGESTIVĂ
ȘI CEA HEPATICĂ,
DEDICATĂ ANULUI NICOLAE TESTEMIȚANU**

29 noiembrie 2017

Chișinău

COMITETUL DE ORGANIZARE

Local: **Sala de Conferințe “Mi Place”, str. Trandafirilor 4, or. Chișinău**

<i>Președinți de onoare:</i>	Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM	Stela Grigoraș
	Rectorul USMF <i>Nicolae Testemițanu</i> , academician al AȘM, dr. hab. șt. med., prof. univ.	Ion Ababii
<i>Președinte:</i>	președintele Asociației Obștești AM <i>HEPATEG</i> , dr. hab. șt. med., prof. univ., Om Emerit	Vlada-Tatiana Dumbrava
<i>Copreședinte:</i>	șef al disciplinei <i>Gastroenterologie</i> , USMF <i>Nicolae Testemițanu</i> , dr. hab. șt. med., conf. univ.	Eugen Tcaciuc
<i>Comitetul științific:</i>	dr. hab. șt. med., prof. univ.	Svetlana Țurcan
	șef al Laboratorului de gastroenterologie, dr. hab. șt. med., conf. cercet.	Iulianna Lupașco
	dr. șt. med., conf. cercet.	Natalia Taran

Comitetul organizatoric:

Disciplina Gastroenterologie:		Laboratorul științific de gastroenterologie:	
Dr. șt. med., conf. univ.	Nicolae Proca	Dr. șt. med., conf. cercet.	Inna Vengher
Dr. șt. med., conf. univ.	Liudmila Tofan-Scutaru	Cercet. șt.	Gheorghe Harea
Dr. șt. med., conf. univ.	Elina Berliba	Cercet. șt.	Tatiana Ghelimici
Dr. șt. med., conf. univ.	Iurie Moscalu	Cercet. șt.	Elena Berezovskaia
Dr. șt. med., conf. univ.	Adela Țurcanu	Cercet. șt. stagiar	Anatolie Gribiniuc
Dr. șt. med., conf. univ.	Angela Peltec	Laborant	Natalia Ivanova

Secretariatul conferinței

Telefoane de contact

Dr. șt. med., asist. univ.	Lucia Cobilțean	022205539, 022729030,022205540,
Cercet. șt.	Elena Chirvas	069363245, 069172083, 079181241
Laborant	Daniella Lupașco	079414945

CZU: 616.3-072.1-089.5

SIGURANȚA PACIENTULUI ÎN TIMPUL SEDĂRII PROCEDURALE ÎN GASTROENTEROLOGIE

Ruslan BALTAGA,

Catedra de Anesteziologie Reanimatologie nr. 1

Valeriu Ghereg, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Patient safety during procedural sedation in gastroenterology

Gastrointestinal endoscopy is increasing in last decade. Topic covers anaesthetic management for these procedures. Preoperative assessment should not differ from the one performed for any other type of anaesthesia and should target risk stratification. Performance of anaesthesia outside operating theatre has specific peculiarities which could influence patient safety. Standard monitoring and safety checklist are paramount for the patient safety during gastrointestinal endoscopic procedures.

Keywords: procedural sedation, endoscopy, gastroenterology, patient safety

Резюме

Безопасность пациента при процедуральной седации в гастроэнтерологии

Гастроинтестинальная эндоскопия растет в последнее десятилетие. Тема охватывает проведение анестезии для этих процедур. Дооперационная оценка не должна отличаться от той, которая выполняется для любого типа анестезии, и должна быть нацелена на стратиграфическую стратификацию. Эффективность анестезии за пределами операционного зала имеет специфические особенности, которые могут повлиять на безопасность пациентов. Стандартный мониторинг и контрольный перечень безопасности являются первостепенными для безопасности пациента при эндоскопических процедурах желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: анестезия процедур, эндоскопия, гастроэнтерология, безопасность пациента

Introducere

În ultimii zece ani se înregistrează o creștere rapidă a numărului și a complexității procedurilor endoscopice gastrointestinale de diagnosticare [1]. Totuși, studii în acest domeniu sunt puține și ghidurile se află în stadiu de definitivare.

Importanța cercetării acestui subiect are la bază faptul că procedurile din afara sălii de operație nu pot fi considerate minore [2].

Procedurile endoscopice se clasifică în câteva categorii: colonoscopia de screening; endoscopii

de diagnostic; proceduri endoscopice avansate. Cerințele față de anestezie pentru aceste proceduri sunt: pacient cooperant sau nemișcat, un grad de sedare/analgezie care asigură anxioliză, amnezie, analgezie.

Conform Societății Americane de Anestezie (ASA), profunzimea sedării are următoarea clasificare [3]:

- *Sedare minimă* (anxioliză) – stare indusă medicamentos în care pacientul răspunde normal la comenzi verbale. Deși funcția cognitivă poate fi modificată, funcțiile respiratorii și cardiovasculare rămân neafectate.

- *Sedare/analgezie moderată* (sedare conștientă) – este o depresie medicamentoasă a conștienței, în timpul căreia pacientul răspunde la stimuli verbali singuri sau însoțiți de stimuli tactili ușori. Nu este necesitate de a menține patența căilor, respirația spontană este adecvată, iar funcția cardiovasculară de regulă e păstrată.

- *Sedare/analgezie profundă* – este o depresie medicamentoasă a conștienței în timpul căreia pacientul nu poate fi trezit, dar răspunde la stimuli repetați sau dureroși. Abilitatea de a menține funcția respiratorie poate fi dereglată. Pacienții pot necesita asistență în menținerea căilor aeriene. Funcția cardiovasculară de regulă este păstrată.

- *Anestezie generală* – este o pierdere a conștienței medicamentos indusă, în care pacienții nu răspund la stimuli, chiar și la cei dureroși. Abilitatea de a menține independent funcția respiratorie este de regulă dereglată. Pacienții frecvent necesită asistență în menținerea căilor aeriene și ventilație pulmonară artificială din cauza depresiei funcției respiratorii sau depresiei medicamentoase a funcției neuromusculare. Funcția cardiovasculară poate fi dereglată.

Deoarece sedarea este un proces continuu, nu întotdeauna este posibil de prezis cum va reacționa un pacient. De aceea, medicul care intenționează să asigure un anumit nivel de sedare trebuie să fie capabil să asigure siguranța pacienților care vor dezvolta un grad de sedare mai profund decât cel propus inițial [4].

Scopul principal al administrării anesteziei este siguranța pacientului și acest lucru trebuie asigurat la absolut aceleași standarde ca și în blocul operatoriu. În afară de acest scop principal, anestezia trebuie să mai asigure confortul psihic al pacientului, să controleze anxietatea, să reducă trauma psihologică și să crească șansa de amnezie.

Efectuarea anesteziei în domeniul dat are unele dificultăți specifice. Majoritatea procedurilor sunt efectuate în locații îndepărtate de blocul operatoriu, ceea ce poate necesita organizarea unor condiții sporite pentru siguranța pacientului, iar în caz de dificultăți, ajutorul poate veni cu întârziere. În gastroscopie, anestezistul are acces limitat la căile aeriene. Deficiența asistenței profesionale în condiții îndepărtate de sala de operație, lipsa condițiilor de recuperare postanestezică pot pune în pericol siguranța pacientului.

Perioada preanestezică

Evaluarea pacientului înainte de procedură trebuie efectuată pentru toți pacienții care sunt supuși oricărui tip de anestezie, inclusiv sedării pentru endoscopie, cu timp suficient înainte, pentru ca la necesitate de făcut corecțiile necesare și de minimizat riscurile [5]. Având în vedere faptul că majoritatea procedurilor endoscopice de diagnostic se efectuează în ambulatoriu ca procedură de o zi, consultarea anestezistului de asemenea se va efectua în ambulatoriu.

Scopurile evaluării preanestezice sunt:

- De a identifica patologii care ar spori riscul – trebuie identificate afecțiunile ce pot spori sensibilitatea la medicamente anestezice și sedative, cum ar fi BPOC, apneea obstructivă în somn, vârsta înaintată, obezitatea, hipertensiunea pulmonară, patologia coronariană.
- Stratificarea riscului anestezic ASA [6]:
 - ASA I: pacient sănătos, fără probleme medicale;
 - ASA II: pacient sănătos, fără probleme medicale, intervenție urgentă;
 - ASA III: boală sistemică ușoară;
 - ASA IV: boală sistemică ușoară, intervenție urgentă;
 - ASA V: boală sistemică severă fără incapacitate;
 - ASA VI: boală sistemică severă fără incapacitate, intervenție urgentă;
 - ASA VII: boală sistemică cu incapacitate;
 - ASA VIII: boală sistemică cu incapacitate, intervenție urgentă;
 - ASA IX: pacient muribund, care se presupune că nu va supraviețui 24 de ore, indiferent de intervenția chirurgicală;
 - ASA X: pacient în moarte cerebrală, ale cărui organe vor fi prelevate pentru transplant.

Ca și în alte tipuri de proceduri, pacienții cu un scor de risc ASA mai mare au un risc mai sporit de complicații periprocedurale [7].

Complexitatea și durata procedurilor endoscopice crește (colangiopancreatografie retrogradă) inclusiv la pacienții cu comorbidități avansate și se efectuează la pacienții care anterior erau considerați inoperabili.

Testele preanestezice de laborator și paraclinice trebuie să fie efectuate ca și în cazul efectuării intervenției chirurgicale [5]. Conform recomandărilor Societății Europene de Anestezie [8], testele de laborator nu sunt indicate de rutină, ci doar la pacienții cu comorbidități și la cei supuși procedurilor endoscopice complexe, cum ar fi ERCP.

Evaluarea căilor aeriene trebuie efectuată exact ca la pacienții pregătiți pentru oricare altă anestezie [5].

Postul alimentar preprocedură trebuie respectat conform ghidurilor de post alimentar pentru orice alt tip de anestezie. Ghidul Societății Europene de Anestezie dă următoarele recomandări [9]:

- 2 ore înainte de procedură – lichide clare (cu excepția alcoolului);
- 4 ore înainte de procedură – lapte matern;
- 6 ore înainte de procedură – hrană solidă, lapte, amestec.

Gumă de mestecat și bomboane tari se admit până la inducție în anestezie. Aplicabile și la pacienții cu obezitate, diabet zaharat, reflux gastroesofagian, diabet, la gravide. Se încurajează ingerarea fluidelor cu până la 2 ore preoperatoriu. La pacienții cu golirea stomacului întârziată și risc sporit de regurgitare și aspirare trebuie de luat în considerație opțiunea de inducție secvențială rapidă și intubarea pacientului.

Conduita anesteziei

Procedurile pot fi efectuate în secțiile de endoscopie în policlinică sau spital, în secții de radiologie, sală de operație. Standardul de echipament și cel de personal trebuie să fie similare cu cele din sala de operație.

Locațiile trebuie să aibă personal, echipament și medicamente necesare pentru prevenirea imediată a oricărei crize, cum ar fi complicații cardiace majore, căi aeriene dificile, anafilaxie, toxicitate a anestezicului local, hipertermie malignă, și să stabilizeze pacientul pentru transfer.

Implementarea checklisturilor de siguranță, cum ar fi cel propus de OMS [10], asigură faptul că măsurile de siguranță a pacientului sunt aplicate. Institutul pentru Siguranța Chirurgiei Ambulatorii

(Institute for Office Based Surgery) a elaborat un checklist (în baza celui al OMS) de siguranță chirurgicală, adaptat la necesitățile procedurilor din afara sălii de operație [11].

Metoda de anestezie se selectează în funcție de condiția pacientului, particularitățile, durata și complexitatea procedurii. Anestezia generală cu intubare orotraheală este preferată la pacienții cu risc sporit de aspirație și pentru proceduri endoscopice complexe. Anestezia totală intravenoasă se va folosi în locații unde lipsește mașina de anestezie cu vaporizator și sistem de eșapament.

Sedarea moderată sau profundă este preferată la pacienții cu risc minim de aspirare.

Procedurile enoscopice fără sedare pot fi alese în caz de patologii cardiorespiratorii avansate.

Monitorizarea-standard conform ASA (pulsoximetrie, electrocardiogramă, presiune arterială, capnografie, temperatură) și monitoringul adițional se vor efectua în funcție de comorbidități.

Capnografia facilitează detectarea timpurie a apneei, obstrucției căilor aeriene, prezice dezvoltarea hipoxemiei și poate diminua efectele nedorite ale depresiei respiratorii [12].

Asigurarea căilor aeriene trebuie să fie aceeași ca și pentru orice alt tip de anestezie cu echipament de rutină și de urgență. Complicațiile respiratorii, inclusiv hipoxemia, hipercarbia, stopul respirator, sunt printre cele mai frecvente complicații ale anesteziei pentru endoscopia gastrointestinală. Urgențe respiratorii, cum ar fi laringospasmul, obstrucția căilor aeriene, se pot produce fără oarecare semn prodromal.

Riscul de aspirație trebuie evaluat la fiecare pacient. El poate fi condiționat de factori personali (stomac plin, graviditate 12-20 săptămâni, reflux gastroesofagian, gastropatie diabetică, obezitate morbidă, hernie hiatică, obstrucția tractului gastric, patologie esofagiană, obstrucție intestinală, presiune intraabdominală sporită), precum și de cauza pentru care se efectuează endoscopia (ahalazie, strictură esofagiană, hemoragie digestivă superioară).

Prin ce diferă anestezia în endoscopia gastrointestinală de anestezia de bază? În primul rând, deși profunzimea sedării pentru aceste proceduri este similară cu anestezia generală, totuși căile aeriene nu sunt protejate. Propofolul, care este cel mai des utilizat pentru aceste proceduri, are un index de tranziție redus de la sedare ușoară la anestezie profundă. Procedurile endoscopice

gastrointestinale de regulă sunt efectuate în locații îndepărtate de sala de operație, unde promptitudinea și calitatea ajutorului în caz de urgență poate să difere de standardele din sălile de operație. Fluxul de pacienți și de proceduri este mare, ceea ce impune restabilire rapidă din anestezie. Deși mulți pacienți sunt cu risc anestezic scăzut ASA-II, totuși sunt și bolnavi cu afecțiuni concomitente severe. Odată cu avansarea tehnologiilor a crescut complexitatea și durata procedurilor, prin urmare este nevoie de o profunzime și o durată mai mare a anesteziei.

Menținerea patenței căilor aeriene, păstrarea respirației spontane și supresiunea reflexului de tuse sunt importante pentru gastroscopie, iar pentru colonoscopie este importantă menținerea reflexului de înghițire. Majoritatea complicațiilor din timpul sedării sunt legate de căile aeriene. Gradul de hipoxemie depinde de procedură, comorbidități, tehnicile utilizate de menținere a permeabilității căilor aeriene. Incidența raportată a stopurilor cardiace în timpul sedării pentru proceduri endoscopice gastrointestinale este mai mare decât în urma anesteziei regionale sau generale. În timpul colonoscopiei, cele mai frecvente complicații legate de sedare în ordine descrescândă sunt: aspirarea conținutului gastric, perforarea și hemoragia.

Tehnicile și medicamentele existente pot soluționa aceste provocări. Cea mai frecventă tehnică de sedare este administrarea unui bolus de Propofol, urmată de infuzie continuă. Administrarea unui opioid de scurtă durată, cum ar fi Fentanilul sau Alfentanilul, suprimă reflexul de tuse, totuși poate spori riscul de apnee. Preoxigenarea este foarte importantă pentru toate procedurile, asigurând un timp de siguranță mai mare în caz de apnee și dificultăți în menținerea căilor aeriene. Propofolul trebuie administrat doar după ce endoscopistul este pregătit să introducă endoscopul. În așa fel, vârful efectului clinic va coincide cu timpul de introducere a endoscopului. Această practică restabilește respirația spontană dacă pacientul este apneic.

Monitorizarea continuă a pacientului este obligatorie. Pulsoximetria este un element important de monitoring. Totuși, se cere o vigilență sporită, deoarece pacientul poate avea saturație de 100% pentru câteva minute, chiar fiind apneic. Monitorizarea bioxidului de carbon la sfârșit de expir, care este recomandată ca standard de Societatea Americană de Anestezie pentru sedarea procedurală, totuși nu este atât de utilă

în gastroscopie. Utilizarea altor metode de monitoring, cum ar fi observarea mișcărilor toracice, monitorul respirator acustic, pneumograma de impedență, pot spori siguranța. Inserarea unei canule nasofaringiene pentru administrarea oxigenului contribuie la reducerea ratelor de hipoxemie.

O alternativă a tehnicii descrise de sedare poate fi anestezia generală cu intubare endotraheală, în special pentru proceduri ca colangio-pancreatografia retrogradă sau enteroscopia cu balon [13].

Efectuarea colonoscopiei are mai puține riscuri. Aspirarea conținutului gastric este cea mai frecventă complicație și poate fi condiționată de presiunea intraabdominală sporită, cauzată de insuflare excesivă de gaz, schimbarea poziției, aplicarea presiunii manuale pentru depășirea unor dificultăți tehnice. Prin urmare, păstrarea reflexelor de apărare a căilor aeriene în timpul sedării pentru colonoscopie asigură protecție împotriva aspirării.

Complicații posibile

Originea complicațiilor poate fi multifactorială: efectuarea procedurilor în afara sălilor de operație (condiții necunoscute pentru personal, indisponibilitate de echipament sau spațiu limitat, întuneric, monitoring inadecvat), proceduri complexe, pacienți cu comorbidități.

O analiză a Bazei de Date a Reclamațiilor din 1999 până în 2009, efectuată de Societatea Americană de Anestezilogie (American Society of Anesthesiologists Closed Claims Database), a arătat că complicațiile respiratorii au fost de două ori mai frecvente în condiții din afara sălilor de operație, comparativ cu sala de operație, iar ventilarea/oxigenarea inadecvate au fost întâlnite cel mai des [14]. O treime din toate complicațiile au fost considerate a fi prevenibile printr-un monitoring mai bun. Profunzimea sedării poate schimba rata complicațiilor. La o sedare mai profundă, în special cu Propofol, crește riscul complicațiilor respiratorii și riscul perforării colonului [15].

Complicațiile cardiace au o rată mai mare la pacienți cu comorbidități și scor ASA mai avansat. Hipotensiunea arterială și bradicardia sunt cele mai frecvente complicații cardiace.

Implementarea checklisturilor de criză și a manualelor de urgență pot contribui la gestiunea mai eficientă a situațiilor de urgență atât în sala de operație, cât și pentru proceduri efectuate în afara sălii de operație [16].

Perioada postanestezică

Efectele medicamentelor anestezice depășesc perioada procedurii endoscopice. Monitorizarea și administrarea oxigenului trebuie efectuate până la revenirea completă a pacientului din anestezie. Pacienții trebuie transferați într-un spațiu unde pot fi detectate și tratate prompt complicațiile respiratorii și cardiace (Post Anesthesia Care Unit). Pacienții recuperați după anestezie (în cunoștință, respirație spontană, îndeplinesc comenzi, stabili hemodinamic) pot fi transferați în alte spații, unde sunt pregătiți pentru externare.

Concluzii

1. Administrarea în siguranță a unei anestezii în afara sălii de operație necesită personal specializat, un spațiu corespunzător și echipament adecvat.

2. Evaluarea preanestezică pentru procedurile endoscopice gastrointestinale trebuie să fie identică cu cea efectuată pentru anestezia în procedurile chirurgicale.

3. Asigurarea patenței căilor aeriene poate deveni complicată din cauza poziției pacientului, riscului aspirației, precum și accesului comun al endoscopistului și anestezistului în cazul endoscopiei tubului digestiv superior. Fiecare pacient trebuie evaluat în vederea căilor aeriene dificile și riscului de aspirație, iar pregătirile pentru urgențe ale căilor aeriene trebuie să fie similare cu cele pentru orice alt tip de anestezie.

4. Anestezia pentru procedurile endoscopice poate fi asociată cu o rată mai mare de complicații, în special respiratorii, comparativ cu anestezia pentru multe alte domenii. Checklisturile de siguranță și cele de criză sunt elemente importante în prevenirea și tratamentul complicațiilor.

Bibliografie

1. Goudra B.G., Singh P.M., Penugonda L.C. et al. *Significantly reduced hypoxemic events in morbidly obese patients undergoing gastrointestinal endoscopy: Predictors and practice effect.* In: J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol., 2014; nr. 30, p. 71.
2. Gurman G. *Sedation and Analgesia for non surgical procedures.* În: Materialele Cursului CEEA, modul VI. Chișinău, 2011.
3. ASA – *Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia.* Committee of Origin: Quality Management and Departmental Administration. Approved by the ASA House of Delegates on October 27, 2004, and amended on October 21, 2009

4. *Practice Guidelines for Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists*. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. In: *Anesthesiology*, 2002; nr. 96, p. 1004–1017.
5. *Protocol clinic standardizat în anestezie* (aprobat de Consiliul de Experti al MS, proces-verbal nr. 1 din 27 martie 2013). www.ms.gov.md.
6. *ASA physical status classification system*. Last approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014. www.asahq.org.
7. Enestvedt B.K., Eisen G.M., Holub J., Lieberman D.A. *Is the American Society of Anesthesiologists classification useful in risk stratification for endoscopic procedures?* In: *Gastrointest. Endosc.*, 2013; nr. 77, p. 464.
8. De Hert S., Imberger G., Carlisle J. et al. *The Task Force on Preoperative Evaluation of the Adult Non-cardiac Surgery Patient of the European Society of Anaesthesiology*. In: *European Journal of Anaesthesiology*, October 2011, nr. 28(10), p. 684-722.
9. Smith I., Kranke P., Murat I. et al. *Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. In: *European Journal of Anaesthesiology*, August 2011, nr. 28(8), p. 556-569.
10. Haynes A., Weiser T., Berry W. et al. *A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2009; nr. 360, p. 491-499.
11. Shapiro F.E., Punwani N., Urman R.D. *Checklist implementation for office-based surgery: a team effort*. In: *AORN J.*, 2013; nr. 98, p. 305.
12. Soto R., Fu E., Vila H., Miguel R. *Capnography accurately detects apnea during monitored anesthesia care*. In: *Anesth. Analg.*, 2004; nr. 99, p. 379.
13. Goudra B., Singh P., Sinha A. *Outpatient endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Safety and efficacy of anesthetic management with a natural airway in 653 consecutive procedures*. In: *Saudi J. Anaesth.*, 2013; nr. 7, p. 259-265.
14. Metzner J., Posner K.L., Domino K.B. *The risk and safety of anesthesia at remote locations: the US closed claims analysis*. In: *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2009; nr. 22, p. 502.
15. Goudra B., Nuzat A., Singh P., et al. *Association between Type of Sedation and the Adverse Events Associated with Gastrointestinal Endoscopy: An Analysis of 5 Years' Data from a Tertiary Center in the USA*. In: *Clin. Endosc.*, 2017; nr. 50, p. 161.
16. Alexander A., Berry W., Ziewacz J. et al. *Simulation-Based Trial of Surgical-Crisis Checklists*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2013; nr. 368, p. 246-253.

Ruslan Baltaga, dr. med., conf. univ.,
Catedra de Anestezologie Reanimatologie
nr. 1 Valeriu Ghereg,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău, str. Toma Ciorbă 1,
Tel.: 022 235281; mob. 079977810,
e-mail: rbaltaga@yahoo.com

CZU: 616.342–002.44:616.131.14–073.43

EVALUAREA DOPPLEROGRAFICĂ A VITEZEI LINIARE A FLUXULUI SANGVIN ÎN VASELE MAGISTRALE LA BOLNAVII CU ULCER DUODENAL ÎN ACUTIZARE

Eugen COBÎLEANSCHII,

USMF Nicolae Testemițanu,

Departamentul Medicină Internă,

Clinica medicală nr. 6, Disciplina Boli ocupaționale

Summary

Dopplerographic evaluation of the lining of the sanguine flow in the magistrates vaccines with duodenal ulcer

Particular attention should be paid to the study of liver hemodynamics in patients with peptic ulcer disease, since in the case of an ulcer, liver disorders manifest themselves again. When evaluating hepatic hemodynamics, Doppler scan plays the role of identifying vascular structures, can demonstrate a change in liver blood flow in multiple pathologies, including peptic ulcer. The study of hemodynamics included the analysis of the quantitative index – the linear velocity of blood flow (LVS) in patients with duodenal ulcer.

Keywords: Dopplerographic evaluation, sanguine flow, duodenal ulcer

Резюме

Допплерографическая оценка линейной скорости кровотока в магистральных сосудах у больных язвой двенадцатиперстной кишки в стадии обострения

Особое внимание необходимо уделить изучению гемодинамики печени у пациентов с язвенной болезнью (ЯБ), поскольку в случае язвы расстройства печени проявляются вторично. При оценке печеночной гемодинамики Допплер-сканирование играет роль идентификации сосудистых структур, может продемонстрировать изменение кровотока печени в множественных патологиях, включая ЯБ. Исследование гемодинамики включало анализ количественного показателя – линейной скорости кровотока у больных язвой двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: Допплер-сканирование, кровоток, язва двенадцатиперстной кишки

Introducere

Sistemul sangvin este una din căile primordiale de realizare a relațiilor vitale dintre organe, fiind reciproc între gastroduoden și ficat [5]. Analiza datelor literaturii la acest subiect a arătat că modificarea circuitului hepatic în ulcerul duo-

denal (UD) este însoțită de modificări ale afluxului arterial spre ficat, care, la rândul său, afectează însuși circuitul portal [2, 5]. O deosebită atenție trebuie să fie acordată studiului stării hemodinamicii ficatului la bolnavii cu UD, deoarece se consideră că în caz de ulcer afecțiunile ficatului apar secundar [2, 3]. Totalitatea acestor factori constituie o verigă primordială în lanțul patogenetic al instalării defectului ulceros [3, 5].

Studiile unor autori au demonstrat că evacuarea sângelui arterial se produce parțial prin arterele gastrice [1, 5]. Afectarea circuitului arterial al ficatului este caracteristică îndeosebi formelor evolutive complicate ale ulcerului. Modificări similare au fost semnalate și de alți savanți, care însă n-au depistat modificări ale vitezei circuitului în ficat la bolnavii cu evoluție ulceroasă neagravată, cu localizarea defectului ulceros în duoden, nici până la tratament, nici după patru săptămâni de terapie [1, 2, 5].

Un rol major în aprecierea hemodinamicii hepatice îl are ecografia Doppler, care, în afară de identificarea structurilor vasculare, poate demonstra inversarea fluxului la nivel hepatic în mai multe patologii, inclusiv în UD [2, 4]. Este o metodă accesibilă, neinvazivă, repetabilă, poate fi efectuată la patul pacientului, astfel încât mulți clinicieni o consideră o „prelungire” a examenului obiectiv [1, 2, 4, 5]. Este dependentă însă de performanțele aparatului utilizat și de experiența examinatorului.

Material și metodă

În studiu au fost incluși 46 de pacienți cu UD acut, internați în staționar în secțiile de profil terapeutic ale SCMS RM, CREPOR, precum și pacienți din serviciul ambulatoriu – 32 bărbați și 14 femei, vârsta medie constituind $39 \pm 0,21$ ani.

Lotul I (lotul-martor) a fost constituit din 23 pacienți cu vârsta oscilând între 20 și 40 de ani, vârsta medie – $24,9 \pm 0,56$ ani, marcat prin depistarea endoscopică a pacienților cu UD în acutizare, succesiv prezentați în serviciul de ultrasonografie al CREPOR, evaluați conform unui protocol ce includea repere valorice măsurabile la nivelul duodenului și heparului, utilizându-se un soft de gestionare a datelor.

Lotul II (lotul de bază) a fost caracterizat prin confirmare endoscopică a suspiciunilor de ulcer duodenal acut la 23 de pacienți cu vârsta trecută de 40 de ani, vârsta medie – $54,5 \pm 0,21$ ani, cu modificări ale mucoasei și structurii peretelui duodenal, stabiliți la examenul videoendoscopic.

Aceștia au fost considerați potențiali bolnavi de ulcer duodenal și au fost supuși unei proceduri de investigare ecografică amănunțită. Pe stomacul „flămând” s-a realizat examinarea în secțiune longitudinală, transversală și oblică în cadranele de sub rebordul costal drept și epigastric. Indicii hemodinamici au fost studiați prin examen Doppler-color al vaselor hepatice. Parametrii liniari au fost calculați în vena portă și vena lienală, vena mezenterică superioară, precum și în artera hepatică.

Metodologia de diagnostic

Înregistrările au fost obținute prin scanare duplex cu tehnică ecografică în regim impuls-amplitudă cu utilizarea aparatului ASU-3000 plus CFM ultrasound Scanner cu sondă 3,5 Mg τ (30°-90°). Aparatajul modern permite folosirea sistemului duplex, dirijând fasciculul Doppler în punctul dorit al vasului vizualizat ecografic și utilizând programe performante de calculare a debitului de flux în zona de interes. Examinările endoscopice au beneficiat de suportul echipamentelor *Olimpus*: videoesofagogastroduodenoscop.

Metodologia examinărilor prin ultrasunet a cuprins două etape: prima etapă includea examinarea ultrasonografică în regim B (examinarea abdominală generală), etapa a 2-a – studiul circuitului în vasele magistrale prin Doppler-impuls și cartare Doppler-color.

Prin ultrasunet au fost scanate: ficatul, vezica și căile biliare – pentru depistarea modificărilor difuze și regionale; endoscopic – stomacul și duodenul, pentru aprecierea nivelului de antrenare în procesul patologic.

Următoarea etapă a inclus examinarea ecografică a vaselor magistrale: artera hepatică comună, care constituie unul din elementele îndeplinirii sangvine a stomacului, duodenului și pancreasului; vena portă, vena lienală, vena mezenterică superioară.

Studiul hemodinamicii a inclus analiza indicelui cantitativ (VLC); viteza medie linară 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 linară medie oscilează între $15,0 \pm 4,4$ cm/sec și $12,4 \pm 3,5$ cm/sec.

Rezultate și discuții

Fluxul sangvin în orice țesut e determinat de raportul dintre presiunea de perfuzie (presi-

unea arterială/presiunea venoasă) și rezistența vasculară la curgerea sângelui: $P=Pa-Pv/ffR$, unde P – presiunea de perfuzie, Pa – presiunea arterială, Pv – presiunea venoasă, R – rezistența vasculară la curgere.

VLC medie în vena portă, conform literaturii de specialitate, variază între 13,9 și 26,0 cm/s, maxim 27 ± 6 cm/s. Viteza liniară a fluxului sangvin la persoanele sănătoase constituie $23,0\pm4,0$ cm/s. În timpul examinărilor, vasodilatația musculară produce o reducere a diametrului fluxului portalului sangvin venos cu reducere de 50%. Îngerarea provoacă vasodilatație în venele organelor interne, cu creșterea fluxului sangvin în vena portă la 30-125%, iar rata de curgere liniară devine mai accelerată de 40 cm/sec.

La pacienții cu UD s-a stabilit extinderea diametrului venei porte la o medie de $13,11\pm0,43$ mm (normal – $7,7\pm0,8$ mm). Ramurile intrahepatice ale venei porte au fost de asemenea dilatate, pe când ramurile intrahepatice periferice s-au redus și au avut un traect sinuos. Viteza medie liniară a fluxului sangvin în vena portă la pacienții cu UD a scăzut cu 43% ($p<0,01$), în vena lienală – cu 36% ($p<0,05$). Volumul vitezei fluxului sangvin în vena portă se menține datorită dilatării sale și n-a fost redus semnificativ. La încetinirea bruscă a fluxului sangvin în vena portă, la o parte din pacienți a avut loc anularea spontană a fluxului de sânge portal.

La persoanele sănătoase, viteza fluxului sangvin sistolic în vena lienală este semnificativ mai mică, comparativ cu vena portă. În UD, mărimea fluxului sangvin în vena lienală a prevalat asupra vitezei fluxului în vena portă. În lotul I, acest indice a constituit $13,1\pm0,1$ cm/s, la bolnavii lotului II de-a lungul timpului viteza liniară (VLC) a fluxului sangvin în vena lienală constituie $23,0\pm0,3$ cm/sec. Indicele venos portosplenic a scăzut semnificativ (cu 43%), comparativ cu indicele normei, ceea ce indică o redistribuire a fluxului sangvin în venele sistemului portal în direcția splinei.

În mod normal, viteza liniară a fluxului sangvin în artera hepatică e de $59,0\pm15$ cm/s, cea diastolică – $21,0\pm5$ cm/s. Viteza liniară a fluxului sangvin la bolnavii lotului I a constituit $76,8\pm0,8$ cm/s, iar la pacienții lotului II – $85,5\pm0,5$ cm/s. Cele mai pronunțate modificări în fluxul sangvin hepatic au avut loc în UD sever, atunci când, pe fundalul fluxului sangvin stagnant în sistemul portal, s-a stabilit o creștere a vascularizației arteriale la nivelul ficatului.

Potrivit savanților în domeniu, triaje pentru vena mezenterică superioară sunt următoarele: VLC medie constituie $14,8\pm1,5$ cm/s. VLC maximă în medie pe timp devine mai accelerată – $28,0\pm4$ cm/s la bolnavii din lotul II și $21,4\pm0,2$ la cei din lotul I.

Concluzii

1. Rezultatele obținute confirmă existența unei relații reciproce directe între starea circuitului portal hepatic și hemodinamica gastroduodenală, care sub acțiunea factorilor specifici de agresiune se modifică și pot provoca acutizarea ulcerului.

2. Ulcerogeneza, la rândul său, produce modificarea hemodinamicii, preponderent în venele ficatului, caracterizată prin evacuarea anevoioasă a sângelui de la ficat, propulsarea retrogradă a sângelui prin venele ficatului, diminuarea gradului de predominare a hemodinamicii arteriale în timpul sistolei față de refluxul venos în timpul diastolei, adică predomină circuitul hepatic hepatofug.

3. În final, anume acest indice dopplerografic (VLC) reflectă cel mai bine modificările hemodinamice în vasele principale ale cavității abdominale, care rezultă din modificările inflamatorii și distructive stabilite în gastroduoden.

Bibliografie

1. Badea R., Dudea S., Mircea P., Stamatina F. *Ficatul. Tratat de ultrasonografie clinică*. București: Editura Medicală, 2009, p. 105-175.
2. Dorina Gatman, E. Cobileanschi. *Hemodinamica hepatică în ulcerogeneza duodenală*. Teză de diplomă, USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, 2017.
3. Eugen Cobileanschi, Liubovi Cobileanscaia. *Modificările hemodinamicii hepatice în hepatita virală B complicată cu anemie*. În: Materialele Conferinței anuale dedicate zilelor USMF Nicolae Testemițanu. Chișinău, 16-18 octombrie 2015, p. 265-267.
4. Sporea I., Prelipcean-Cijevschi C. *Ecografia abdominală în practica clinică*. Timișoara: Editura Mirton, 2010.
5. Аваков В.Е., Мамажанов Б.О., Ибрагимов Н.К., Соипов Р.М., Султанов А.А. *Состояние печеночного кровотока и центральной гемодинамики*. 2010, с. 46-52.

Eugen Cobileanschi,

dr., conferențiar, USMF N. Testemițanu,
Departamentul Medicină Internă,
tel.: 079481954,
e-mail: eugen.cobileanschi@usmf.md

CZU: 616.74-002-021.3+616.3

SISTEMUL DIGESTIV LA PACIENȚII CU MIOPATII INFLAMATORII IDIOPATICE

Natalia LOGHIN-OPREA¹, Snejana VETRILĂ²,
Lucia MAZUR-NICORICI², Minodora MAZUR¹,

¹Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Medicină internă – semiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Cardiologie, IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

The digestive system in patients with idiopathic inflammatory myopathies

Gastrointestinal manifestations are common in patients with idiopathic inflammatory myopathies (IIM) – a group of autoimmune disorders characterized by muscle weakness. The reported incidence of gastrointestinal manifestations met in patients with IIM in literature varies widely. The purpose of the study was to determine the pattern of digestive system manifestations in patients with idiopathic inflammatory myopathies. We conducted a cross-sectional study from May 2016 – August 2017. There were 67 patients included in the study that fulfilled the Bohan and Peter criteria for IIM. We collected demographic, clinical and anamnesis data about digestive manifestations. Results: The female to male ratio was 3.2:1 and the mean age was 52.9 ± 13.1 years, with a disease duration of 113.8 ± 68.8 months. The most common gastrointestinal manifestations found were dysphagia – 50.7%, chronic gastroduodenitis at 44.3% and intestinal motility disorders – 37.3% of patients. We found correlation between gastrointestinal manifestations with activity and duration of the disease.

Keywords: idiopathic inflammatory myopathies, digestive system, manifestations

Резюме

Органы пищеварения у больных с идиопатическими воспалительными миопатиями

Желудочно-кишечные проявления характерны для пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ) – группой аутоиммунных нарушений, характеризующихся мышечной слабостью. Данные о частоте желудочно-кишечных проявлений, относящихся к ИВМ, в литературе широко варьируют. Цель исследования состояла в том, чтобы определить особенности проявлений со стороны пищеварительной системы у пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями. Мы провели кросс-секционное исследование с мая 2016 года по август 2017 года. В исследование было включено 67 пациентов с диагнозом ИВМ, установленном на базе критериев Бохана и Питера. Мы

собрали демографические, клинические данные и данные об истории пищеварительных проявлениях. Результаты: соотношение между женщинами и мужчинами составило 3.2:1, а средний возраст – 52.9 ± 13.1 лет, с продолжительностью заболевания 113.8 ± 68.8 месяца. Наиболее распространенными проявлениями желудочно-кишечного тракта были дисфагия – 50.7%, хронический гастродуоденит при 44.3% и расстройства подвижности кишечника – 37.3% пациентов. Мы обнаружили взаимосвязь между желудочно-кишечными проявлениями и активностью и продолжительностью заболевания.

Ключевые слова: идиопатические воспалительные миопатии, пищеварительная система

Introducere

Tractul gastrointestinal (TGI) se afectează în proporție de circa 60% în miopatiile inflamatorii idiopatice (MI) – boli autoimune, ce se manifestă prin astenie musculară proximală, simetrică, în urma implicării mușchilor centurii scapulare și pelviene [1, 3, 10]. Diversitatea manifestărilor gastrointestinale este dictată atât de implicarea musculaturii pe întreg traiectul acestuia, cât și de afectarea sistemică a vaselor și de reacțiile adverse provocate de agenții medicamentoși administrați acestor pacienți. Incidența manifestărilor gastrointestinale este subestimată, deoarece unele dintre ele nu prezintă simptome sau sunt mini-manifeste [1, 4, 5, 10].

O serie de studii ce vizează acest subiect au raportat disfația ca cel mai frecvent simptom digestiv la pacienții cu MI, datele variind între 30% și 80% cazuri [1, 2, 4, 8]. Un studiu desfășurat de Ortigosa et al. în 2014 a evaluat spectrul manifestărilor gastrointestinale la pacienții cu miopatii și a remarcat gastrita ca cea mai frecventă manifestare în MI – 20.2%, urmată de hipotonia esofagiană – 11.0%, boală ulceroasă și steatoza hepatică depistate la 7.3% pacienți [5].

Studiile recente privind miopatiile sunt axate pe descoperirea autoanticorpilor responsabili de dezvoltarea MI, însă nici unul din acești autoanticorpi nu au fost raportați de a fi specifici afectării tractului gastrointestinal. Cercetătorii versați în domeniu au raportat diferite rezultate cu referire la afectarea sistemului digestiv în cadrul miopatiilor. În literatura de specialitate au fost foarte puține rapoarte referitor la pacienți cu miopatii și afectarea cavității bucale. În privința manifestărilor cavității bucale s-a pronunțat studiul retrospectiv din Ungaria, care a demonstrat că xerostomia (26.5%) asociată cu cariile dentare este cel mai frecvent simptom, urmat de slăbiciu-

nea mușchilor masticatori la acești pacienți [4].

Datele publicate relevă că afectarea pancreasului, căilor biliare și ficatului se întâlnesc mai rar, fiind depistate în 5–8% cazuri [1, 5, 7]. În ceea ce privește vasculita gastrointestinală și consecințele ei, manifestate prin tromboză, ischemie și perforație, situații care necesită intervenție de urgență, date statistice la ora actuală sunt puține și neconcludente [9].

În contextul celor enunțate ne-am propus să evaluăm patternul manifestărilor gastrointestinale la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.

Material și metode

A fost realizat un studiu descriptiv pe un lot de 67 de pacienți cu diagnosticul de MII, stabilit în baza criteriilor Bohan și Peter. Cercetarea s-a desfășurat în Departamentul *Medicină Internă*, Disciplina *Medicină internă – semiologie* a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova, la baza clinică a Institutului de Cardiologie, în perioada mai 2016 – august 2017.

Datele au fost colectate în baza chestionarului testat în prealabil, care a inclus date generale, clinice și rezultate de laborator și instrumentale ale pacienților incluși în studiu. Datele clinice au presupus manifestările digestive pe parcursul evoluției bolii, iar investigațiile de laborator au inclus rezultatele determinării bilirubinei, ALAT, ASAT, gama-glutamiltransferazei, α -amilazei, fosfatazei alcaline. Datele ultrasonografiei abdominale, radiografiei cu contrast a tractului gastrointestinal, esofagogastroduodenoscopiei și tomografiei computerizate abdominale au stat la baza confirmării implicării sistemului digestiv în cadrul miopatiilor.

Am evaluat activitatea globală a MII prin scala VAS (0-100 mm) de către medic (MDGA) și pacient (PGA), și am aplicat instrumentul pentru evaluarea activității miozitei (MDAAT) cu valoare maximă de 9 puncte.

Prelucrarea statistică a datelor a fost efectuată prin programele MedCalc v.1.2 și Excel.

Rezultate obținute

Lotul de cercetare a inclus 67 de pacienți cu vârstă medie de 52.9 ± 13.1 (iv 25–78) ani, raportul femei:bărbați fiind 3.2:1 (*tabelul 1*). Vârsta medie la debutul maladiei a constituit 48.5 ± 11.1 ani, durata medie a bolii a fost de 113.8 ± 68.8 (iv 6-324) luni. Repartizarea după zona de reședință

a relevat o prevalare nesemnificativă a pacienților rurali 55.2% vs 44.8% cazuri.

Tabelul 1

Caracteristica clinico-statutară a pacienților cu miopatii

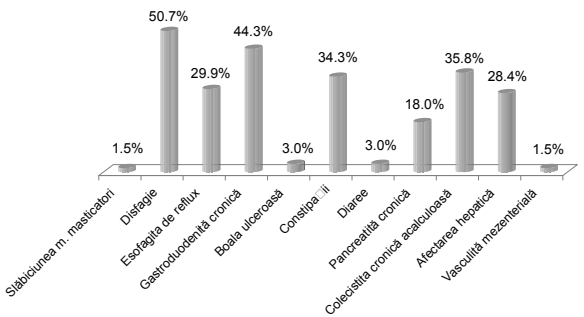
Parametrii evaluați	Numărul absolut, nr	Numărul relativ, %
Pacienți cu MII	67	100
• Femei	51	76.1
• Bărbați	16	23.9
Mediu de trai:		
• urban	30	44.8
• rural	37	55.2
Vârsta medie la momentul cerțării, ani ($\pm$ SD)	52.9 $\pm$ 13.1 (i-v 25-78)	
Vârsta medie la debutul maladiei, ani ($\pm$ SD)	48.5 $\pm$ 11.1 (i-v 18-67)	
Durata medie a maladiei, luni ($\pm$ SD)	113.8 $\pm$ 68.8 (i-v 6-324)	
PGA, mm	49.7 $\pm$ 21.1 (i-v 5-100)	
MGA, mm	41.4 $\pm$ 20.9 (i-v 5-100)	
MDAAT, puncte	2.9 $\pm$ 1.1 (i-v 1-9)	

Pentru analiza manifestărilor digestive prin prisma duratei bolii, am divizat pacienții în două grupuri: MII până la 2 ani – 9 (13.4%) și după 2 ani – 58 (86.6%) pacienți.

Evaluarea activității bolii a demonstrat un grad moderat cu valori medii a PGA (VAS) – 44.9 mm, MDGA (VAS) – 38.3 mm și MDAAT – 2.9 puncte.

În rezultatul cercetării am identificat manifestările clinice și paraclinice ale afectării tractului gastrointestinal pe întreaga durată a bolii la pacienții din lotul de studiu (*vezi figura*).

Spectrul manifestărilor digestive la pacienții cu MII



Datele din diagramă relevă că disfagia este cea mai frecventă manifestare digestivă în cadrul MII (50.7%), urmată de gastroduodenita cronică (44.3%), colecistita cronică acalculoasă (35.8%) și constipații (34.3%). Mai puțin frecvente au fost

slăbiciunea mușchilor masticatori (1.5%), boala ulceroasă, diareea și vasculita mezenterială (câte 3.0% pacienți).

Ulterior am analizat manifestările digestive în ambele grupuri de pacienți: cu durata bolii până la doi și mai mult de doi ani (tabelul 2).

Tabelul 2

Afectarea sistemului digestiv la pacienții cu MII (n=67)

Parametrii evaluați	MI <2 ani, n=9	Numărul relativ, %	MI >2 ani, n=58	Numărul relativ, %
Slăbiciunea mușchilor masticatori	–	–	1	1.5
Disfagie	8	11.9	26	38.8
Esofagită de reflux	7	10.5	20	19.4
Gastroduodenită cronică	4	6.0	25	38.3
Ulcer gastric și duodenal	–	–	2	3.0
Constipații	2	3.0	21	31.3
Diaree	–	–	2	3.0
Pancreatită cronică	–	–	12	18.0
Colecistită cronică acalculoasă	4	6.0	20	29.8
Afectare hepatică	2	3.0	17	25.4
Tromboză mezenterială	–	–	1	1.5

Referitor la bolile esofagului este de remarcant că atât disfagia, cât și esofagita de reflux au fost mai pregnante în grupul cu durata bolii de peste doi ani – 38.8% și 19.4% versus 11.9% și 10.5%, respectiv. Analiza bolilor stomacului și duodenului a conturat predominarea gastroduodenitei cronice în grupul peste doi ani – 37.3% versus 6.0% pacienți cu durata bolii până la doi ani.

Este de notat că boala ulceroasă a fost prezentă la doar 3.0% pacienți cu durata bolii peste doi ani. Rezultate similare am obținut privitor la tulburările de motilitate, cu predominarea constipațiilor în grupul cu durata bolii mai mare de doi ani – 31.3% cazuri. Afecțiunile ficatului și căilor biliare au fost constatate în ambele grupuri, cu predominarea la pacienții cu durata bolii de peste doi ani: 25.4% și 29.8%, respectiv.

Printre manifestările mai rar identificate s-a evidențiat pancreatita cronică – 18.0% cazuri. Tromboza mezenterială și slăbiciunea mușchilor masticatori au fost stabilite în cazuri unice – 3.0% pacienți.

Am aplicat metode statistice pentru identificarea tendințelor de corelare a manifestărilor digestive cu alți parametri în lotul de studiu. Am atestat dependență corelațională moderată între disfagie și pancreatita cronică cu gradul înalt de

activitate a bolii – MDGA (VAS) ≥ 50 mm: $r=0.51$, $p<0.05$ și $r=0.65$, $p<0.05$, respectiv. Corelație slabă a fost stabilită între prezența gastroduodenitei cronice și doza de glucocorticosteroizi ($r=0.4$, $p<0.05$). Pentru tulburările de motilitate a intestinului cu durata bolii mai mare de doi ani a fost depistat un grad de corelare moderat ($r=0.69$, $p<0.05$).

Discuții

Pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice necesită o abordare complexă și multidisciplinară, acestea fiind boli cu manifestări musculare și extramusculare. Una dintre cele mai frecvente manifestări este cea digestivă. Literatura de specialitate prezintă publicații cu privire la prevalența acestora, însă nu dispune de date concludente, fiind incriminați mai mulți factori ai inexactității. Activitatea bolii, dar și tratamentul urmat implică consecințe ce se răsfrâng inclusiv asupra tractului gastrointestinal, fiind dificilă interpretarea acestora ca determinate exclusiv de boală sau de reacțiile adverse ale tratamentului.

În contextul celor menționate, în cercetarea efectuată am apreciat manifestările digestive la pacienții cu miopatii. În lotul de studiu am identificat disfagia ca cea mai frecventă manifestare digestivă – 50.7%, date ce se includ în intervalul propus de cercetătorii în domeniu (32–84%) [1, 6, 8, 10].

Un indicator al rolului disfagiei este includerea acesteia în noul șir de criterii de diagnostic al miopatiilor, elaborat de grupul de lucru Proiectul Internațional *Criteriile de Clasificare a Miozitelor*, 2014 [6].

Afectarea gastrică în lotul de cercetare a fost evidențiată prin gastroduodenita cronică – 44.3% pacienți, valoare diferită de cea emisă de Kalluru et al. în 2016, care a constituit 10% din pacienți, și cea emisă de Ortigosa – 20.2% cazuri [2, 5]. Comparativ cu studiul lui Ortigosa, rata tulburărilor de motilitate intestinală depistată în cercetarea noastră (37.3%) este semnificativ mai mare [5].

Alte afectări nespecifice dar frecvent întâlnite la pacienții cercetați au fost pancreatita cronică, prezentă la 18%, și afectarea hepatică – 28.4% pacienți; datele literaturii privind aceste implicări variază [1, 5, 7]. Un pronostic rezervat și o implicație severă este vasculita tractului gastrointestinal. În lotul cercetat am identificat un pacient care a suferit tromboză mezenterială; datele literaturii prezintă cazuri unice [9].

Concluzii

Implicarea sistemului digestiv în miopatiile inflamatorii idiopatice este frecventă, cu predominarea disfagiei (50.7%), gastroduodenitei cronice (44.3%) și tulburărilor de motilitate intestinală (37.3%).

S-a constatat o corelare între manifestările gastrointestinale și activitatea și durata bolii.

Bibliografie

1. Ebert E.C. Review article: the gastrointestinal complications of myositis. In: Alimen. Pharm. & Therap., vol. 31, Issue 3, 2010; p. 359–365.
2. Kalluru R. et al. Long-term follow-up of patients with idiopathic inflammatory myopathy at Waitemata District Health Board. In: N. Z. Med. J., 2016, Jan 29; nr. 129(1429), p. 50-56.
3. Lundberg I., Bijlsma J. et al. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. In: Polymyositis and Dermatomyositis, 2012, p. 568-593.
4. 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.
5. Ortigosa L.C., Reis V.M. Dermatomyositis: analysis of 109 patients surveyed at the Hospital das Clínicas (HCFMUSP), São Paulo, Brazil. In: An. Bras. Dermatol., 2014, Sep.-Oct.; nr. 89(5), p. 719-727.
6. 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.
7. Shu X.M., Lu X., Xie Y., Wang G.C. Clinical characteristics and favorable long-term outcomes for patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single center study in China. In: BMC Neurol., 2011, Nov. 9; nr. 11, p. 143. doi: 10.1186/1471-2377-11-143.
8. 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.
9. Tweezer-Zaks N. et al. Severe gastrointestinal inflammation in adult dermatomyositis: characterization of a novel clinical association. In: Am. J. Med. Sci., 2006, Dec.; 332(6), p. 308-313.
10. Vetrilă S. Aspecte clinico-paraclinice ale miopatiilor inflamatorii idiopatice. Teză de dr. în medicină. Chișinău, 2009, 96 p.

Natalia Loghin-Oprea, doctorandă anul II,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Medicină internă – semiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165,
tel.: 069592207,
e-mail: loghin_n@yahoo.com

CZU: 616.3:616.5–002.525.2

CALEIDOSCOPUL MANIFESTĂRILOR GASTROINTESTINALE ÎN LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lucia MAZUR-NICORICI,

Departamentul Medicină Internă,
disciplina Cardiologie, IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Gastrointestinal kaleidoscope in systemic lupus erythematosus

Systemic lupus erythematosus (LES) is an inflammatory autoimmune systemic disease with various clinical manifestations, the gastrointestinal tract being one of the least frequent LES. However, most of the gastrointestinal manifestations are caused by drug-induced adverse reactions and infections, while disease-related symptoms are not as common as other organ diseases within lupus.

The purpose of the research was to study the particularities of gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus.

The history of the disease and the clinical and paraclinical examination were examined, in compliance with the criteria for classification of SLICC lupus, 2012, collected socio-demographic data, socio-economic status (SES), and specific researches for the detection of gastrointestinal pathology.

We also estimated esophageal dysfunctions and dysfunctions that were associated with SS and high disease activity. Necrotizing gingivitis is a rare manifestation but associated with renal impairment and antiphospholipid syndrome with reserved prediction. Abdominal pain was found in pancreatitis, gastroduodenal ulcers and colitis, but also when no other nosology was diagnosed. Thus, pathologies such as ulcerative colitis, Crohn's disease and collagen colitis were only detected in 2 cases, but it is noted that treatment with GCS or immunosuppressants often eclipses the clinical manifestations of these diseases. Concerning lupus mesenteric vasculitis, this pathology was diagnosed in 3 (2.3%) by surgery and 1 case of death.

Note that gastrointestinal manifestations are commonly seen in lupus patients, but part is due to adverse drug reactions. Most gastrointestinal complications related to SLE are caused by vasculitis that responds well to corticosteroids and immunosuppressive agents. Early diagnosis and timely treatment are essential to improve prognosis.

Keywords: systemic lupus erythematosus, digestive system, gastrointestinal system

Резюме

Калейдоскоп гастроинтестинальных проявлений при системной красной волчанке

Системная красная волчанка (СКВ) является воспалительным аутоиммунным системным заболеванием с различными клиническими проявлениями, желудочно-кишечный тракт является одним из наименее частых. Большинство проявлений желудочно-кишечного тракта вызваны побочными реакциями лекарственных средств и инфекциями, тогда как связанные с заболеванием симптомы не так распространены, как поражение других органов при волчанке. Целью исследования было изучение особенностей желудочно-кишечных проявлений при системной красной волчанке. Изучение истории болезни, клинического и параклинического обследования было проведено в соответствии с критериями классификации волчанки SLICC 2012 года, собранными социально-демографическими данными, социально-экономическим статусом и конкретными исследованиями для выявления патологии желудочно-кишечного тракта.

Мы также оценили дисфункции пищевода и дисфункции, связанные с синдромом Шогрен и высокой активностью заболевания. Некротизирующий гингивит является редким проявлением, но связан с почечной недостаточностью и антифосфолипидным синдромом с неблагоприятным прогнозом. Боль в животе была обнаружена при панкреатите, гастродуоденальных язвах и колитах, но также и при отсутствии какой-либо другой нозологии. Таким образом, патологии, такие как язвенный колит, болезнь Крона и колит коллагена, были обнаружены только в 2-х случаях, но отмечается, что лечение ГКС или иммунодепрессантами часто затмевает клинические проявления этих заболеваний. Что касается волчаночного васкулита, эта патология была диагностирована у 3 (2,3%) в ходе хирургической операции и в 1 случае посмертно. Примечание: желудочно-кишечные проявления обычно наблюдаются у пациентов с волчанкой, но часть – из-за неблагоприятных реакций на лекарства. Большинство желудочно-кишечных осложнений, связанных с СКВ, вызваны васкулитом, который хорошо реагирует на кортикостероиды и иммунодепрессанты. Ранняя диагностика и своевременное лечение необходимы для улучшения прогноза

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

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală sistemică autoimună inflamatorie cu manifestări clinice variate, tractul gastrointestinal fiind

unul dintre cele mai puțin frecvente afectări în LES. Cu toate acestea, majoritatea manifestărilor gastrointestinale (GI) sunt cauzate de reacțiile adverse provocate de agenții medicamentoși și de infecții, în timp ce simptomele legate de boală nu sunt la fel de frecvente ca și alte afecțiuni organice în cadrul lupusului [1-4]. Totodată, incidența manifestărilor gastrointestinale clinic poate fi subestimată, deoarece unele dintre ele nu prezintă simptome abdominale. Un studiu bazat pe autopsie a constatat că 60-70% din pacienții cu LES au prezentat dovezi de peritonită, pe când doar aproximativ 10% dintre aceștia au fost recunoscuți clinic. Este de remarcat faptul că vasculita gastrointestinală și tromboza pot duce la ischemie, perforare și infarct, care pot pune viața în pericol și sunt de obicei necesare intervenții chirurgicale.

William Osler, în 1895 a fost primul care a subliniat că manifestările GI pot umple alte aspecte ale bolii și imita orice tip de afecțiune abdominală [5]. Așa simptome ca anorexia, greața și voma sunt observate la aproximativ 50% din pacienții cu LES, descrise în lucrările clasice [6]; totuși, se pot datora bolii sau proceselor intercurrente (de exemplu, secundare la uremie), dar și efectelor secundare ale medicamentelor. Incidența raportată a manifestărilor GI direct atribuibile LES în literatura de specialitate, corelate cu vârsta înaintată, variază foarte mult [7, 8].

Deși manifestarea cea mai comună GI în lupus apare în cavitatea bucală, vasculita GI poate conduce potențial la o morbiditate și o mortalitate mai mari, iar recunoașterea și tratamentul timpuriu sunt importante pentru îmbunătățirea supraviețuirii pe termen lung. Bazin [9] a descris pentru prima dată manifestările orale ale lupusului eritematos în 1861, cu o descriere mai detaliată în 1901 de către Capelle [10]. Ulcerația orală este unul dintre criteriile de diagnostic revizuite, propuse de Colegiul American de Reumatologie (ACR) pentru clasificarea LES [11].

Prevalența leziunilor orale este raportată la 7-52% din pacienții cu LES [12, 13, 14]. Această variație largă poate fi explicată în parte prin diferențele demografice dintre populațiile de studiu. Astfel, un studiu a arătat că 46% din pacienții cu LES, în comparație cu 15% și 11% dintre pacienții din Brazilia și Suedia, au avut ulcere la nivelul gurii, iar cea mai mare proporție de bolnavi cu LES cu leziuni orale a fost observată în Irak [15].

Mucoasa bucală, palatul dur și vermilionul sunt locurile cel mai frecvent implicate. Grupul de lucru condus de Morgan a descris pentru prima dată sindromul Sjögren asociat LES în 1954. Din 266 de pacienți cu LES urmăriți pe termen lung, 13% au fost diagnosticați cu sindromul Sjögren [16]. Este de notat că acest sindrom poate precede lupusul cu mulți ani, deși cel mai frecvent se instalează în cursul bolii și la pacienții vârstnici cu LES [17].

Corticosteroizii administrați timp îndelungat pot conduce la calcificarea canalului rădăcinii limbii. Steroizii s-au dovedit a fi asociați cu gingivita necrotizantă acută [18]. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene pot induce sângerarea gingiilor prin inhibarea agregării plachetare și accentuarea trombocitopeniei, dar cu îmbunătățirea sănătății parodontale la pacienții cu LES, posibil datorită faptului că nesteroidii inhibă resorbția osului. Tratamentul imunosupresiv facilitează infecțiile orale, în special virusurile candida și herpes simplex, iar lipsa secreției salivare duce la o predispoziție ascendentă pentru cariile dentare. Totodată, fenomenul Raynaud poate afecta uneori limba, iar masticarea poate fi modificată prin implicarea articulației temporomandibulare.

Prevalența raportată a simptomelor esofagiene la pacienții cu LES variază semnificativ. Disfagia apare la 1-13% și pirozisul – în proporție de 11-50% [16]. Esofagita cu ulceratii a fost observată la 3-5% dintre pacienții cu LES. Disfuncția glandelor salivare a fost de asemenea legată de disfagie, fiind demonstrat un timp de tranzit faringian prelungit la pacienții cu sindrom Sjögren secundar, similar cu sindromul Sjögren primar. Relația dintre disfuncția esofagiană și fenomenul Raynaud a fost recunoscută. Studii ale incidenței bolii ulcerului peptic la pacienții cu LES au arătat indici cuprinși între 5 și 20% [14]. Terapia cu remedii antiinflamatorii nesteroidiene este cunoscută ca fiind puternic asociată cu ulcerul gastroduodenal și cu o asociere mult mai slabă cu corticosteroizii [15]. Efectele ulcerogenice ale nesteroidilor și corticosteroizilor utilizați în combinație sunt sinergice și expun pacienții la un risc crescut de apariție a ulcerelor grave.

Unele dintre cele mai periculoase complicații GI ale LES apar în intestinele subțire și gros, secundare vasculitei vaselor mici, cel mai frecvent simptom fiind durerea abdominală. Abdomenul acut la pacienții cu LES este o problemă dificilă.

Grupul de cercetare Zizic, în 1982, a observat că durerea abdominală a fost prezentă la două treimi din pacienții cu lupus [13]. Simptomele pot fi atribuite inițial medicamentelor, oricare ar putea provoca deranjament GI. Incidența raportată a durerii abdominale variază de la 8% la 40% din pacienții cu LES. Diareea persistentă ce rezultă din colita ulceroasă a fost raportată ca fiind asociată cu lupus, fiind descrisă, și în alte boli autoimune. Colita colagenă este o tulburare distinctă ce se caracterizează prin diaree asociată cu îngroșarea colagenului subepitelial al colonului, fiind un fenomen izolat și nu foarte frecvent asociat cu tulburări autoimune.

Vasculita mezenterică lupică (VML) este una dintre principalele cauze ale durerii abdominale acute la pacienții cu LES. Aceasta poate fi clasificată într-o enterită ischemică acută, care implică în principal intestinul subțire și ulcere multiple cronice care apar mai ales în colon. Aproximativ 8-40% din pacienții cu lupus au dureri abdominale acute pe durata evoluției bolii, fiind o afecțiune mai puțin frecventă la bolnavii cu LES. În Asia, prevalența globală raportată a VML la pacienții cu LES este de 2,2-9,7%, în America – 0,9%. Grupul Ju [14] a raportat că prevalența globală a vasculitei mezenterice lupice variază de la 0,2% la 9,7% din toți pacienții cu LES și de la 29% la 65% la cei care au avut dureri abdominale acute, mai frecvent cu activitate a maladiei.

Factorii predispozanți pentru VML nu sunt profund studiați și bine cunoscuți. Factorii declanșatori sugestivi includ: infecțiile bacteriene sau cytomegalovirusul și helminticele, eozinofilia, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene, cofeina și medicamentele pe bază de plante. Mecanismele patogene ale VML: în urma inflamației au loc depuneri ale complexului imun, care duc la tromboza vaselor intestinale în prezența anticorpilor antifosfolipidici circulanți [15]. Ambele tipuri de microvasculopatii se pot activa reciproc, conducând la agravarea cascadelor trombozei și întrețin vasculita.

Vasculita mezenterică lupică poate provoca simptome și semne abdominale severe și uneori este diagnosticată ca „abdomen chirurgical acut”. De obicei, durerea abdominală este difuză, dar în unele cazuri variază de la dureri abdominale ușoare, nespecifice, balonare sau scaun liber până la necroză și perforare intestinală, care se manifestă ca sângerări gastrointestinale extinse severe, unde semnele tipice pot fi absente.

Diagnosticarea corectă a VML este esențială pentru a permite tratamentul prompt și a evita intervenția chirurgicală inutilă. Deoarece simptomele clinice și parametrii de laborator nu sunt specifici, diagnosticul VML se bazează pe tomografia computerizată (TC). Ultrasonografia de asemenea este utilă atât pentru diagnosticul, cât și pentru monitorizarea pacienților. Gastroscoopia și colonoscopia pot descoperi ischemia și modificările ulcerative. Cu toate acestea, biopsia ghidată de endoscopie nu poate determina diagnosticul definitiv al acestei vasculite; cu scop de diagnostic poate fi utilizată și laparoscopia.

Diagnosticul timpuriu și intervenția adecvată pot evita complicațiile potențial letale ale vasculitei mezenteriale în cadrul lupusului. Este indicat tratamentul imunosupresiv și antiinflamator imediat. Tratamentele includ perfuzie intravenoasă cu doze de 500 mg de metilprednisolon și repaus complet al intestinului [6].

Prognosticul VML variază în diferite zone ale lumii și se poate datora diferențelor genetice. Rapoartele din Europa și America de Nord indică faptul că prognosticul VML este rezervat. Unele rapoarte au susținut că mortalitatea VML ar putea fi de până la 50% [12]. Prognosticul VML depinde de gradul de implicare vasculară, de implementarea promptă a terapiei imunosupresoare și de momentul intervenției chirurgicale.

Pancreatita este o complicație rară, dar pune în pericol viața pacientului cu lupus. Pe baza rapoartelor din literatură, incidența anuală a pancreatitei asociate cu LES este estimată la 0,4-1,1/1000 pacienți cu LES [11]. Rapoartele din Europa și SUA au arătat că rata de pancreatită în lupus este între 0,7% și 4%. Cu toate acestea, rata de pancreatită legată de lupus poate fi subestimată, deoarece cazurile de pancreatită subclinică cu enzime pancreatice ridicate, dar fără simptome, nu sunt diagnosticate sau raportate. Șaizeci de procente din cazuri dezvoltă pancreatită acută în primii doi ani de la declansarea lupusului, iar la 22% din pacienți, pancreatita poate fi manifestarea clinică inițială. În cele mai multe cazuri, pancreatita acută este asociată cu lupusul activ.

Mecanismul patogenetic al pancreatitei legate de LES rămâne puțin elucidat. Leziunile vasculare au fost subliniate ca o cauză a acestei probleme. Vasculita necrotică, ocluzia arterelor și arteriolelor prin trombi, care rezultă din hipertensiunea severă sau sindromul antifosfolipidic, și depunerea complexului imun cu activarea

complementului în peretele arterelor pancreatice au fost postulate. Circa optzeci și opt la sută din cazurile de pancreatită legată de LES au dureri abdominale, în doar 23% din ele durerea radiază în spate. Două treimi dintre pacienți au grețuri și vărsături, iar jumătate din ei au febră. Diareea a fost mai puțin frecventă și la câțiva pacienți se asociază cu paniculită. Valoarea crescută a amilazei și a lipazei serice este anomalia biochimică cel mai frecvent detectată.

Alte modificări de laborator includ hipoalbuminemia, teste anormale ale funcției hepatice, creșterea creatininei serice și hipocalcemie. Anticorpii anti-La este singurul raportat a fi asociat cu această complicație. Corticosteroizii trebuie utilizați ca tratament medical al pancreatitei acute asociate LES atâta timp cât acest medicament poate fi exclus ca o cauză a pancreatitei; în cazurile severe se indică agenți imunosupresivi, cum ar fi azatioprina sau ciclofosfamida, plasmafereza și infuzia de gamaglobulină intravenos.

Circa 57% din cazurile de pancreatită acută asociată LES pot prezenta complicații, dacă nu sunt tratate prompt [13]. Multe dintre aceste complicații pot fi fatale, cu o rată a mortalității de 45%, în timp ce la 3% pacienți este fără complicații. Activitatea lupusului este semnificativ asociată cu creșterea mortalității. Este raportat că pancreatita acută asociată cu LES concomitent cu sistemul nervos central și implicarea cardiacă are cea mai mare rată a mortalității. Aproximativ 22% din pacienți pot prezenta atacuri recurente de pancreatită acută, în timp ce 12% dezvoltă pseudochisturi pancreatice, iar de la 5% la 14% cazuri devin cronice [17].

Coexistența LES și a bolii celiace este rară. Până în prezent, doar 17 cazuri au fost raportate în literatură. Ambele boli au o natură autoimună și prezintă antigene ale histocompatibilității HLA-B8 și HLA-DR3. Boala celiacă poate apărea înainte sau după diagnosticarea lupusului [10]. Majoritatea pacienților au anticorpi antigliadinei serici pozitivi și rezultate histologice ale biopsiei duodenale pozitive care sunt în concordanță cu boala celiacă. Răspunsul pacientului la steroizi, împreună cu dieta fără gluten, sunt promițătoare, pronosticul poate fi bun.

Asocierea LES cu boala inflamatorie intestinală este dificil de diagnosticat, deoarece ambele boli au unele caracteristici gastrointestinale comune și unele medicamente utilizate în tratarea intestinului pot determina lupusul indus de medicamente. Prevalența estimată a colitei ulce-

roase (CU) la pacienții cu LES este de aproximativ 0,4% [15]. Până în prezent au fost raportate 27 de cazuri de colită ulceroasă asociată lupusului, iar procentul bolii Crohn asociate cu lupus este chiar mai mic. De regulă, pacienții au răspuns satisfăcător la steroizi combinați cu hidroxiclorochină sau azatioprină.

Enterita eozinofilă este o condiție clinică rară. Sindromul enteritic eozinofilic în cadrul lupusului este și mai rar. Doar 3 cazuri de enterită eozinofilică legată de LES au fost raportate în literatură. Simptomele clinice includ dureri abdominale, greață, vărsături și uneori diaree. Hipereozinofilia periferică se manifestă la majoritatea pacienților. Diagnosticul depinde de simptomele clinice și de biopsia intestinală, care prezintă eozinofile în straturile profunde ale peretelui intestinal [11]. Regimul de tratament recomandat este prednison, agenții imunosupresori pot fi utilizați la pacienții cu recurență sau la cei care nu răspund la tratamentul cu corticosteroizi.

Scopul cercetării a fost studierea particularităților manifestărilor gastrointestinale în lupusul eritematos sistemic.

Material și metode

Au fost examinate anamneza bolii și examenele clinic și paraclinic, prin respectarea criteriilor de clasificare a lupusului SLICC, 2012; au fost colectate date sociodemografice, statutul socio-economic (SES) și efectuate cercetări specifice pentru depistarea patologiei gastrointestinale:

- Investigații de laborator – analiza generală de sânge, probele hepatice, testele funcționale ale rinichilor, PCR, complementul (C3 și C4), anti-ADN d/c, anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi anti-Smith (anti-Sm), anticorpi anticardiolipinici (aCL) și lupus anticoagulant (LA).

- Evaluarea activității bolii a fost efectuată prin SLEDAI-2k.

- Ultrasonografia abdominală, examinarea duplex prin Dopplerografia arterelor mezenterice și arterei celiace, analiza vitezei sistolice de vârf, vitezei diastolice.

- Fibrogastroscoopia (FGDS) cu biopsie a fost recomandată pacienților cu simptome gastrointestinale ca: durere epigastrică, vome sau disfație.

- Colonoscopia cu biopsie a fost efectuată la pacienții cu simptome ale tractului gastrointestinal inferior.

- Tomografia computerizată (TC) abdominală a fost efectuată la bolnavii cu simptome abdominale, indicată ca valoare ulterioară.

Datele statistice au fost prelucrate și analizate cu programul *MedCalc*.

Rezultate obținute

În studiu au fost incluși 132 de pacienți consecutivi cu lupus eritematos sistemic, care au respectat 4 și mai multe criterii de clasificare SLICC, 2012, internați în secția IV (reumatologie) a Institutului de Cardiologie. Toți pacienții au semnat acordul informat.

Tabelul 1

Caracteristica generală a pacienților cu lupus din lotul de studii

Parametri	Nr. pacienți	%
Sex:		
femei	129	97,7
bărbați	3	2,3
Rural	89	67,4
Urban	43	32,6
Asigurare medicală:		
Da	104	78,7
Nu	28	21,3
Dizabilitate	57	43,2
Statut profesional:		
angajat normă întreagă	39	29,5
parțial	30	22,7
șomer	24	18,2
pensionar	12	9,1
casnic	27	20,5
Numărul de criterii la debut:		
≥10	6	4,5
6-9	84	63,6
4-5	42	31,9
Vârsta la momentul cercetării, ani	44,12 ± 13,49	i.v. 18-68
Ani de studii:	13,26 ± 3,09	i.v. 9-21
< 9	12	9,1%
10-13	63	47,7%
>14	57	43,2%
Vârsta la debut, ani	33,63 ± 11,90	i.v. 13-59
Durata bolii	120,07 ± 126,08	i.v. 1-442
T-T0: timpul de la debutul bolii până la stabilirea diagnosticului, luni	12,61 ± 18,02	i.v. 0,5-38

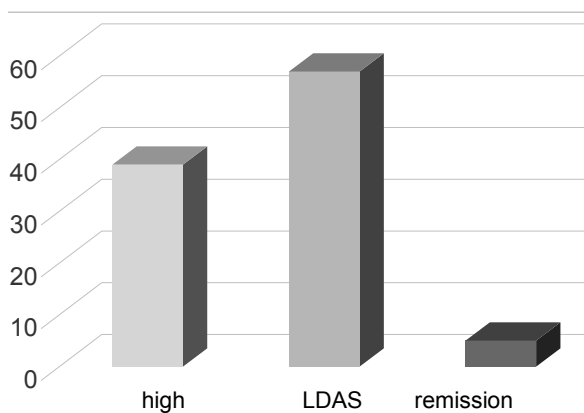
Analiza datelor în lotul de pacienți demonstrează predominarea sexului feminin, din zona rurală, 97,7% și 67,4%, respectiv; de asigurare medicală au beneficiat 78,7% pacienți. Rezultatele au arătat că nivelul de educație mediu al pacienților este cu durata de circa 13 ani, cu intervale variaționale (i-v) de 9-22 de ani. Prin prisma statutului socio-economic am determinat că anii de studii au variat de la studii gimnaziale (9 ani) – 9,1% – până la studii superioare, completate cu studii în masterat (43,2%).

Este de remarcat faptul că dizabilitatea a fost constatată la 57 (43,2%) pacienți și a pus în

evidență diverse grade de invaliditate (1, 2 sau 3). În funcție de durata maladiei, dizabilitatea a fost: la durata maladiei de 1 an de boală – la 3 (2,3%) pacienți, între 2-5 ani – la 24 (18,2%), 5–10 ani – la 18 (13,6%) și peste 10 ani de boală – la 12 (9,1%) pacienți. Astfel, s-a constatat că în aceste patru loturi, în primii 5 ani de boală, 1/5 pacienți obțin dizabilitate, între 5-10 ani – 13%, iar după 10 ani de boală, obțin dizabilitate circa 10%. Vârsta medie la debut a fost de 33 ani, durata bolii – 10 ani și timpul de la primele simptome a constituit circa un an, cu variații de la 2 săptămâni până la 3 ani.

Am fost interesați să analizăm tipurile de activitate la pacienții incluși în studiu. Prin prisma evidențelor actuale ale activității bolii din lotul de cercetare, se încadrează în 3 loturi: lupus cu *activitate înaltă*, statut de *activitate joasă* a bolii și *remisiune* (vezi figura).

Variantele de activitate a LES



Activitatea medie a lupusului după SLEDAI-2k a fost de 6,8 puncte, cu intervale variaționale de la 0 la 20 puncte. Conform definiției, 6 (4,5%) pacienți s-au încadrat în remisiune, cu punctajul SLEDAI = 0.

Statut de activitate joasă a lupusului (Low Lupus Disease Activity Status-LLDAS) au întrunit 75 (56,8%) bonavi, unde SLEDAI a constituit ≥ 4 puncte, fără afectare organică importantă, PGA ≤ 1 (0-3), fără simptome de exacerbare a bolii și doza de CGS $\leq 7,5$ mg/zi.

Totodată, la 51 (38,7%) pacienți s-a determinat o activitate înaltă a bolii după SLEDAI-2k mai mult de 5 puncte, ceea ce dictează necesitatea terapiei mai agresive și lucrul de încurajare a pacientului să accepte tratamentul indicat de doctor. În *tabelul 2* am afișat manifestările gastrointestinale diagnosticate la pacienții din lotul de studiu.

Tabelul 2

Manifestările gastrointestinale la pacienții cu lupus

Manifestări	Nr. pacienți	%
Ulcere bucale	63	47,7
Xerostomie (s. Sjogren)	29	21,9
Leziuni discoide	3	2,3
Disfagie/disfuncție esofagiană	8	6,06
Patologie (carie dentară)	45	34,1
Gingivită necrotizantă	2	1,5
Dispepsie	32	24,2
Dureri abdominale	54	40,9
Ulcer peptic	3	2,7
Ulcer gastrointestinal	15	11,4
Pancreatită	22	16,6
Diaree	15	11,4
Colită ulcerosă/boala Crohn/colită collagenă	2	1,5
Vasculită mezenterială lupică	4	3,0

Din datele prezentate în *tabelul 2* desprindem că cele mai frecvente manifestări au fost acuzele, date subiective așa ca durerea abdominală, greața, voma, care pot fi interpretate ca manifestări ale bolii, dar în toate cazurile pacienții au administrat tratament pentru boala de bază. În 24,2% cazuri, tratamentul cu GCS a fost asociat cu RAINS, ceea ce presupune un rol mai puțin benefic al lor și un impact al patologiei gastrointestinale. Dintre manifestările obiective sunt de remarcat ulcerele bucale, care sunt criterii ale lupusului, și gura „uscată”, ce este caracteristică sindromului Sjogren.

Patologia dinților și cariile dentare s-au întâlnit în 34,1%, aproximativ ca în populație, și nu este posibil de atribuit numai lupusului eritematos sistemic. De asemenea, am estimat disfagii și disfuncții esofagiene, care au fost relaționate cu SS și activitatea înaltă a bolii. Gingivita necrotizantă este o manifestare rară, dar asociată cu afectarea renală și sindromul antifosfolipidic, cu prognostic rezervat. Durerile abdominale s-au depistat în cadrul pancreatitei, ulcerelor gastroduodenale și colitelor, dar și în cazul când nu a fost diagnosticată o altă nozologie.

Așa patologii ca boala Crohn, colita ulcerosă și colita collagenă s-au depistat numai în două cazuri, însă trebuie de notat că tratamentul cu GCS sau cu imunosupresoare deseori eclipsează manifestările clinice ale acestor boli. Ceea ce ține de vasculita mezenterială lupică, această patologie a fost diagnosticată în 3 (2,3%) cazuri prin intervenție chirurgicală și 1 caz de deces.

Concluzii

Concluzionând, notăm manifestările gastro-intestinale frecvent întâlnite la pacienții cu lupus, dar constatăm că o parte se datorează reacțiilor adverse la medicamente. Infecția gastrointestinală asociată cu LES nu este rară și uneori poate pune în pericol viața pacientului.

Majoritatea complicațiilor gastrointestinale legate de LES sunt cauzate de vasculită și de depunerea complexului imun și răspund bine la corticosteroizi și la agenții imunosupresori.

Diagnosticul timpuriu și tratamentul aplicat la timp sunt esențiale pentru îmbunătățirea prognosticului.

Bibliografie

1. Bazin E. *Lecons theoriques et cliniques sur la scrofule*. 2nd edn. Paris: A. Delahue, 1861.
2. Capelle M. *Contribution a l'etude du lupus erythematoux des muqueuses*. Paris, 1901.
3. Dubois E., Tuffanelli D. *Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases*. In: J. Am. Med. Assoc., 1964; nr. 190, p. 104–111.
4. Hochberg M. et al. *Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets*. In: Medicine, 1985; nr. 64, p. 285–295.
5. Johnson A. et al. *Cross-sectional analysis of the differences between patients with systemic lupus erythematosus in England, Brazil and Sweden*. In: Lupus, 1994; nr. 3, p. 501–506.
6. Kwok S.K. et al. *Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody*. In: Lupus, 2007; nr. 16, p. 803–809.
7. Lee C.K. et al. *Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis)*. In: Ann. Rheum. Dis., 2002; nr. 61, p. 547–550.
8. Lian T.Y. et al. *Reversible acute gastrointestinal syndrome associated with active systemic lupus erythematosus in patients admitted to hospital*. In: Lupus, 2003; nr. 12, p. 612–661.
9. Morgan W. *Probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome*. In: N. Engl. J. Med., 1954; nr. 251, p. 5–10.
10. Osler W. *On the visceral complications of erythema exudativum multiforme*. In: Am. J. Med. Sci., 1895; nr. 110, p. 629–646.
11. Shapeero L.G. et al. *Acute reversible lupus vasculitis of the gastrointestinal tract*. In: Radiology, 1974; nr. 112, p. 569–574.
12. Takeno M., Ishigatsubo Y. *Intestinal manifestations in systemic lupus erythematosus*. In: Intern. Med., 2006; nr. 45, p. 41–42.
13. Tan E. et al. *Special article: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. In: Arthritis Rheum., 1982; nr. 25, p. 1271–1277.
14. Urman J. et al. *Oral mucosal ulcerations in systemic lupus erythematosus*. In: Arthritis Rheum., 1978; nr. 21, p. 58–61.
15. Vitali C. et al. *International survey on the management of patients with SLE. I. General data on the participating centres and the results of questionnaire regarding mucocutaneous involvement*. In: Clin. Exp. Rheumatol., 1996; nr. 14 (suppl. 16), p. 517–522.
16. Zizic T.M. et al. *Abdominal syndromes in SLE and polyarteritis nodosa: predisposing factors*. In: Arthritis Rheum., 1978; nr. 21, p. 606.
17. Zufferey P., Meyer O., Bourgeois P., Vayssairat M., Kahn M. *Primary systemic Sjögren's syndrome preceding systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 4 cases in a cohort of 55 SS patients*. In: Lupus, 1995; nr. 4, p. 23–27.

Lucia Mazur-Nicorici,

dr. șt. med., conferențiar universitar,
Departamentul Medicină Internă,
disciplina Cardiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 069239768
e-mail: lucia.mazur@usmf.md

CZU: 616.3–053.2(478)

MORBIDITATEA PRIN MALADII GASTROINTESTINALE LA COPIII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Ion MIHU¹, Petru CRUDU², Tatiana JOSAN³,
Vera PÎNZARI³, Natalia CERNOPINSCHI³,

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului,

²Centrul Național de Management în Sănătate
al Ministerului Sănătății,

³Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Morbidity of gastrointestinal pathologies in children of the Republic of Moldova

The article presents the morbidity analysis of gastrointestinal pathologies among the children's population in Moldova during the period of 2007-2016 in terms of statistical indicators of such digestive diseases as gastritis and duodenitis, gallstones, pancreatitis, stomach and duodenal ulcers as well as inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease). The data of National Bureau of Statistics, National Center of Health Management and other investigations, containing official data, have been used. During these 9 years both the prevalence and incidence of the digestive pathologies in children were decreasing slowly, taking the fifth place in

the rating of the nosologies being after haematological diseases, cutaneous, poisonous and traumatic injuries and respiratory diseases. Yet, the trigger factors as well as the relapses of gastrointestinal and hepatobiliary diseases remain completely neglected in clinical assessments and in the management of children's behaviour. Thus, maintaining the health of children is crucial to the health condition and longevity of future adults. After the multidimensional analysis of the indicators a number of proposals have been outlined to reduce the level of digestive diseases morbidity.

Keywords: morbidity, gastrointestinal diseases, children

Резюме

Заболеваемость желудочно-кишечного тракта у детей Республики Молдова

В статье приводится анализ патологий желудочно-кишечного тракта у детей Республики Молдова на период 2007-2016 гг. Используются статистические показатели таких пищеварительных заболеваний как гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь, панкреатит, язва и воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит и болезнь Крона). Задействованы данные Национального Бюро Статистики, Национального Центра Менеджмента Здравоохранения, а также результаты других исследований, содержащих официальные данные. На протяжении этих 9-ти лет, как распространённость, так и рост заболеваемости детей патологиями пищеварительной системы медленно снизились, занимая пятую позицию после гематологических заболеваний, кожных, ядовитых и травматических повреждений и заболеваний дыхательных путей в рейтинге первых нозологий. Несмотря на это, факторы, вызывающие данные патологии, а также рецидивирующие желудочно-кишечные и гепатобилиарные заболевания остаются полностью без внимания в клинических исследованиях и, соответственно, терапевтическое поведение детей не корректируется должным образом. А поддержание здоровья ребёнка является решающим для состояния здоровья и долголетия будущего взрослого. После многомерного анализа показателей приведён ряд предложений для снижения порога заболеваемости пищеварительными патологиями.

Ключевые слова: заболеваемость, желудочно-кишечные болезни, дети

Introducere

Politica Națională de Sănătate a RM susține că „asigurarea unui început sănătos în viață va fi considerată o prioritate a statului, fiind stabilite mecanismele de finanțare și asigurare a serviciilor de asistență medicală și socială calitative pentru mamă și copil, în vederea respectării prevederilor

stipulate în Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului” [8, 11].

Deciziile statale își propun creșterea accesului la asistență medicală, iar obiectivul principal este diminuarea maladiilor cronice la copii, inclusiv a celor ale tractului digestiv. Creșterea adresabilității populației permite analiza minuțioasă a morbidității și evaluarea factorilor nocivi, cu luarea măsurilor raționale de profilaxie și scădere a influenței factorilor etiologici și de risc asupra organismului copilului.

În lume, tendințele morbidității pediatrice prin maladiile digestive poartă un caracter diversificat, dependent de factorii geografici, socio-economic și de nivelul asistenței medicale regionale.

Incidența estimată a ulcerului gastric și/sau duodenal cu hemoragie în populația pediatrică variază de la 0,5 la 4,4 cazuri la 100.000 persoane, numărul total de cazuri la copii și adolescenți în fiecare an fiind estimat între 378 și 3250 [5].

Datele unor cercetări estimează prevalența duodenitei la 12,7%, gastrita fiind observată la 64% din copiii cu duodenită, comparativ cu 46% din cei fără duodenită. Etiologia frecvent întâlnită a duodenitei este boala celiacă (32%), urmată de boala Crohn (13%), colita ulcerasă (3%) și infecția cu *Helicobacter pylori* (6%) [2].

Esofagita eozinofilică la copii atestă o incidență variabilă de 0,7 la 10 cazuri la 100.000 populație pe an și o prevalență de 0,2-43 la 100.000, care este mai mare la copiii cu disfagie (63-88%). În ultimele două decenii, incidența și prevalența esofagitei eozinofilice la copii au crescut semnificativ; totuși, diferă foarte mult în funcție de zonele geografice, deoarece esofagita eozinofilică este obișnuită în rândul copiilor cu afectare alimentară și disfagie; copiii cu această manifestare trebuie identificați rapid în etapa de triaj pentru evaluarea endoscopică la timp [12].

Incidența bolii celiace a crescut de la 8,1 cazuri la 100.000 de persoane în anii 2000-2002 la 21,5 la 100.000 în anii 2011-2014, prevalența la copii înregistrând o creștere din 2010 (0,10%) până în 2014 (0,17%) [1], care poate fi parțial atribuită îmbunătățirii tehnicilor de diagnosticare a bolii. Este marcantă ascensiunea numărului de cazuri noi în zonele istorice ale bolii celiace (Europa de Nord, Statele Unite ale Americii), și mai interesantă fiind răspândirea acesteia în noile regiuni (Asia). Principalii factori probabili ai acestei noi tendințe în epidemiologia bolii celiace ar fi schimbarea obiceiurilor alimentare, în special consumul de gluten, și modelele de alimentație pentru sugari [6].

Bolile intestinale inflamatorii la copii se remarcă printr-o incidență în creștere în întreaga lume. Astfel, Canterbury (Noua Zeelanda) atestă una dintre cele mai mari rate de incidență a bolii Crohn pe perioada 1996-2015. Rata medie anuală de incidență în perioada de 20 de ani a fost de 7,18 la 100.000 copii, cu o creștere de patru ori a incidenței la Canterbury între anii 1996 și 2015 [10]. În Canada, în perioada 1999-2010, incidența bolilor intestinale inflamatorii a crescut semnificativ la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și 5 ani, prevalența fiind de 38,25 la 100.000 copii [3].

Maladiile biliare, în special litiaza biliară, sunt rar întâlnite la copii. Totuși, asocierea obezității, sindromului metabolic, cirozei hepatice, hemolizei cronice și bolii Crohn ileale în rândurile copiilor prezice o majorare a frecvenței afecțiunilor biliare cu cca 10-15% la vârsta adultă [9, 13].

Studiile selective din China, Coreea, Japonia, Iran, Sri Lanka și Arabia Saudită privind prevalența sindromului intestinului iritabil au arătat o eterogenitate marcată, astfel variază de la 2,8% la 25,7%, cu o prevalență globală de 12,41%. Raportul prevalenței fete:băieți este de 1,39, ce ne demonstrează că sindromul intestinului iritabil este o problemă semnificativă în rândul copiilor și adolescenților asiatici cu predispoziția sexului feminin [7].

Astfel, structura epidemiologică a maladiilor gastrointestinale la copii în lume definește necesitatea abordării individuale și a populației Republicii Moldova din multiple aspecte, de care depind elaborarea programelor de prevenire și control al morbidității pediatrice.

Material și metode

Studiul propune analiza morbidității în patologia gastrointestinală la copiii din Republica Moldova în perioada 2007-2016, fundamentată de datele colectate la Centrul Național de Management în Sănătate și Biroul Național de Statistică, cu evaluarea incidenței, prevalenței și structurii acestor maladii în funcție de timp, spațiu și forme nosologice.

Rezultate obținute

În ultimii cinci ani, în Republica Moldova se atestă o descreștere a cazurilor noi de maladii gastrointestinale atât în populația generală, cât și în cea pediatrică. Tendințele ultimilor nouă ani (2007-2016) situează patologia digestivă pe locul III după prevalență și pe locul VII după incidență în cadrul morbidității populației generale (*tabelele 1, 2*), pe când în clasamentul morbidității populației pediatrice, maladiile gastrointestinale ocupă locul V după bolile hematologice, cutanate, otrăviri, leziunile traumatice și maladiile respiratorii (*tabelele 3, 4*).

Tabelul 1

Morbiditatea în populația generală a Republicii Moldova după numărul total de maladii înregistrate

Maladiile	Prevalența, %									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Bolile aparatului circulator	16,6	16,9	16,8	16,9	17,5	18,8	19,7	20,8	20,6	21,4
Bolile aparatului respirator	18,0	16,2	21,2	17,7	19,6	16,6	18,8	17,7	19,6	19,3
Maladiile aparatului digestiv	12,1	12,0	12,0	12,6	12,8	12,7	12,0	12,1	11,7	11,2
Bolile endocrine	4,3	4,3	4,2	4,8	5,3	6,0	6,7	7,3	7,6	8,1
Bolile aparatului genito-urinar	7,0	6,9	6,6	6,6	6,7	7,2	6,8	6,9	6,5	6,4
Tulburări mentale și de comportament	6,7	7,1	6,3	6,5	6,1	6,1	6,0	5,8	5,3	5,3
Bolile sistemului osteoarticular	4,6	4,6	4,3	4,6	4,6	5,2	4,8	5,1	5,2	5,1
Leziuni traumatice, otrăviri	5,8	6,7	6,1	7,1	4,6	4,8	4,4	3,8	3,8	3,6
Bolile ochiului și anexelor sale	3,4	3,4	3,3	3,3	3,4	3,4	3,2	3,2	3,1	3,0
Tumori	3,2	3,3	3,2	3,5	3,4	2,8	2,7	2,7	2,7	2,7
Bolile pielii și țesutului celular subcutanat	4,0	3,6	3,2	3,3	3,0	3,1	2,7	2,6	2,5	2,5
Maladiile sistemului nervos	2,3	2,2	2,2	2,4	2,4	2,7	2,4	2,3	2,2	2,3
Bolile sângelui	2,1	2,0	1,9	1,9	2,0	2,0	1,7	1,8	1,8	1,7
Sarcina, nașterea și lăuzia	1,7	1,9	1,8	1,8	1,8	1,8	1,7	1,6	1,5	1,4
Maladiile urechii și apofizei mastoide	1,5	1,4	1,2	1,2	1,3	1,3	1,2	1,1	1,1	1,0
Malformații congenitale și anomalii cromozomiale	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5
Afecțiuni cu origine în perioada perinatală	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1

Tabelul 2

Morbiditatea în populația generală a Republicii Moldova după numărul cazurilor noi de maladii înregistrate

Maladiile	Incidența, %									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Bolile aparatului respirator	30,6	27,4	37,0	31,3	35,8	30,9	36,6	36,1	40,1	41,2
Leziuni traumatiche, otrăviri	11,7	14,0	12,3	15,0	9,8	10,9	10,1	9,3	9,2	8,9
Bolile aparatului genitourinar	6,2	6,0	5,6	5,9	6,2	7,0	6,2	6,4	5,9	6,1
Maladiile aparatului circulator	6,1	5,2	4,6	4,4	4,8	5,9	5,8	6,0	5,5	5,4
Bolile pielii și țesutului celular subcutanat	7,2	6,7	5,7	6,1	5,7	6,2	5,4	5,4	5,3	5,2
Bolile sistemului osteoarticular	5,0	4,6	4,1	4,4	4,3	5,2	4,5	4,8	4,6	5,2
Bolile aparatului digestiv	6,0	5,7	5,4	6,8	7,4	6,8	6,0	6,1	5,5	5,0
Sarcina, nașterea și lăuzia	3,5	4,0	3,7	3,9	3,9	4,2	3,8	4,0	3,7	3,4
Maladiile endocrine	1,6	1,6	1,5	1,8	2,1	2,7	2,9	2,9	2,8	2,9
Bolile ochiului și anexelor sale	2,7	3,0	2,6	2,6	2,7	2,8	2,6	2,5	2,4	2,2
Bolile sângelui	2,1	2,0	1,9	2,1	2,2	2,3	2,0	2,3	2,2	2,1
Maladiile sistemului nervos	1,9	1,8	1,7	1,8	1,9	2,1	1,8	2,0	1,7	1,8
Bolile urechii și apofizei mastoide	2,3	2,1	1,8	1,9	2,1	2,1	1,9	2,0	1,9	1,8
Tumori	1,1	1,2	1,0	1,1	1,2	1,3	1,2	1,4	1,3	1,4
Tulburări mentale și de comportament	1,9	2,0	1,8	2,0	1,8	1,8	1,7	1,8	1,0	0,8
Afecțiuni cu origine în perioada perinatală	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3
Malformații congenitale și anomalii cromozomiale	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3	0,3

Tabelul 3

Morbiditatea în populația pediatrică a Republicii Moldova după numărul total de maladii înregistrate

Maladiile	Prevalența, %										
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
Bolile aparatului respirator	36,3	34,9	46,8	41,0	47,3	43,2	49,8	50,4	54,1	55,6	
Leziuni traumatiche, otrăviri	6,7	8,5	6,1	8,9	5,5	5,9	5,4	5,8	6,0	5,9	
Bolile sângelui	5,8	5,8	5,3	5,7	5,7	5,9	5,0	5,4	5,1	4,8	
Bolile pielii și țesutului celular subcutanat	6,4	5,6	5,0	5,7	5,2	6,0	5,2	5,2	4,7	4,8	
Maladiile aparatului digestiv	8,5	7,7	6,6	7,1	7,1	7,5	6,6	5,9	5,2	4,6	
Bolile ochiului și anexelor sale	3,7	3,7	3,3	3,4	3,5	3,5	3,1	3,2	3,1	3,0	
Maladiile aparatului genitourinar	4,1	3,7	3,4	3,6	3,3	3,7	3,2	3,0	2,7	2,6	
Bolile sistemului nervos	3,6	3,3	2,9	3,2	2,8	3,6	2,8	2,6	2,4	2,2	
Tulburări mentale și de comportament	3,7	3,8	3,6	3,6	3,3	3,5	3,3	3,0	2,3	2,0	
Bolile urechii și apofizei mastoide	2,3	2,1	1,8	1,9	2,1	2,2	2,0	2,0	1,9	1,8	
Maladiile endocrine	2,3	2,0	1,7	1,9	2,0	2,2	1,9	2,0	1,9	1,8	
Malformații congenitale și anomalii cromozomiale	1,6	1,6	1,4	1,6	1,7	1,9	1,8	1,9	1,8	1,7	
Bolile sistemului osteoarticular	1,6	1,4	1,3	1,5	1,3	1,6	1,5	1,6	1,5	1,6	
Maladiile aparatului circulator	1,2	1,2	0,9	0,9	0,9	1,0	0,9	0,9	0,7	0,7	
Afecțiuni cu origine în perioada perinatală	1,2	1,0	0,9	1,0	0,9	0,9	0,7	0,6	0,6	0,5	
Tumori	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
Sarcina, nașterea și lăuzia	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	

Tabelul 4
Morbiditatea în populația pediatrică a Republicii Moldova după numărul cazurilor noi de maladii înregistrate

Maladiile	Incidența, %									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Bolile aparatului respirator	44,9	41,6	55,5	49,0	56,3	52,3	60,0	60,0	63,2	64,8
Leziuni traumatiche, otrăviri	8,9	11,3	7,8	11,4	6,9	7,7	6,8	7,3	7,5	7,1
Bolile pielii și țesutului celular subcutanat	8,0	7,0	5,9	6,9	6,2	7,3	6,2	6,0	5,4	5,4
Maladiile sângelui	4,1	4,0	3,5	4,0	4,0	4,2	3,4	3,8	3,5	3,2
Bolile aparatului digestiv	5,1	4,6	3,8	4,5	4,5	4,6	3,8	3,6	3,1	2,7
Bolile urechii și apofizei mastoide	2,5	2,3	2,0	2,1	2,3	2,6	2,2	2,3	2,1	1,9
Maladiile ochiului și anexelor sale	2,5	2,7	2,2	2,3	2,3	2,3	1,9	1,8	1,8	1,7
Bolile aparatului genitourinar	1,9	1,9	1,7	1,9	1,7	2,1	1,7	1,6	1,5	1,4
Bolile sistemului osteoarticular	1,2	1,1	1,0	1,1	0,9	1,1	0,9	1,0	0,9	1,0
Maladiile sistemului nervos	2,0	1,6	1,5	1,5	1,4	1,5	1,2	1,2	1,0	0,9
Bolile endocrine	1,2	1,1	0,9	1,1	1,1	1,3	0,9	0,9	0,9	0,8
Afecțiuni cu origine în perioada perinatală	1,4	1,2	1,0	1,1	1,1	1,1	0,8	0,7	0,7	0,6
Malformații congenitale și anomalii cromozomiale	0,7	0,6	0,5	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6
Tulburări mentale și de comportament	1,4	1,3	1,2	1,3	1,2	1,4	1,2	1,1	0,4	0,2
Bolile aparatului circulator	0,5	0,5	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2
Tumori	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1
Sarcina, nașterea și lăuzia	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0

În ultimii nouă ani se atestă un caracter ondulant atât al prevalenței, cât și al incidenței

morbidității generale prin maladiile digestive, cu ascensiune în anii 2007-2011, determinat, la momentul respectiv, de elucidarea incompletă a factorilor declanșatori și recidivanți, de neglijența în evaluarea clinică, precum și de insuficiența asigurării cu medici-pediatri. Faptul îmbucurător este că în ultimii cinci ani (2011-2016) se urmărește o descreștere lentă a incidenței și a prevalenței morbidității generale prin maladiile gastrointestinale, cu siguranță, tendința fiind influențată de măsurile întreprinse în domeniul ocrotirii sănătății și de asigurarea cu personal medical (figura 1).

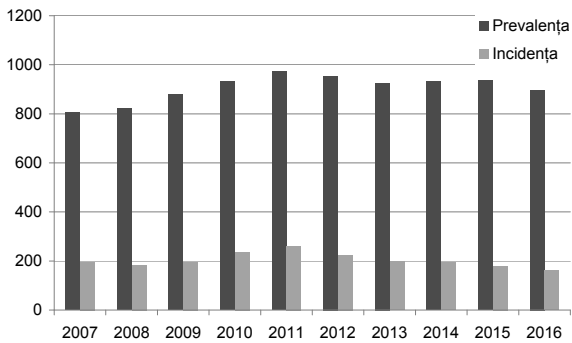


Figura 1. Morbiditatea generală prin bolile aparatului digestiv (datele Biroului Național de Statistică)

Conform datelor statistice oficiale pentru anii 2007-2016, în structura morbidității gastrointestinale la copii, gastrita și duodenita ocupă locul de frunte, fiind urmate de pancreatită, care din 2007 până în 2013 poartă un caracter continuu ascendent, pe când litiaza biliară, ulcerul gastric și/sau duodenal și colita ulcerosă se mențin la valori relativ stabile (figurile 2, 3).

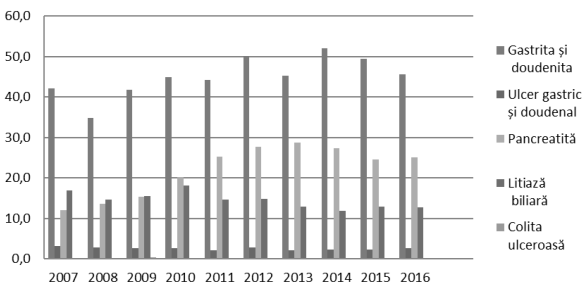


Figura 2. Incidența maladiilor gastrointestinale la copii

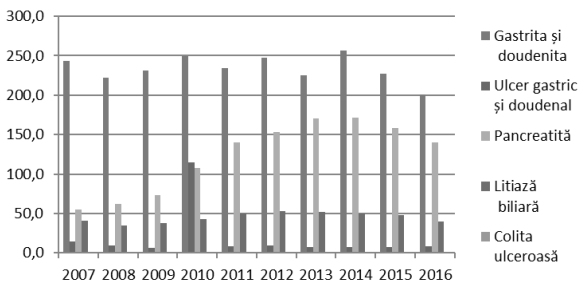


Figura 3. Prevalența maladiilor gastrointestinale la copii

Morbiditatea prin maladiile tractului gastro-intestinal variază nu numai în timp, ci are și o diversitate geografică (figurile 4-6).

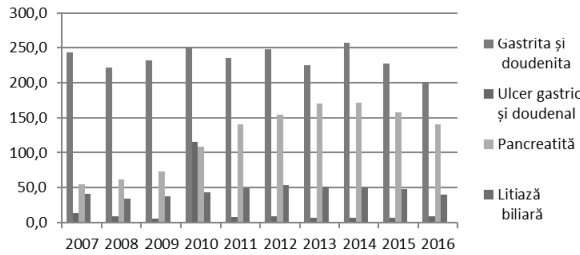


Figura 4. Morbiditatea pediatrică prin maladii digestive în mun. Chișinău

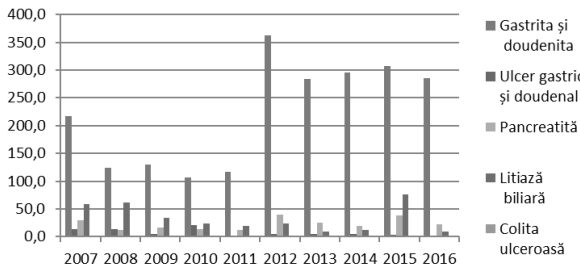


Figura 5. Morbiditatea pediatrică prin maladii digestive în or. Bălți

Cea mai înaltă incidență a gastritei și duodenitei este înregistrată în regiunea Centru, printre care cea mai mare în Anenii Noi (172), apoi în Ialoveni (168), Nisporeni (128), iar cea mai mică în Criuleni și Călărași (41). În regiunea de Nord, incidența maximă este înregistrată în orașele Bălți (411) și Soroca (193), iar cea minimă – în Ocnița (27) și Edineț (20). Regiunea de Sud se caracterizează prin incidență maximă în Cantemir (160) și minimă în Cahul (48) și Basarabeasca (8).

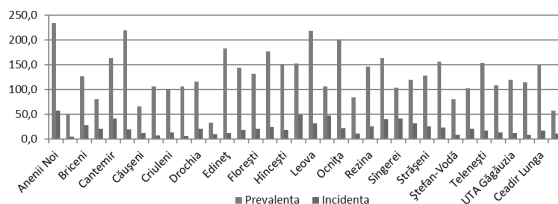


Figura 6. Incidența și prevalența gastritei și duodenitei la copii în funcție de arealul geografic, 2016

Locul doi în structura morbidității digestive la copii îl ocupă pancreatita, atât incidența, cât și prevalența căreia crește continuu în ultimii ani (figura 7). În regiunea Centru, incidența maximă a pancreatitei este atestată în raionul Ialoveni (256), iar cea minimă – în Nisporeni (5). Regiunea Sud înregistrează o incidență înaltă în Cantemir (48) și joasă în Basarabeasca și Căușeni (2). Cea mai mică incidență s-a atestat în regiunea de Nord,

cu un maxim în Glodeni (17) și Florești (16) și un minim în Edineț (2) și Briceni (3).

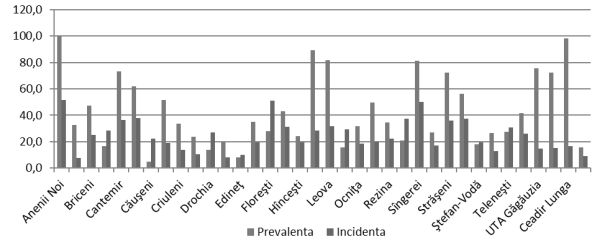


Figura 7. Incidența și prevalența pancreatitei la copii în funcție de arealul geografic, 2016

În structura morbidității pediatric digestive, locul trei este ocupat de litiaza biliară și colan-gitele, cu incidență maximă în zona de Centru, preponderent în raioanele Ialoveni (160), Anenii Noi (88), iar incidența minimă – în Nisporeni (3). Regiunea de Sud înregistrează o incidență maximă în Găgăuzia (81) și una minimă în Basarabeasca (1), pe când în regiunea Nord, maximul este atestat în Briceni (46), iar minimul – în Dondușeni (1), (figura 8).

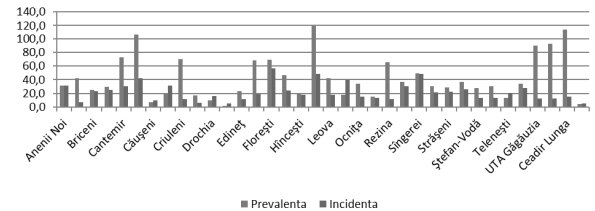


Figura 8. Incidența și prevalența litiazei biliare la copii în funcție de arealul geografic, 2016

Ulcerul gastric și/sau duodenal a fost remarcat în Hâncești, Glodeni, Cantemir, Soroca și Taraclia. Pe ultimul loc în structura morbidității copiilor de diferite vârste și a adolescenților se află bolile inflamatorii intestinale: colita ulcerosă și boala Crohn, având ponderea cea mai înaltă în raioanele Ștefan-Vodă, Telenești și Nisporeni (figura 9).

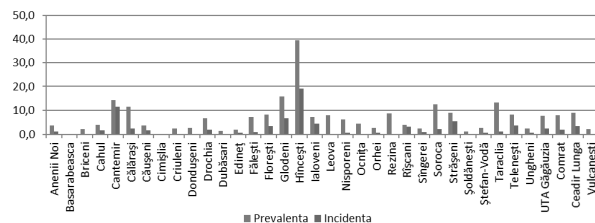


Figura 9. Incidența și prevalența ulcerului gastric și/sau duodenal la copii în funcție de arealul geografic, 2016

Morbiditatea pediatrică prin bolile intestinale inflamatorii este marcantă în raioanele Râșcani, Nisporeni, Glodeni, mai puțin în Ștefan-Vodă,

Călărași și Telenești, indentificarea și monitorizarea cazurilor respective fiind în mare parte condiționate de accesul populației la asistența medicală specializată.

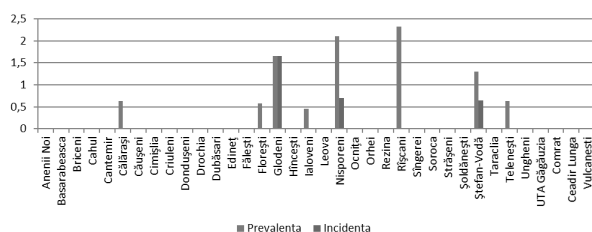


Figura 10. Incidența și prevalența colitei ulcerose și bolii Crohn la copii în funcție de arealul geografic, 2016

Alt grup de patologii care se marchează printr-o ascensiune sunt tumorile gastrointestinale, în special cele maligne, condiționate în mare parte de depistarea tardivă a bolii intestinale inflamatorii. Incidența acestora crește anual cu circa 10 cazuri. Cea mai mare incidență este atinsă de tumorile maligne ale colonului, rectului, joncțiunii rectosigmoidale și anusului, mai puțin de tumorile maligne ale intestinului subțire (*figura 11*).

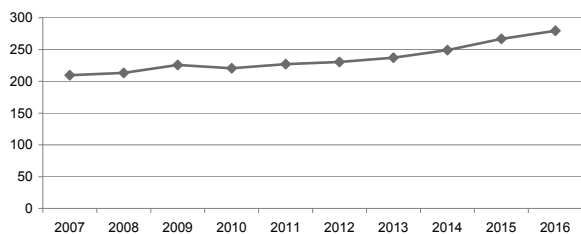


Figura 11. Morbilitatea prin tumori maligne (datele Biroului Național de Statistică)

Putem sublinia factorii evidenți ce determină geografia morbidității pediatrice digestive, în primul rând nivelul socioeconomic al populației din Republica Moldova, alături de cultura igienică și accesul populației la asistență medicală specializată, condiții importante care determină tendința epidemiologică a maladiilor la copii, ulterior la populația adultă.

Nu putem nega faptul că există rezerve mari la capitolul asigurare cu cadre medicale pediatrice în toate zonele republicii, fiind necesară apropierea asistenței medicale calificate de cetățean, cu atât mai mult de sectorul rural. Conform actelor normative, măsurile de profilaxie a stărilor morbide, în special a celor mai frecvente, trebuie realizate începând din etapa de supraveghere sanitaro-epidemiologică preventivă și investind continuu în procesul de educare sanitară a populației.

Concluzii

1. Maladiile digestive se mențin stabil pe primele locuri în structura morbidității generale, cu o tendință de scădere lentă a prevalenței și un caracter ondulator al incidenței, condiționate de persistența factorilor etiologici și de risc ai patologiei gastrointestinale.

2. Morbilitatea pediatrică prin maladiile tractului gastrointestinal marchează o scădere lentă continuă, în structura nosologică a căreia rămâne persistența înaltă a gastritei, duodenitei și pancreatitei, care definește, în mod indirect, importanța educației în sănătate a populației pentru profilaxia patologieilor digestive și a complicațiilor.

3. Impactul socioeconomic determină, prin sine, evoluția proceselor morbide, cu toate că maladiile digestive sunt frecvent întâlnite în toate zonele republicii, totuși morbiditatea pediatrică predomină în raioanele de sud, fiind influențată de mai mulți factori de risc.

4. Tendința creșterii morbidității prin tumorile maligne ale tractului gastrointestinal la copii subliniază necesitatea luării măsurilor profilactice, de diagnostic timpuriu și supraveghere sistematică a maladiilor digestive cronice, în special a bolilor intestinale inflamatorii.

5. Cu scopul evaluării și ameliorării situației reale a morbidității prin maladiile tractului gastro-intestinal este necesar de pus accentul pe:

- dezvoltarea continuă a strategiilor naționale și a campaniilor de sănătate publică pentru educație, prevenire și intervenție timpurie;
- îmbunătățirea și armonizarea standardelor de formare, prin dezvoltarea unui program adaptat la standardele internaționale de sănătate digestivă;
- formarea cadrelor medicale pediatrice specializate, pentru a înțelege nevoile complexe fizice, psihologice și sociale ale copiilor;
- dezvoltarea serviciilor de tranziție, pe măsură ce pacienții trec de la medicina adolescentului la cea a adultului;
- încurajarea cercetării continue a maladiilor digestive din perioada copilăriei;
- dezvoltarea continuă a centrelor specializate pentru gestionarea optimă a copiilor cu maladii gastrointestinale.

Bibliografie

1. Almallouhi Eyad, King Katherine S., Patel Bhavisha et al. *Increasing Incidence and Altered Presentation in a Population-based Study of Pediatric Celiac Di-*

- sease in North America. In: JPGN, 2017; nr. 65(4), p. 432-437.
2. Alper Arik, Hardee Steven, Rojas-Velasquez Danilo. *Prevalence and Clinical, Endoscopic, and Pathological Features of Duodenitis in Children*. In: JPGN, 2016; nr. 62 (2), p. 314-316.
 3. Benchimol E.I., Bernstein C.N., Bitton A. et al. *Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases*. In: Am. J. Gastroenterol., 2017; nr. 112(7), p. 1120-1134.
 4. Biroul Național de Statistică [National Bureau of Statistics]. http://statbank.statistica.md/pxweb/pxweb/ro/30%20Statistica%20sociala/30%20Statistica%20sociala__08%20SAN__SAN020/?rxid=9a62a0d7-86c4-45da-b7e4-fecc26003802
 5. Brown Kurt, Lundborg Per, Levinson Jeremy et al. *Incidence of Peptic Ulcer Bleeding in the US Pediatric Population*. In: JPGN, 2012; nr. 54(6), p. 733-736.
 6. Catassi Carlo, Gatti Simona, Fasano Alessio. *The New Epidemiology of Celiac Disease*. In: JPGN, 2014; nr. 59, p. S7-S9.
 7. Devanarayana Niranga M., Rajindrajith Shaman, Pathmeswaran Arunasalam. *Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome in Children and Adolescents in Asia*. In: JPGN, 2015; nr. 60(6), p. 792-798.
 8. Hotărârea Guvernului RM nr. 886 din 06.08.2007 cu privire la aprobarea Politicii Naționale de Sănătate [Resolution of the Government of the Republic of Moldova no.886 from 06.08.2007 about the adoption of a National Policy on Health]. În: Monitorul Oficial [Official Monitor], 2007; p. 127-130.
 9. Laura M. Stinton, Eldon A. Shaffe. *Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer*. In: Gut. Liver, 2012; nr. 6(2), p. 172-187.
 10. Lopez Robert N., Appleton Laura, Gearry Richard B. *Rising Incidence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand, 1996-2015*. In: JPGN, 2017.
 11. *Politica națională de sănătate 2007-2021* [National Policy of Health 2007-2021].
 12. Soon Ing S., Butzner J. Decker, Kaplan Gilaad G. et al. *Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Children*. In: JPGN, 2013; nr. 57(1), p. 72-80.
 13. Walker S.K., Maki A.C., Cannon R.M., Foley D.S. et al. *Etiology and incidence of pediatric gallbladder disease*. In: Surgery, 2013; nr. 154(4), p. 927-931.

Ion Mihu, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
șef secție gastroenterologie și hepatologie,
IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Tel.: 559655, mob.: 060016001,
e-mail: ion.mihu@usmf.md

CZU: 616.34-008.337-083.2+613.22

DIFICULTĂȚI ÎN ADERAREA LA REGIMUL FĂRĂ GLUTEN LA COPIII CU BOALĂ CELIACĂ

Ion MIHU, Diana CLICHICI,

Departamentul Pediatrie, USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

Difficulties in adherence to the gluten free diet in children with celiac disease

The gluten free diet strictly followed throughout life is the only treatment for celiac disease. The study aims at assessing the difficulties of the gluten free diet among children with celiac disease and to identify factors that inhibit or improve adherence to diet. The research included 35 children with celiac disease, hospitalized from 2012 to 2014 in the Department of Gastroenterology and Hepatology of the PMSI Institute of Mother and Child.

As a result, it was established that 80% strictly followed the diet, 14,28% periodically failed diet compliance, and it was not followed in 5,71% cases. Among the main causes of diet non-compliance identified by parents were: lack of gluten-free menus in schools and kindergartens 91,42%, lack of gluten free foods in the country 82,85%, reduced financial possibilities 71,4%, lack of parents and relatives awareness of the child's health risk in 17,14%, and accidental 5,71%.

Keywords: celiac disease, gluten free diet

Резюме

Приверженность к безглютеновой диете у детей с целиакией

Соблюдение строгой безглютеновой диеты на протяжении всей жизни является единственным лечением целиакии. Для оценки трудностей с соблюдением диеты без глютена среди детей с целиакией и выявления факторов, которые препятствуют или улучшают соблюдение диеты, было включено в исследование 35 детей, страдающих целиакией, которые были госпитализированы с 2012 по 2014 год в отделение гастроэнтерологии и гепатологии Института матери и ребенка ИОМД. В результате было установлено, что строго соблюдали диету 80% детей, 14,25% периодически нарушали режим диеты, в 5,71% случаев она не соблюдалась.

Среди основных причин диетического бездействия, выявленных родителями, были: отсутствие меню без глютена в школах и дошкольных учреждениях – 91,42%; отсутствие продуктов без глютена в стране – 82,85%; отсутствие финансовых возможностей – 71,4%; недостаточная осведомленность родителей и родственников о риске для здоровья ребенка – 17,14%; случайно – 5,71%.

Ключевые слова: целиакия, безглютеновая диета

Introducere

Boala celiacă constituie o enteropatie autoimună declanșată de ingestia de gluten la persoanele predispuse genetic, unicul tratament fiind aderarea pe tot parcursul vieții la o dietă strictă fără gluten.

Glutenul conține o proteină insolubilă în apă, compusă din două fracțiuni: *prolamină* și *glutelină*. Fracția prolamină este fragmentul responsabil pentru toxicitate la pacienții cu boala celiacă. Conform cerealelor de origine, prolamina primește nume diferite: în grâu – gliadină; orz – hordeină; secară – secalină; ovăz – avenină. Proprietățile funcționale ale glutenului justifică utilizarea sa largă ca ingredient în prelucrarea alimentelor. Există înlocuitori disponibili pentru pacienții cu boală celiacă, deși niciunul dintre ei nu oferă toate caracteristicile funcționale și tehnologice pe care le are glutenul.

Conform OMS și Organizației Alimentației și Agriculturii a Națiunilor Unite, „alimentele fără gluten” sunt alimente care „nu conțin grâu, secară, orz, ovăz sau soiurile lor încrucișate, iar nivelul glutenului nu depășește 20 mg/kg” [8, 9].

Deși pare un lucru simplu, excluderea glutenului din dietă în practică este un deziderat greu de atins, datorită consumului crescut de cereale care conțin gluten în întreaga lume. Prin urmare, dieta fără gluten impune putere de voință și un șir de compromisuri sociale în viața pacientului [3, 5, 10].

Conform mai multor studii, respectarea dietei fără gluten variază între 36% și 96% și este asociată cu o diversitate de factori demografici, psihologici și clinici [4]. Societatea Nord-Americană de Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție a raportat că conformitatea cu dieta fără gluten variază de la 45% la 81% la copii [3].

Machado et al. (2013) au realizat un studiu privind evaluarea aderenței la tratament prin compararea rezultatelor interviului structurale a pacienților cu rezultatele nivelurilor anticorpilor transglutaminazici IgA. Testele serologice au arătat că 56,5% din indivizi nu au respectat dieta fără gluten, în pofida faptului că cei mai mulți dintre ei au raportat că o respectă [4].

Consecințele menținerii glutenului în dietă sunt bine redate în literatura de specialitate și includ dezvoltarea limfoamelor și carcinoamelor gastrointestinale, osteoporoză, tulburări de reproducere ș.a.

Scopul acestui studiu a fost evidențierea dificultăților în respectarea dietei fără gluten în

rândul copiilor cu boală celiacă și identificarea factorilor ce inhibă sau ameliorează aderența.

Material și metode

Pentru realizarea scopului a fost inițiat un studiu prospectiv în cadrul secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, care a inclus 35 de copii cu boală celiacă, spitalizați în perioada 2012–2014. Boala celiacă a fost confirmată în baza datelor clinice, serologice și histologice, conform Protocolului clinic național *Boala celiacă la copil*. Ulterior, acești pacienți au fost intervievați conform unei anchete privind barierele survenite în respectarea regimului agliadinic.

Rezultate obținute

Studiul a inclus 35 de copii cu boală celiacă, cu vârsta medie de $6,28 \pm 0,3$ ani, dintre care 19 (54,28 %) fete și 16 (45,71%) băieți, *sex ratio* fiind de 1,18. După indicarea dietei fără gluten s-a stabilit că au respectat strict recomandările 28 (80%) de copii, 5 (14,28%) copii periodic au încălcat dieta, iar 2 (5,71%) nu au respectat regimul agliadinic.

Printre principalele dificultăți în respectarea dietei, identificate de către părinți, au fost: lipsa meniurilor fără gluten în instituțiile școlare și preșcolare – 32 (91,42%) copii, lipsa produselor alimentare fără gluten în țară – 29 (82,85%), posibilități financiare reduse – 25 (71,4%) cazuri, neconștientizarea riscului asupra sănătății copilului de către părinți și rude – 6 (17,14%) și nerespectarea accidentală – 2 (5,71%) copii.

Părinții au menționat că cel mai dificil este să interzică copiilor de a consuma dulciuri și produse de panificație – 33 (94,28%) cazuri. În baza studiului s-a observat că copiii până la 5 ani – 16 (45,71%) – s-au supus mai ușor restricțiilor dietei, pe când adolescenții cel mai frecvent au încălcat dieta – 5 (14,28%) cazuri, posibil din cauza că nu realizează riscul patologiei și nu pot fi supravegheați permanent de către părinți. În 2 (5,71%) cazuri, părinții nu au conștientizat prezența bolii celiace la copil și au refuzat să respecte indicațiile, asumându-și riscurile.

Toți pacienții care au respectat dieta fără gluten au prezentat o involuție a manifestărilor clinice chiar din primele săptămâni de la inițierea tratamentului, cu ameliorarea stării generale.

Discuții

Faptul că o dietă fără gluten este protectivă împotriva rezultatelor negative și poate ameliora

simptomele, ar trebui să fie suficient pentru a motiva persoanele să mențină dieta, însă în realitate acești pacienți se confruntă cu un șir de probleme. Identificarea factorilor care afectează aderența la dieta fără gluten ar ajuta la elaborarea strategiilor de îmbunătățire a capacității pacientului de a respecta o dietă strictă fără gluten.

Respectarea dietei duce la ameliorarea simptomelor și reduce riscul apariției complicațiilor severe. Se poate afirma că disponibilitatea crescută a alimentelor fără gluten, gustoase, ieftine și acceptabile din punct de vedere social, precum și o mai bună etichetare a alimentelor, pot duce la creșterea respectării dietei fără gluten de către pacienți.

Concluzii

1. Dieta fără gluten reprezintă singurul tratament al bolii celiace în prezent. Respectarea ei teoretic pare simplă, dar în practică este dificilă în diferite activități sociale ale copiilor și adolescenților.

2. Vârsta pacientului în stabilirea diagnosticului de boală celiacă este importantă, deoarece respectarea dietei este în strânsă corelație cu nivelul de conștientizare al părinților de riscul apariției complicațiilor, precum și cu dificultățile menținerii unei diete restrictive de către pacienți, în special de adolescenți.

3. Dieta fără gluten trebuie să asigure o diferență minimă de aport nutrițional și energetic, care ar asigura creșterea și dezvoltarea armonioasă a copilului.

4. Terapia familială comportamentală cognitivă poate fi un instrument eficient pentru îmbunătățirea afecțiunilor emoționale, comportamentale la copiii cu boală celiacă și de asemenea un instrument util pentru a oferi sprijin acestor familii.

Bibliografie

1. Andrén Aronsson C.; Lee H.S.; Koletzko S. et al. *Effects of Gluten Intake on Risk of Celiac Disease: A Case-Control Study on a Swedish Birth Cohort*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2016, Mar.; nr. 14(3), p. 403-409. e3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.030. Epub 2015 Nov 25.
2. Farage P.; Zandonadi R. *The Gluten-Free Diet: Difficulties Celiac Disease Patients have to Face Daily*. In: Austin. J. Nutr. Food Sci., 2014; nr. 2(5), p. 1027.
3. Garg A.; Gupta R. *Predictors of Compliance to Gluten-Free Diet in Children with Celiac Disease*. In: Int. Sch. Res. Notices, 2014; nr. 2014, p. 248402.
4. Guandalin S.; Vallee P.; Cuffari C. et al. *Pediatric Celiac Disease*. In: Medscape. Updated: Apr. 05, 2017.

5. Kassem B., Abbas B.; Mohamad A. et al. *Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden?* In: World J. Gastroenterol., 2010, Mar. 28; nr. 16(12), p. 1449-1457.
6. MacCulloch K.; Rashid M. *Factors affecting adherence to a gluten-free diet in children with celiac disease*. In: Pediatr. Child Health, 2014, Jun.-Jul.; nr. 19(6), p. 305-309.
7. Mazzone L.; Reale L.; Spina M. et al. *Compliant gluten-free children with celiac disease: an evaluation of psychological distress*. In: BMC Pediatr., 2011; nr. 11, p. 46.
8. Mihiu I.; Tighineanu O.; Clichici D. *Protocol clinic național: Boala celiacă la copil*, 2014.
9. Mihiu I., Tighineanu O. *Maladiile digestive la copii*, 2013.
10. Phillips D. *Online Clinical Guide for Pediatric Celiac Disease*. Released by NASPGHAN, Celiac Disease Foundation. Medscape. September 19, 2017.

Ion Mihiu, prof. univ., dr. hab. med.,
Departamentul *Pediatric*,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 559655; mob. 060016001,
e-mail: mihiu_ion@yahoo.com

CZU 616.34-008.337-07-053.2
MANAGEMENTUL DE DIAGNOSTIC
AL BOLII CELIACE LA COPII
Ion MIHU, Diana CLICHICI,

Departamentul *Pediatric*, USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

Diagnosis management of celiac disease in children

The purpose of this research was to evaluate the clinical, serological and histological features of celiac disease in children. The research included 48 children with celiac disease, hospitalized from 2012 to 2015 in the Department of Gastroenterology and Hepatology of the PMSI Institute of Mother and Child. The main complaints presented by the pre-school children were: 86,25% staturo-ponderal retardation, 69,56% diarrhea, 65,21% unfermented stools, 39,13% abdominal distention, 34,78% vomiting. In the school age children, the abdominal pains prevailed in 93.33%, of which 50% increased in intensity after 3-5 hours of feeding, in 37,5% before meals, general weakness 56,25%, emotional lability 43,75%, recurrent stomatitis 25%. Older children showed deficient anemia 88,89%, arthralgia 33,3%, headache 31,25%, isolated statural retardation 22,2%. The IgG transglutaminase antibodies were positive in 43,75%; IgG were positive in 95,85%. The Marsh Type 3b lesions were the predominant histological lesions in

87,5%. Based on clinical, serological and histological data, an increased prevalence of atypical form of celiac disease was found in 66,66%.

Keywords: celiac disease, clinical manifestations, early diagnosis

Резюме

Особенности диагноза целиакии у детей

Целью исследования было оценить клинические, серологические и гистологические аспекты болезни целиакия у детей. В исследовании были включены 48 детей, страдающих целиакией, госпитализированных с 2012 по 2015 год в отделении гастроэнтерологии и гепатологии Института матери и ребенка ИОМД. Основные жалобы детей дошкольного возраста были: задержка развития – 86,25% детей; диарея – 69,56%; вздутие живота – 39,13%; рвота – 34,78%. У детей школьного возраста преобладали боли в животе – 93,33%, из которых у 50% увеличились через 3-5 часов после приема пищи, а у 37,5% детей – до еды, общая слабость – у 56,25% детей, эмоциональная лабильность – 43,75%, рецидивирующий стоматит – 25%. У больших детей чаще всего было характерно: анемия – у 88,89%; артралгия – 33,3%; головная боль – 31,25%; низкий рост – 22,2% детей. Антитела трансглутаминазы IgA были положительны у 43,75%, а IgG были положительны у 95,85% детей. Преобладающие гистологические поражения были по Маршу тип 3b у 87,5%. На основании клинических, серологических и гистологических данных было обнаружено увеличение распространенности атипичной формы целиакии у 66,66% детей.

Ключевые слова: целиакия, клинические проявления, ранняя диагностика

Introducere

Boala celiacă (BC) este o patologie autoimună determinată de intoleranța la gluten și proteinele înrudite, la persoanele susceptibile genetic [1, 3, 9]. Din cauza polimorfismului clinic și creșterii incidenței formelor atipice, boala celiacă în prezent rămâne a fi subdiagnosticată, astfel constituind una dintre problemele majore ale gastroenterologiei moderne [2, 3, 5]. Cel mai frecvent acești copii sunt departajați în cota copiilor cu malabsorbție intestinală, favorizând inducerea complicațiilor severe și ireversibile, care au impact negativ asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Prevalența BC a fost subestimată în trecut, constituind până la 0,03%, însă pe parcursul ultimilor ani, conform mai multor studii, se observă o

creștere semnificativă până la 0,3-1% în populația generală, probabil datorită implementării programelor de screening la persoanele din grupa de risc și recunoașterii formelor atipice. Cercetările epidemiologice curente raportează o prevalență a BC de la 0,31% până la 0,9% la copii și de 1–2% la adulți în Europa și 0,4–0,95% în SUA. Cea mai mare prevalență la nivel mondial constituie 5,6% și a fost înregistrată în populația pediatrică Saharawi, datorată consumului crescut de gluten, precum și consangvinității [3, 4, 10]. Raportul dintre cazurile BC nediagnosticsate și cele diagnosticsate în Europa constituie aproximativ de la 5/1 până la 13/1 [6, 8].

Manifestările clinice ale bolii celiace sunt în funcție de forma clinică: tipică, atipică, silențioasă sau latentă. În forma *tipică* predomină diareea, abdomenul mărit („aspect de păianjen” – burta mare și extremități subțiri, retard staturoponderal, la care se pot asocia vomă, dureri abdominale. În forma *atipică*, simptomatologia digestivă de regulă se plasează pe al doilea plan și predomină cea extraintestinală. În forma *silențioasă* lipsesc manifestările clinice, însă este afectată mucoasa intestinală, este o formă clinică comună pentru circa 10-15% din rudele de gradul I ale copiilor cu boală celiacă și prezintă interes pentru diagnostic, deoarece există riscul ca maladia să fie diagnosticată doar retrospectiv, după instalarea complicațiilor maligne ale bolii. Forma *latentă* evoluează fără manifestări clinice și leziuni ale mucoasei intestinale, pozitive fiind doar testele serologice specifice bolii [1, 3, 5, 9, 10].

Recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice ar permite stabilirea diagnosticului la timp și inițierea dietei fără gluten, care este condiția esențială în stoparea mecanismelor etiopatogenetice ale bolii.

Scopul studiului a fost evaluarea cazurilor copiilor cu boală celiacă din punctul de vedere al particularităților clinice, rezultatelor serologice și leziunilor histologice.

Material și metode

Cercetarea a fost fundamentată pe un studiu prospectiv, desfășurat în cadrul secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, ce a inclus toți copiii cu boală celiacă care au fost spitalizați în perioada 2012–2015. Diagnosticul bolii celiace a fost stabilit în baza anamnezei, examenului clinic, examenului serologic și celui histologic. Examenul serologic

a inclus testele specifice conform ghidurilor internaționale – Ig A totală, anticorpii transglutaminazici tip IgA și IgG, iar pentru aprecierea leziunilor histologice a fost utilizată clasificarea după Marsh modificată (Oberhuber), Corazza – Villanacci, prezentată în tabelul ce urmează.

Clasificarea histologică a leziunilor intestinale în boala celiacă [9]

Marsh (modificat Oberhuber)	Limfocite intraepiteliale crescute*	Hiperplazia criptală	Atrofia vilară	Corazza–Villanacci
Tipul 0	absente	absentă	absentă	Tip 0
Tipul 1	prezente	absentă	absentă	Tip A
Tipul 2	prezente	prezentă	absentă	
Tipul 3a	prezente	prezentă	parțială	Tip B1
Tipul 3b	prezente	prezentă	subtotală	
Tipul 3c	prezente	prezentă	totală	Tip B2
Notă: * – > 40 limfocite intraepiteliale la 100 enterocite – Marsh modificat (Oberhuber); > 25 limfocite intraepiteliale la 100 enterocite – Corazza Villanacci.				
A – nonatrofică: limfocite intraepiteliale crescute; B – atrofică: clasa B1 – raportul vilozităților/cripte este mai mic de 3:1, atrofie vilară parțială; clasa B2 – atrofie vilară totală				

Pentru aprecierea manifestărilor clinice sugestive în funcție de vârstă, copiii au fost repartizați în 3 subloturi conform perioadelor copilăriei: sublotul I – copii preșcolari (2–6 ani); sublotul II – școlarul mic (7–11 ani); sublotul III – școlarul mare (12–17 ani).

Rezultate obținute

În cercetare au fost incluși 48 de copii cu boală celiacă, cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, vârsta medie fiind de $7,17 \pm 0,2$ ani, pe când vârsta de debut – $3,78 \pm 0,4$ ani, ceea ce a evidențiat tergiversarea diagnosticului bolii la acești copii. Repartizarea conform vârstei a arătat o incidență crescută în rândul preșcolarilor: I lot a inclus 23 copii, lotul II – 16, iar lotul III – 9 copii.

Distribuția copiilor pe sexe a arătat o prevalență feminină – 27 fete (56,25%) versus 21 băieți (43,75%), sex ratio fiind de 1,28. Conform mediului de reședință, au dominat ușor copiii din mediul urban – 26 (54,16%), comparativ cu regiunea rurală – 22 copii (45,83%).

Dintre manifestările clinice, în I lot au predominat retardul staturoponderal 20 (86,25%) copii, diareea – 16 (69,56%), cu scaune nefermentate – 15 (65,21%) copii, cu scaune lichide 6 (26,08%), distensie abdominală 9 (39,13%) copii și vomă – 8 (34,78%).

În lotul II, majoritatea pacienților prezentau dureri abdominale – 14 (93,33%) copii, care creșteau în intensitate după 3–5 ore de alimentație la 8 (50%) copii, iar la 6 (37,5%) – înaintea mesei; fatigabilitate – la 9 (56,25%) copii, manifestări neurologice: cefalee – 5 (31,25%) copii, labilitate emoțională – 7 (43,75%), convulsii – 1 (6,25%) copil; manifestări mucocutanate au prezentat 9 (56,25%) copii, dintre care stomatită recidivantă – 4 (25%), păr fragil – 6 (37,5%), alopecie 1 (6,25%) copil.

În lotul III, pacienții au prezentat manifestări hematologice evidențiate prin anemie deficitară – 8 (88,89%) copii, artralgie – 3 (33,3%), retard statural izolat – 2 (22,2%) și la 2 (22,2%) fete – amenoree.

La toți copiii incluși în studiu au fost efectuate testele serologice specifice: anticorpi transglutaminazici tip IgA, care au fost pozitivi în 21 (43,75%) cazuri, iar IgG au fost pozitivi la 46 (95,85%) copii.

Examenul histologic a evidențiat modificări Marsh tip 3a în 4 cazuri (8,33%), Marsh tip 3b – la 42 (87,5%) copii, Marsh tip 3c – la 2 (4,16%).

În baza datelor clinice și paraclinice au fost apreciate formele bolii celiace: formă tipică au prezentat 16 (33,33%) pacienți, iar formă atipică s-a stabilit la 32 (66,66%) de copii.

Discuții

După implementarea programelor de screening al bolii celiace la persoanele din grupa de risc, a crescut semnificativ incidența bolii pe parcursul ultimilor ani la nivel mondial. Datorită predominării formelor atipice, recunoașterea timpurie a manifestărilor clinice sugestive impune o vigilență și o atenție deosebită din partea specialiștilor, pentru a exclude lacunele în diagnostic. Tergiversarea diagnosticului duce la nerespectarea dietei fără gluten, care are urmări nefavorabile asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Concluzii

1. Boala celiacă la copii în prezent, datorită multitudinii manifestărilor clinice, rămâne a fi subdiagnosticată, de obicei acești copii fiind atribuiți în rândul copiilor cu malabsorbție intestinală, favorizând inducerea complicațiilor severe și ireversibile, cu un prognostic rezervat, în caz de nerespectare a dietei fără gluten.

2. Predominarea manifestărilor clinice extraintestinale la copii de diferite vârste duce la o întârziere a stabilirii diagnosticului. Toate cazurile

suspecte necesită o abordare multidisciplinară, pentru a realiza cu succes algoritmul de conduită a pacienților cu boală celiacă.

3. Diagnosticul tardiv al bolii celiace scade semnificativ calitatea vieții acestor pacienți, cu un risc înalt de apariție a complicațiilor. Din aceste motive, evaluarea și consilierea amănunțită în momentul diagnosticării sunt cruciale pentru dezvoltarea ulterioară armonioasă a copilului.

Bibliografie

1. Bai J., Zeballos E., Fried M. et al. *WGO-OMGE practice guideline celiac disease*. In: World Gastroenterol. News, 2005; nr. 10(2 Suppl.), p. 1-8.
2. Catassi C., Fasano A. *Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms*. In: Am. J. Med., 2010, Aug; nr. 123(8), p.691-693. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.019.
3. Greetje J., Wieke H.M., Verbeek W.J. et al. *The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment*. In: Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, April 2010, nr. 7, p. 204-213.
4. Kassem B., Abbas B., Mohamad A. et al. *G. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden?* In: World J. Gastroenterol., 2010, Mar 28; nr. 16(12), p. 1449-1457.
5. Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F. et al. *Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology*. In: Gut, 2014, nr. 63, p. 1210-1228.
6. Mantegazza C., Zuccotti G., Dilillo D. et al. *Celiac Disease in Children*. In: International Journal of Digestive Diseases, Sep. 25, 2015.
7. Mahadov S., Green P. *Celiac Disease. A Challenge for All Physicians*. In: Gastroenterol. Hepatol. (NY), 2011, Aug; nr. 7(8), p. 554-556.
8. Mohsin R. *Tests sérologiques dans la maladie cœliaque*. In: Can. Fam. Physician., 2016, Jan.; nr. 62(1), p. e11-e17.
9. Mihiu I., Tighineanu O. *Maladiile digestive la copii*. 2013.
10. Olives J., Lamireau T., Ruemmele F. *Nouvelles recommandations européennes pour le diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant: une réelle simplification?* In: Archives de Pédiatrie, 2014; nr. Xxx, p. 1-4.
11. Romanos J., Rybak A., Wijmenga C. et al. *Molecular diagnosis of celiac disease: are we there yet?* In: Expert Opin. Med. Diagn., 2008; nr. 2(4), p. 399-416.

Ion Mihiu, profesor universitar,
dr. hab. med.,
Departamentul *Pediatrie*,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 559655; mob.: 060016001,
e-mail: mihiu_ion@yahoo.com

CZU: 616.3-053.2-085+615.246

PROBIOTICELE ÎN MALADIILE GASTROINTESTINALE LA COPII

**Ion MIHU¹, Tatiana JOSAN²,
Natalia CERNOPINSCHI², Vera PÎNZARI²,**

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului,

²Departamentul *Pediatrie*,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Probiotics in gastrointestinal diseases in children

The author studied 82 children from the ages between 6 month and 18 years with *Helicobacter pylori* associated gastric diseases and diarrhea associated to intestinal diseases (intestinal malabsorption, ulcerative colitis, antibiotic induced diarrhea). Children were given a probiotic Yogunorm daily and gluten-free and/or lactose-free diet at indications, as well as they took the base medication on its main disease. The study shows that the policomponent probiotic mixture Yogunorm is most effective in equilibration of gastrointestinal microbiome than a monocomponent probiotic.

Keywords: *Yogunorm, microbiome, diarrhea, Helicobacter pylori*

Резюме

Пробиотики при желудочнокишечной патологии у детей

В исследовании наблюдались 82 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет в эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* и с заболеваниями кишечника (синдром мальабсорбции, язвенный колит, диарея после антибиотикотерапии). Детям назначался пробиотик Йогунорм, а также соблюдали аглиадиновую и/или безлактозную диету, и антибактериальные препараты для лечения *Helicobacter pylori*. По наблюдениям выявилось, что Йогунорм дал наилучший результат чем монокомпонентный пробиотик, так как в его составе входят различные лактобактерии, свойственные кишечнику детей.

Ключевые слова: *Йогунорм, микрофлора, диарея, Helicobacter pylori*

Introducere

Maladiile gastrointestinale ocupă unul din primele locuri în structura morbidității copiilor din Republica Moldova. Problemă majoră atât în domeniul pediatriei, cât și în cadrul altor specialități medicale, reprezintă confruntarea cu consecințele antibioticoterapiei, care favorizează dezvoltarea antibioticorezenței și dismicrobis-

mului intestinal. Astfel, administrarea rațională a probioticelor, atât cu scop profilactic, cât și terapeutic, și-a găsit întrebuințare nu numai în patologia gastrointestinală, dar și în cadrul alergiilor, respiratorii, cardiovasculare, fiind demonstrată influența biopreparatelor asupra farmacocineticii preparatelor medicamentoase și metabolismului lipidic [1, 4, 10, 14].

Este demonstrată eficiența probioticelor în diverse maladii sistemice și gastrointestinale, bazată pe mecanismele celulare și moleculare implicate: protecția barierei mucoasei gastrice; stimularea secreției prostaglandinelor, mucusului, factorilor de creștere și citokinelor antiinflamatorii; creșterea proporției de proliferare celulară până la apoptoză; inducerea angiogenezei [7].

Importanța probioticelor a fost studiată în cadrul mai multor maladii digestive: boala inflamatorie intestinală [9, 11-13], sindromul intestinului iritabil [15], boala diareică [8, 13, 15] și desigur în diareea indusă de antibioticoterapie [6]. Există date promițătoare pentru implementarea în perspectivă a probioticoterapiei în conduita maladiilor gastrice (în special a ulcerului gastric) [7], efectul terapeutic fiind dependent de combinarea tulpinilor bacteriene [2, 5], cu justificarea asocierii biopreparatelor la terapia de eradicare în cadrul infecției cu *Helicobacter pylori*.

Mai multe studii au arătat că anumite tulpini probiotice pot prezenta activitate inhibitoare împotriva bacteriilor *Helicobacter pylori*. De asemenea, unele asocieri de tulpini simbiotice pot reduce apariția efectelor secundare antibioticoterapiei de lungă durată (7-14 zile), cu creșterea ratei eradicării *Helicobacter pylori*. Rezultatele studiilor prospective dublu-orb controlate cu placebo sugerează că probioticele specifice, cum ar fi *Saccharomyces boulardii* și *Lactobacillus johnsonii*, pot diminua încărcătura bacteriană, dar nu pot eradica complet *Helicobacter pylori*. Astfel, suplimentarea cu *Saccharomyces boulardii* poate fi utilă în protocolul-standard de tratament al infecției cu *Helicobacter pylori*, cu creșterea ratei de eradicare. *Lactobacillus reuteri* este la fel de eficient, însă sunt necesare mai multe studii. Deci, tulpinile probiotice, cum ar fi *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* și *Lactobacillus rhamnosus GG*, reduc efectele adverse asociate administrării de lungă durată a preparatelor antibacteriene în cadrul terapiei de eradicare a *Helicobacter pylori* [6].

Date demonstrative confirmă eficacitatea bacteriei *Saccharomyces boulardii* și unui ames-

tec de probiotice *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus bulgaricus* și *Streptococcus thermophilus* ca profilaxie a diareei călătorilor. În sindromul intestinului iritabil, mixtura de tulpini ce include *Lactobacillus* și bifidobacterii poate fi eficientă în manifestările complexe. Probioticele, în special cele policomponente, mențin remisiunea în colita ulceroasă, cu efect puternic în cazurile de *pouchitis*, pe când dovezi semnificative pentru boala Crohn încă nu există. În afară de aceasta, speciile de *Lactobacillus* sunt eficiente și în prevenirea infecțiilor cu *Clostridium difficile*. Administrarea *Lactobacillus rhamnosus* și *Bifidobacterium*, de obicei în combinație, în intoleranța la lactoză și-a confirmat beneficiul, inclusiv în îngrijirea pacienților cu diaree după chimioterapie și radioterapie [3].

Comparativ cu alte probiotice, *Yogunorm* este un preparat policomponent, care conține *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus* – bacterii ce colonizează în mod natural tractul digestiv uman. Preparatul este livrat în capsule ce conțin culturi bacteriene (2×10^9 lactobacili/capsulă) acidorezistente, care rămân intacte în urma pasajului gastric, fapt ce îmbunătățește semnificativ stabilitatea și pătrunderea lor în tractul intestinal, protejându-le de influența negativă a mediului înconjurător și a sucului gastric, respectiv preparatul are în componența sa toate cele necesare pentru reglarea statutului microbiocenotic gastrointestinal.

Pentru obținerea eficacității maxime a probioticului, este recomandată administrarea la copiii cu vârsta mai mică de 6 luni câte 1 caps./zi, la copiii cu vârsta de 6 luni – 14 ani – câte 1-2 caps./zi, iar la copiii mai mari de 14 ani – câte 1-2 caps. de 2-3 ori/zi, fiind înghițite sau dizolvate în lichid rece (apă, suc, lapte), sau adăugate la mâncare rece (de exemplu, iaurt sau micul dejun uscat).

Scopul studiului a fost cercetarea eficienței probioticului policomponent *Yogunorm* în prevenirea efectelor secundare ale terapiei de eradicare a *Helicobacter pylori* la copii și în tratamentul diareii asociate maladiilor intestinale și provocate de antibioticoterapie, cu evaluarea eventualelor reacții adverse, comparativ cu un probiotic monocomponent.

Material și metode

Studiul randomizat a cuprins 84 de copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 18 ani, selecțai

din cadrul secției de gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, cu departajarea în două loturi de comparare, care au inclus copii cu maladii gastrice aflați la terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* și copii cu maladii intestinale (malabsorbție intestinală, colita ulceroasă), părinții cărora și-au dat acordul pentru cercetare. Grupul a fost împărțit în: lotul I – 42 de copii cu maladii gastrice, aflați la terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* și copii cu boli intestinale (malabsorbție intestinală, colită ulceroasă), tratați tradițional cu probiotic monocomponent; lotul II a inclus alți 42 de copii cu maladii gastrice, aflați la terapia de eradicare a *Helicobacter pylori*, și copii cu boli intestinale (malabsorbție intestinală, colită ulceroasă), în planul de tratament al cărora a fost inclus probioticul policomponent *Yogunorm*.

Metode de cercetare: anamneza bolii, examenul clinic complex și monitorizarea clinică timp de 10 zile de tratament staționar, cu aprecierea stării generale, frecvenței și consistenței scaunului, meteorismului și evoluției durerilor abdominale.

Examinările instrumentale și de laborator: hemoleucograma, ecografia abdominală, teste biochimice ale sângelui: bilirubina și fracțiile ei, amilaza, lipaza, calciul, fierul, fosforul, glucoza; esofagogastroduodenoscopia, colonoscopia; examenul coproparazitologic și microbiocenotic al intestinului.

Copiii din grupul cercetat, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 14 ani, au primit *Yogunorm* câte 2 caps./zi, iar cei mai mari de 14 ani – câte 1 caps. de 3 ori/zi, zilnic, timp de 10 zile.

Copiii din ambele loturi au respectat la necesitate regimul agladienic și/sau delactozat, precum și celelalte principii medicamentoase ale maladii de bază, inclusiv antibioticoterapia conform schemei de eradicare (Amoxicilină, Metronidazol, Claritromicina) în asocierea *Helicobacter pylori*.

Rezultate obținute

Supravegherea clinică a stării generale a copiilor incluși în loturile de cercetare a permis aprecierea comparativă a frecvenței și consistenței scaunului, modului și termenului de diminuare a meteorismului, durerilor abdominale și parametrilor microbiocenozei intestinale.

Figura 1 prezintă reducerea frecvenței scaunelor la copiii care au folosit *Yogunorm*, comparativ cu indicatorii copiilor care au utilizat probioticul monocomponent. Este necesar de menționat că cifra absolută reflectă ameliorarea

frecvenței scaunului (și nu numărul de scaune), respectiv la copiii cu diaree din cadrul maladiilor intestinale, precum și cea provocată de antibioticoterapie, s-a observat regresarea frecvenței scaunelor pe durata terapiei de 10 zile. Din cele demonstrate deducem că la copiii cărora li s-a administrat *Yogunorm*, ameliorarea frecvenței scaunului a evoluat mai repede, curba de ameliorare redresându-se într-un ritm mai rapid ($p=0,0485$) decât la copiii cărora li s-a prescris probioticul monocomponent.

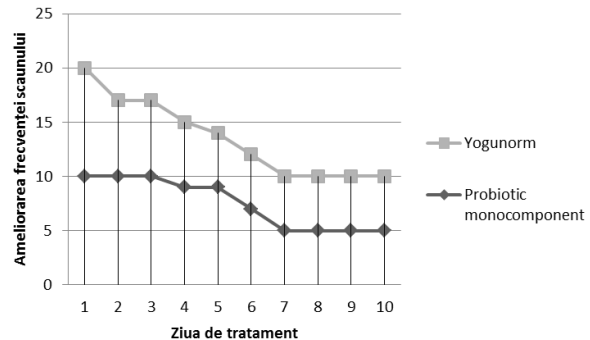


Figura 1. Evoluția frecvenței scaunelor la copiii care au folosit *Yogunorm*, comparativ cu cei ce au utilizat probioticul monocomponent

Figura 2 reflectă ameliorarea într-un ritm mai accelerat a consistenței scaunelor la copiii a căror schemă terapeutică a fost suplimentată cu probioticul *Yogunorm*, comparativ cu lotul de referință ($p<0,049$).

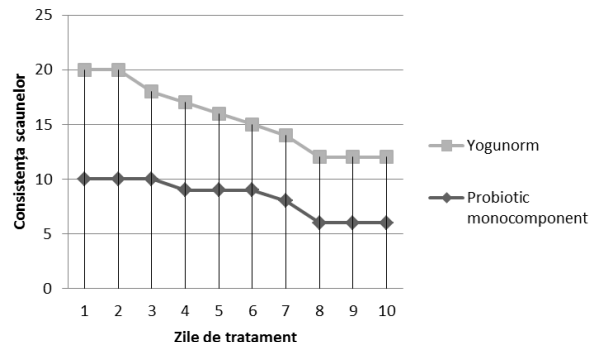


Figura 2. Evoluția consistenței scaunelor la copiii care au folosit *Yogunorm*, comparativ cu cei care au folosit probioticul monocomponent

În cazul copiilor supravegheați, durerea abdominală s-a manifestat diferit de la caz la caz, deseori cu caracter intermitent și în funcție de maladia gastrointestinală de bază, pe când meteorismul este una din manifestările ce însoțește frecvent malabsorbția intestinală și colita ulceroasă, inclusiv diareea provocată de antibioticoterapie. Deci, gradul ameliorării acestor simptome este principal în eficiența curativă

a oricărui preparat medicamentos administrat în maladiile digestive.

Curbele evoluției meteorismului (*figura 3*) demonstrează eficiența probioticului *Yogunorm*, prin decalajul de ameliorare a meteorismului la copiii cu malabsorbție intestinală care au folosit *Yogunorm* și cei care au utilizat probioticul monocomponent. Astfel, dacă din totalul copiilor cercetați din fiecare lot, rata copiilor cu malabsorbție intestinală a constituit circa 62% (n=26), atunci decalajul de ameliorare dintre loturile comparate a fost de circa 38% (n=16), în favoarea copiilor care au urmat *Yogunorm*.

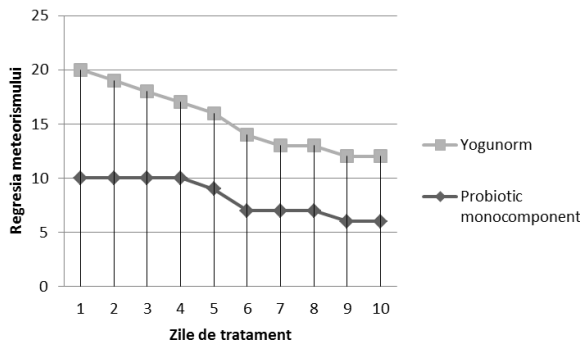


Figura 3. Evoluția meteorismului la copiii cărora li s-a prescris *Yogunorm*, comparativ cu cei cărora li s-a administrat probioticul monocomponent

Rezultatele privind regresarea durerii abdominale au fost redată în *figura 4*, care demonstrează diminuarea abdominalgiilor mai accelerată în grupul cu *Yogunorm*, inclusiv la copiii cu maladii gastrice asociate cu *Helicobacter pylori* aflați la terapia de eradicare, fapt ce sugerează rolul important al probioticelor policomponente în procesul de regenerare al epiteliului tractului digestiv.

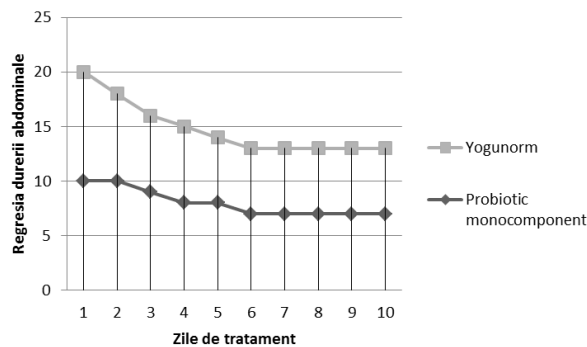


Figura 4. Evoluția durerilor abdominale la copii care au folosit *Yogunorm*, comparativ cu cei care au utilizat probioticul monocomponent

Datele obținute ne permit să conchidem că includerea probioticului policomponent *Yogunorm* în tratamentul diareii la copiii cu maladii intestinale (malabsorbție intestinală, colita ulceroasă) și diareii provocate de antibioticoterapie ameliorează semnificativ tabloul clinic.

Este de menționat faptul că în cazul maladiilor gastrice asociate cu *Helicobacter pylori*, care necesită antibioticoterapie pe o durată variabilă de 7-14 zile cu două antibiotice, *Yogunormul* este soluția optimă în prevenirea dereglării microbiomului și rezolvarea mai rapidă a manifestărilor clinice, în special a meteorismului (*figura 5*) și a durerilor abdominale (*figura 6*), prin implicarea propriu-zisă a tulpinilor de lactobacterii în procesul de producere a factorilor de protecție a mucoasei gastrice și concurența directă cu bacteria *Helicobacter pylori*.

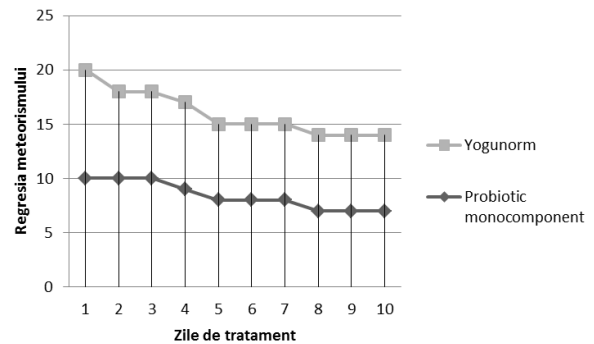


Figura 5. Evoluția meteorismului la copiii aflați la terapia de eradicare a *Helicobacter pylori*, care au folosit *Yogunorm*, comparativ cu cei care au utilizat probioticul monocomponent

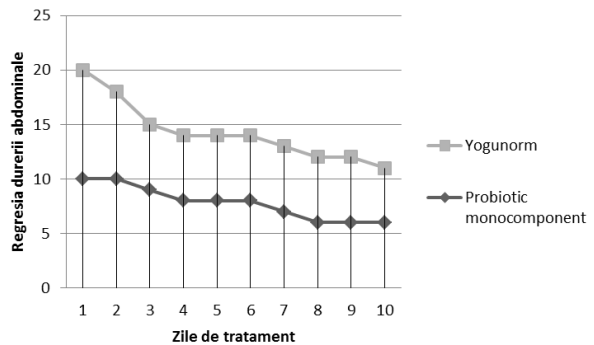


Figura 6. Evoluția durerilor abdominale la copii aflați la terapia de eradicare a *Helicobacter pylori*, care au luat *Yogunorm*, comparativ cu cei care au folosit probioticul monocomponent

Ameliorarea obținută la copiii cu malabsorbție intestinală din lotul de control, din contul respectării regimului agliadinic și/sau de lactozat, a demonstrat efectul real al probioticului *Yogunorm* în regresarea manifestărilor clinice din cadrul maladiilor digestive menționate.

În urma analizei evoluției tabloului clinic al copiilor cercetați, am ajuns la următoarele rezultate privind eficiența probioticului policomponent *Yogunorm*, comparativ cu probioticul monocomponent (*figura 7*).

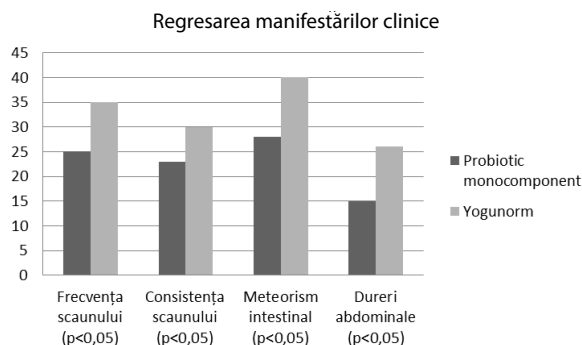


Figura 7. Dinamica tabloului clinic la copiii care au folosit probioticul policomponent Yogunorm, comparativ cu cei care au utilizat probioticul monocomponent

Astfel, conchidem că, din ansamblul manifestărilor clinice, cel mai receptiv la administrarea tulpinilor de lactobacterii s-a dovedit a fi meteorismul, apoi ameliorarea frecvenței și consistenței scaunului, care reprezintă criterii importante în evoluția bolilor gastrointestinale și a calității vieții copiilor, în special a celor cu malabsorbție intestinală. Un indice al confortului la copii cu maladii digestive îl constituie diminuarea și controlul durerilor abdominale, care în cazul copiilor monitorizați au fost influențate atât de reducerea meteorismului, cât și de efectul direct al tulpinilor simbiotice policomponente de lactobacterii asupra restabilirii echilibrului microbiocenotic și metabolic gastrointestinal. Administrarea Yogunorm-ului la copii în astfel de maladii este bine-venită, întrucât cu un singur preparat se pot înlătura mai multe manifestări clinice de bază nu numai prin efect patogenetic, dar și prin efect etiologic.

Examinarea statutului microbiocenotic intestinal la copii cercetați până și după tratament a permis evaluarea obiectivă a eficienței probioticului testat. În tabelul ce urmează este reprezentat clar că în urma terapiei cu Yogunorm, microflora intestinală și-a schimbat raporturile spre valorile fiziologic normale.

Așadar, este evident faptul că după administrarea probioticului Yogunorm profilurile microbiotice și-au demonstrat tendința spre instalarea microflorei fiziologice, cu normalizarea tulpinilor de lactobacterii, bifidobacterii, inclusiv enterococi, comparativ cu efectul probioticului monocomponent.

Este de menționat faptul că, pe parcursul celor 10 zile de tratament în staționar, în cadrul evaluării zilnice a evoluției manifestărilor clinice și paraclinice nu au fost înregistrat vreun tip de reacții adverse sau alergice, iar administrarea

concomitentă cu alte medicamente, cum sunt antibioticele (Amoxicilină, Metronidazol, Claritromicină), nu modifică eficiența probioticului Yogunorm.

Indicatorii microflorei intestinale la copiii cu maladii gastrointestinale până și după tratamentul cu probioticul Yogunorm

Microflora intestinală	Limite fiziologice	Până la tratament		După tratament	
		Lotul I	Lotul II	Lotul I (probiotic monocomponent)	Lotul II (Yogunorm)
Bifidobacterii	10 ⁷ -10 ¹⁰	10 ⁶ -10 ⁷	10 ⁷ -10 ⁸	10 ⁷ -10 ^{8**}	10 ⁷ -10 ^{10**}
Lactobacterii	10 ⁶ -10 ⁸	10 ⁵ -10 ⁷	10 ⁴ -10 ⁵	10 ⁵ -10 ^{8*}	10 ⁷ -10 ^{8*}
E. coli (totală)	10 ⁸ - 10 ⁹	10 ⁴ -10 ⁶	10 ⁴ -10 ⁶	10 ⁷ -10 ^{8**}	10 ⁸ -10 ^{9**}
E. coli tipică	90-98%	93-96%	92-94%	97-98%*	90-94%
E. coli atipică:					
-lactoznegativă	2-10%	6-10%	7-15%	3-10%**	2-9%**
- hemolitică	2-10%	4-6%	5-11%	3-10%**	2-8%**
Enterococcus	10 ⁵ -10 ⁸	10 ³ -10 ⁵	0-10 ²	10 ⁵ -10 ^{6**}	10 ⁷ -10 ^{8**}
Klebsiella	0-10 ³	10 ² -10 ⁵	10 ⁴ -10 ⁶	0-10 ^{3*}	0-10 ^{3*}
Proteus	0-10 ³	10 ⁶ -10 ⁷	10 ⁴ -10 ⁷	0-10 ^{3**}	0-10 ^{3*}
Staphilococcus	0-10 ³	10 ⁴ -10 ⁵	10 ³ -10 ⁵	0-10 ^{4**}	0-10 ^{3*}
Staphilococcus haemoliticus	5-15%	10-16%	9-18%	6-14%*	7-12%**
Candida	0-10 ³	10 ³ -10 ⁵	10 ³ -10 ⁴	10 ² -10 ^{3*}	0-10 ^{2*}

Notă. * – P≤0,05; ** – P≤0,001.

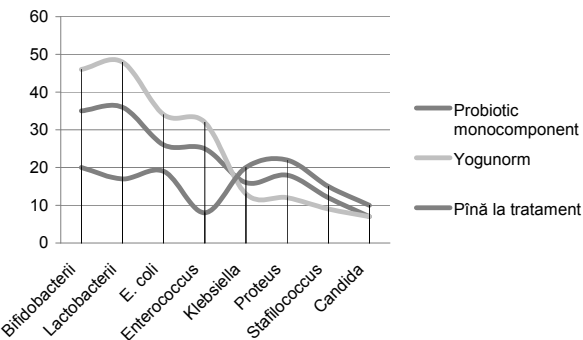


Figura 8. Evoluția statutului microbiocenotic intestinal la copii până și după tratamentul cu probioticul Yogunorm

Concluzii

1. Eficacitatea preparatului Yogunorm indicat copiilor cu maladii intestinale însoțite de diaree, inclusiv de cea provocată de antibioticoterapie, este evidentă, deoarece reglează microbiomul intestinal prin colonizarea cu tulpini variate de lactobacterii umane specifice.

2. *Yogunorm* și-a demonstrat activitatea sa antagonistă pentru flora patogenă, condiționat patogenă, inclusiv pentru *Helicobacter pylori*, fiind astfel indispensabil în cazurile diareei survenite în urma curelor cu antibioticoterapie și în prevenirea efectelor secundare terapiei de eradicare a *Helicobacter pylori*.

3. Indicarea probioticului *Yogunorm* la copiii cu malabsorbție intestinală este principală în ameliorarea tabloului clinic, deoarece, pe lângă cele menționate, înlătură și condițiile implicate în apariția și menținerea diareei, meteorismului, care influențează în principiu absorbția micronutrienților și macronutrienților.

4. Probioticul *Yogunorm* este eficient în colita ulceroasă și în diareea indusă de antibioticoterapie, întrucât înlătură una din verigile patogenetice ale acestora prin restabilirea echilibrului microbiocenotic.

5. Biopreparatul policomponent *Yogunorm* și-a demonstrat eficiența superioară comparativ cu probioticul monocomponent, întrucât numai în rezultatul simbiozei complexe a mai multor tipuri bacteriene specifice tractului digestiv uman se poate asigura homeostazia metabolică și imună a organismului.

Bibliografie

- Ahanchian H., Jones C.M., Chen Y.S., Sly P.D. *Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them?* In: BMC Pediatr., 2012, Sep. 13; nr. 12, p. 147.
- Ashraf R., Shah N.P. *Immune system stimulation by probiotic microorganisms.* In: Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 2014; nr. 54 (7), p. 938–956.
- Caplin M.E., Whyand T.L. *Review of the Evidence for the Use of Probiotics in Gastrointestinal Disorders.* In: Gastroenterol. Pancreatol. Liver Disord., 2014, nr. 1(4), p. 1–9.
- Caramia G. *Probiotics: from Metchnikoff to the current preventive and therapeutic possibilities.* In: Pediatr. Med. Chir., 2004, Jan.-Feb.; nr. 26 (1), p. 19–33.
- Dinleyici E.C., Dalgic N., Guven S. et al. *The effect of a multispecies synbiotic mixture on the duration of diarrhea and length of hospital stay in children with acute diarrhea in Turkey: single blinded randomized study.* In: Eur. J. Pediatr., 2013, Apr.; nr. 172 (4), p. 459–464.
- Homan M., Orel R. *Are probiotics useful in Helicobacter pylori eradication?* In: World Journal of Gastroenterology, 2015; nr. 21(37), p. 10644–10653.
- Khoder G., Al-Menhali A.A., Al-Yassir F., Karam S.M. *Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer.* In: Experimental and Therapeutic Medicine, 2016; nr. 12(1), p. 3–17.
- Kim S.H., Huh C.S., Choi I.D. et al. *The anti-diabetic activity of Bifidobacterium lactis HY8101 in vitro and in vivo.* In: J. Appl. Microbiol., 2014; nr. 117, p. 834–845.
- Marchesi J.R., Adams D.H., Fava F. et al. *The gut microbiota and host health: A new clinical frontier.* In: Gut., 2016; nr. 65, p. 330–339.
- Matuskova Z., Anzenbacherova E., Vecera R., Tlaskalova-Hogenova H., Kolar M., Anzenbacher P. *Administration of a probiotic can change drug Pharmacokinetics: Effect of E.coli Nissle 1917 on amidarone absorption in rats.* In: PLoS One, 2014, Feb. 5; nr. 9 (2), p. e87150.
- Orlando A., Refolo M.G., Messa C. et al. *Antiproliferative and proapoptotic effects of viable or heat-killed Lactobacillus paracasei IMPC2.1 and Lactobacillus rhamnosus GG in HGC-27 gastric and DLD-1 colon cell lines.* In: Nutr. Cancer, 2012; nr. 64, p. 1103–1111.
- Sanders M.E., Guarner F., Guerrant R. et al. *An update on the use and investigation of probiotics in health and disease.* In: Gut., 2013; nr. 62, p. 787–796.
- Tsai T.Y., Chen L.Y., Pan T.M. *Effect of probiotic-fermented, genetically modified soy milk on hypercholesterolemia in hamsters.* In: J. Microbiol. Immunol. Infect., 2014; nr. 47, p. 1–8.
- Tuohy K.M., Fava F., Viola R. *The way to a man's heart is through his gut microbiota' – dietary pro- and prebiotics for the management of cardiovascular risk.* In: Proc. Nutr. Soc., 2014, Feb.; nr. 4, p. 1–14.
- Yoda K., Sun X., Kawase M. et al. *A combination of probiotics and whey proteins enhances anti-obesity effects of calcium and dairy products during nutritional energy restriction in aP2-agouti transgenic mice.* In: Br. J. Nutr., 2015; nr. 113, p. 1689–1696.

Ion Mihiu, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Departamentul Pediatrie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
șef secție gastroenterologie și hepatologie,
IMSP Institutul Mamei și Copilului,
tel.: 559655; mob.: 060016001,
e-mail: ion.mihu@usmf.md

CZU: 314.424:616.3(477)

ВРЕМЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ В УКРАИНЕ: ВКЛАД ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТНОСТИ Наталья РЫНГАЧ,

Институт демографии и социальных исследований
имени М.В. Птухи НАН Украины, г. Киев, Украина

Summary

The burden of diseases of the digestive system in Ukraine: the contribution of premature mortality

The purpose of this paper was to make an assessment of the Years of Potential Life Lost due to premature digestive system mortality in Ukraine, with the conversion of the lost years into material equivalent. Based on the State Statistics Service of Ukraine, data on the distribution of deaths by gender, age and causes of death and using macroeconomic indicators the author employed

the method of potential demography to calculate the absolute number of Years of Potential Life Lost due to the premature death of this particular cause.

The study shows that the scope of the Years of Potential Life Lost due to premature mortality from diseases of the digestive system came to 288,852 thousand person-years in 2013. A significant disproportion of the loss breakdown revealed depending on gender: the total number of male years of potential life lost is more than twice as high as that of women. Calculated in monetary terms, the amount of GDP lost due to premature mortality in Ukraine amounted more than \$ 1,16 billion.

Keywords: *diseases of the digestive system, premature mortality, demographic losses, Years of Potential Life Lost, person-years, economic equivalent*

Введение

Объективная оценка масштабов ежегодных потерь, вызванных преждевременной смертностью (как реальных, так и потенциальных), необходима для разработки мер, направленных на ее сокращение. Анализ вкладов разных причин в формирование массива лет утраченной потенциальной жизни позволяет оценить значимость каждой в данное время. Расчет относительного показателя (индекса) Years of Potential Life Lost (YPLL) or Potential Years of Life Lost (PYLL), или количества на 100 тыс. населения в возрасте до 65 лет, дает возможность делать адекватные сравнения, в т. ч. между странами или территориями одной страны, а также в динамике.

Значение болезней органов пищеварения (БОП) как причины ранних смертей в современном мире продолжает быть достаточно весомым. Например, в США, по свидетельству сайта Centers for Disease Control and Prevention (CDC), в 2015 г. заболевания печени, входящие в топ-десятку наиболее весомых причин смерти, стали причиной утраты 304113 тыс. человеко-лет, или почти 3% всех потерь (2,7%) [1].

С начала 90-х годов, когда инициаторы и разработчики GBD study Christopher Murray и Alan Lopez предложили измерять бремя болезней как сумму лет, потерянных в результате ранних смертей, и лет, утраченных в связи с состояниями здоровья (не отвечающих критериям полного здоровья), значительно выросло внимание к оценке потерь лет потенциальной жизни в результате преждевременной смертности [2-4]. В перечне наиболее важных заболеваний, выбранных для анализа (GBDcause_list) фигурирует цирроз печени, причем с деза-

грегацией: вторичный цирроз как поражение, обусловленное инфекционными гепатитами В и С соответственно; цирроз вследствие употребления алкоголя (алкогольный цирроз); и суммарно – циррозы другого происхождения.

Согласно оценки двадцатилетней динамики (1990-2010 гг.) изменений стандартизованного по возрасту PYLL на 100 тыс. нас. в рамках Global burden of disease 2010, Украина невыгодно отличалась от большинства стран Юго-Восточной Европы и Центральной Азии, где наблюдалось уменьшение потерь. По состоянию на 2010 г. за циррозом было закреплено четвертое ранговое место по количеству PYLL в Украине [3, 5].

Целью работы стало осуществить сравнительный анализ преждевременной смертности, обусловленной болезнями органов пищеварения в Украине и референтных странах (Молдове, Румынии и странах ЕС) в динамике, дать оценку потерям лет потенциальной жизни в Украине в демографическом и экономическом эквивалентах.

Материалы и методы

Информационной базой исследования стали данные Государственной службы статистики Украины (демографические и макроэкономические показатели) по итогам 2013 года, последние доступные данные международных баз данных European mortality database (MDB), European Detailed Mortality Database (DMDB), а также GBDData The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).

2013 год выбран как последний, за который имеется полная статистика по всей Украине. Начиная с 2014 г., отсутствуют данные из Автономной Республики Крым и с территорий, не контролируемых правительством Украины (часть Донецкой и Луганской областей).

Для расчетов использован метод потенциальной демографии. Потерянные годы потенциальной жизни (ПГПЖ) рассчитывались как сумма разностей (в годах) между пороговым значением возраста смерти и фактическим возрастом смерти всех умерших от определенной причины в течение года в возрастных интервалах младше порогового (в нашем случае тех, кто умер до достижения возраста 65 лет). Связывая величину потерь (количество потерянных человеко-лет) со стоимостью года жизни, можно опосредованно измерить недополученную выгоду в виде утраченной части национального продукта.

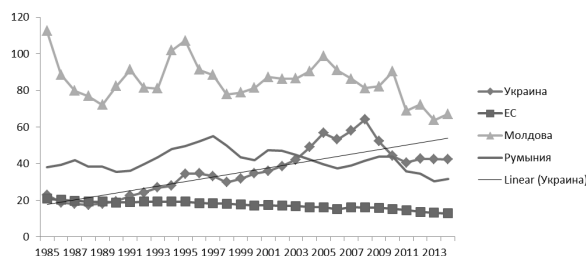
Результаты

В 2013 г. в Украине было утеряно 288852,5 человеко-лет в результате смертей от всех БОП до достижения 65 лет. Абсолютное число утраченных лет для мужчин оказалось более чем в два раза большим – 201,2 тыс. человеко-лет против 87,6 тыс. человеко-лет для женщин. В структуре потерь от всех причин БОП находились на четвертом месте, доля их составляла 9,4% для мужчин и 10% для женщин. Экономический ущерб из-за преждевременной смертности, обусловленной БОП, оцененный в виде недополученного ВВП, составил эквивалент 1,158 млрд \$. Более двух третей (69,8%, или 201692,5 человеко-лет) потерь детерминированы фиброзами и циррозами печени различной этиологии.

Дискуссии

Сравнивая изменения уровней смертности от заболеваний органов пищеварения до достижения 65 лет, наблюдаем достаточно неравную динамику для всех референтных стран на фоне поступательного неуклонного снижения преждевременной смертности до достижения 65 лет в странах ЕС и сохранении безусловного «лидерства» Молдовой. Однако Украина, которая стартовала в 1985 г. с почти аналогичным для стран Евросоюза показателем, единственная из группы пришла к сегодняшнему дню с практически вдвое выросшим коэффициентом. Напомним, в 1991, году обретения Украиной независимости, уже наблюдалось небольшое отставание! Соседние Румыния и Молдова, невзирая на изначально более неблагоприятную ситуацию, демонстрируют 40% снижение уровня смертности до достижения 65 лет. Причем, уже начиная с 2003 г., украинские показатели становятся более высокими, чем в Румынии (см. рисунок).

Динамика преждевременной смертности от БОП в Украине и референтных странах, стандартизованный (Евростандарт) показатель на 100 тыс. нас. 0-64 лет, 1985-2014 гг.



Источник: *European mortality database (MDB)*, World Health Organization Regional Office for Europe, Updated: July 2016

В странах Евросоюза доля смертей, обусловленных фиброзом и циррозом печени, в среднем составляла около 40%. В Украине же и Румынии она достигала 61-63%, а в Молдове – практически более двух третей (77,5%) смертных случаев, обусловленных БОП.

Если проанализировать по возрасту распределение смертности от БОП, то наряду с увеличением с 1995 г. степени превышения уровня в Украине с 1,1 раза до почти двух по сравнению с ЕС для всего населения (см. таблицу) прослеживается также увеличение разрыва и в отдельных возрастных группах. Особенно явно это проявляется в наиболее продуктивном (как с точки зрения общественного производства, так и для процесса воспроизводства населения) возрасте 15-29 лет и 30-44 года. В этом интервале превышение нашей страной показателей стран ЕС становится более чем семикратным. Вместе с тем, в старших возрастных группах дифференциация менее выражена, а у лиц старше 75 лет вообще регистрируется вдвое меньшая смертность. Однако этот парадокс вряд ли свидетельствует о более сохранном состоянии системы органов пищеварения у украинских стариков – спектр причин смерти у них крайне беден по сравнению с ровесниками из стран ЕС. В Украине в этом возрасте доминирующей причиной смерти традиционно выступает сердечно-сосудистая патология. Например, для лиц 80-85 лет в 2016 г. ее доля составляла 85% (в т. ч. 60% с причиной «ИБС, атеросклеротический кардиосклероз»).

Смертность от болезней органов пищеварения в Украине и странах ЕС по отдельным возрастным группам, оба пола, стандартизованный (Евростандарт) показатель на 100 тыс. нас., 1995, 2010, 2014 гг.

Возраст, лет	2014			2010			1995		
	Украина	ЕС	Украина/ЕС	Украина	ЕС	Украина/ЕС	Украина	ЕС	Украина/ЕС
Все возрасты	50,1	26,6	1,9	51,4	30,7	1,7	42,6	37,3	1,1
0-14	0,6	0,4	1,6	0,68	0,47	1,4	2,1	1,1	1,9
15-29	5,9	0,8	7,1	6,55	0,91	7,2	4,9	1,4	3,5
30-44	51,2	7,2	7,1	52,2	9,1	5,7	33,2	14,8	2,2
45-59	99,3	32,7	3,0	103,4	40,2	2,6	85,5	46,6	1,8
60-74	108,8	72,0	1,5	115,6	78,8	1,5	104,6	100,7	1,0
75+	126,7	240,3	0,53	108,2	273	0,4	112,4	311	0,4

Источник: *European mortality database (MDB)*, World Health Organization Regional Office for Europe, Updated: July 2016

Согласно данным Европейской базы детализированных данных о смертности (DMDb), по показателю PYLL в результате БОП Украина в регионе уступала только Молдове (в 2014 г. – 853,4 и 1120,03 на 100 тыс. нас. соответственно) [6]. В Молдове на заболевания печени пришлось почти 11% от всех PYLL (7,2% всех смертей), однако и в Украине доля была ниже ненамного (7%, как и в Румынии, или 2,65 и 2,5% от числа всех смертей соответственно). Для сравнения – в Финляндии, стране с довольно высоким «северным» типом потребления крепких алкогольных напитков, показатель PYLL составлял всего 306,9 на 100 тыс. населения.

В Украине абсолютное количество потерянных лет потенциальной жизни, недожитых из-за наступления преждевременной смерти от всех причин, составило в 2013 г. 3,031 млн. человеко-лет.

Нами был рассчитан вклад БОП в массив потерь потенциальных лет жизни в результате преждевременной смерти (в целом от всех болезней этого класса и от цирроза и фиброза печени в частности). Так, в 2013 г. было утрачено 288852,5 человеко-лет в результате смертей от всех БОП (N19235) до достижения 65 лет. Доля БОП в структуре ПЛПЖ от всех причин практически не отличалась для обоих полов, составляя 9,4% для мужчин и 10% для женщин. Однако абсолютное число потерянных лет для мужчин было более чем в два раза большим – 201,2 тыс. человеко-лет против 87,6 тыс. человеко-лет для женщин.

При том, что распределение по полу было неравномерным, в силу большего числа смертей представителей сильного пола на один смертный случай «досталось» почти одинаковое количество потенциальных потерянных лет. Так, на один случай смерти женщин от БОП пришлось 14,4 года, соответственно для мужчин – 15,3 года.

Большая часть (69,8%) потерь детерминированы фиброзами и циррозами печени различной этиологии, на которые приходилось 201692,5 человеко-лет. Официально в этом возрастном интервале было зарегистрировано всего 2465 случаев алкогольной болезни печени, соответственно количество потерь составило 39272,5 человеко-лет. Однако можно с уверенностью предположить, что в реальности, при условии верификации причины смерти, их могло оказаться гораздо больше.

Если принять за стоимость года жизни долю ВВП на душу населения в конкретном году, экономические потери Украины в виде недопо-

лученного ВВП вследствие преждевременной смертности, обусловленной только БОП, можно оценить в 1,158 млрд. \$ (для сравнения: потери от всех причин составили свыше 12 млрд. \$).

Выводы

1. Масштабы демографических потерь, вызванных преждевременной смертностью в результате болезней органов пищеварения (как реальных, так и потенциальных), в Украине достаточно весомы и имеют тенденцию к увеличению. Вследствие высокой преждевременной смертности Украина теряет непозволительно большие объемы потенциальных лет жизни по сравнению с развитыми странами.

2. По нашим расчетам, в 2013 г. в результате смертей от всех болезней органов пищеварения до достижения 65 лет было утрачено 288852,5 человеко-лет, которые можно оценить в 1,158 млрд. \$.

3. Выявили существенную диспропорцию потерь в зависимости от пола: две трети потерянных лет потенциальной жизни пришлось на украинских мужчин.

Библиография

- Centers for Disease Control and Prevention. <https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/yp1110.html>
- Gardner J.W., & Sanborn J.W. *Years of potential life lost (YPLL) – what does it measure?* In: Epidemiology, 1990, nr. 1(4), p. 322-329 [in English].
- Globalnoe bremya bolezney: Porozhdenie dokazatelstv, napravlenie politiki: regionalnoe izdanie dlya Evropy i Tsentralnoy Azii.* [Global burden of disease: Generating evidence, policy area: Regional edition for Europe and Central Asia]. 2013, WA [in Russian].
- Rethinking Development and Health: Findings from the Global Burden of Disease Study.* Washington: IHME, 2016, 54 p.
- Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010. GBD PROFILE: UKRAINE.* <http://www.thelancet.com/themed/global-burden-of-disease>
- The European Detailed Mortality Database (DMDb).* Last updated: August 2016. <http://data.euro.who.int/dmdb/>

Nataliia Ryngach, MD, Dr. Sc.

(Degree in Public Administration),

Leading research fellow,

Ptoukha Institute for Demography and Social Studies of the National Academy of Sciences of Ukraine,

tel.: (+38(044)4860226

e-mail: n_ryngach@ukr.net

УДК: 616.333-008.6-085-036.8:615.243.3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Марина ЩЕРБИНИНА, Виктория ГЛАДУН,
Днепровский национальный университет
им. Олеся Гончара, Факультет медицинских
технологий диагностики и реабилитации,
г. Днепро, Украина

Summary

Efficiency of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the therapy of gastroesophageal reflux disease (GERD)

Objective: to study the clinical efficacy of UDCA in patients with GERD using the international questionnaire GerdQ.

Materials and methods. Patients with GERD for 6 weeks received therapy: 1st group ($n = 44$) pantoprazole 40 mg/day; 2nd group ($n = 46$) pantoprazole (40 mg/day) and UDCA (10 mg/kg/day). The results of the questionnaire were evaluated before and at the end of the observation period.

Results. The total score of questionnaires before treatment: 1st group 15 ± 4.37 , 2nd group 16 ± 4.96 ($p > 0.05$), in the category B, respectively, 4.45 ± 0.68 and 4.39 ± 0.64 ($p > 0.05$); after treatment: 1st group, 14 ± 2.46 , 2nd group 7 ± 2.21 ($p < 0.05$), in the category B, 3.81 ± 0.61 and 1.31 ± 0.2 respectively ($p < 0.01$).

Conclusions. Additional inclusion of UDCA in the therapy scheme of GERD compared with monotherapy with pantoprazole increases its effectiveness by 1.5 times. Reduction of the score of the questionnaire for category B after treatment is evidence of the presence of the biliary component in the pathogenesis of GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GerdQ questionnaire, ursodeoxycholic acid

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) продолжает сохранять актуальность как общетерапевтическая проблема. Это обусловлено высокими показателями распространенности заболевания во всех возрастных группах, отсутствием тенденции к самоограничению и склонностью к персистенции в течение длительного времени. Так, по статистическим оценкам распространенность ГЭРБ среди населения составляет: в Северной Америке – 18,1-27,8%, в Европе – 8,8-25,9%, в Восточной Азии – 2,5-7,8%, на Ближнем Востоке – 8,7-33,1%, в Австралии – 11,6%, в Южной

Америке – 23,0% [4]. Ориентируясь даже на наименьшие показатели представленного диапазона, очевидно, что ГЭРБ охватывает широкие слои населения во всем мире и, согласно современным прогнозам, бремя болезни может увеличиваться.

ГЭРБ рассматривают как квазиэндогенное заболевание, связанное, в первую очередь, с дискоординацией моторно-эвакуаторной функции верхних отделов пищеварительного тракта, в результате которой агрессивные субстанции из желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) попадают в пищевод. Со временем воздействие составляющих рефлюксата приводит к изменению структуры его слизистой оболочки по пути метаплазия (пищевод Барретта) – дисплазия – неоплазия (аденокарцинома) [1].

В качестве базисных препаратов в лечении ГЭРБ рекомендованы ингибиторы протонной помпы (ИПП). Однако кислотоснижающая терапия в большинстве случаев оказывает лишь временный симптоматический эффект, не воздействуя на основные звенья патогенеза ГЭРБ. Есть мнение, что у значительного числа пациентов имеет место доминирование не кислых, а смешанных (с участием желчи) рефлюксов [8]. Под *билиарным рефлюксом* понимают ретроградное попадание желчи из ДПК в анатомически выше расположенные органы – желудок, пищевод и даже ротовую полость. До недавнего времени симптом горечи во рту считался характерным исключительно для заболеваний билиарной системы, однако фактически это проявление «высокого», достигающего ротовой полости патологического дуоденогастроэзофагального рефлюкса (ДГЭР) [11].

Результаты ряда исследований показали, что имеющие наибольшее клиническое значение осложненные формы ГЭРБ часто развиваются в результате действия желчи, а не только соляной кислоты. Принято считать, что ДГЭР коррелирует с тяжестью воспаления в слизистой оболочке пищевода: при неэрозивной ГЭРБ встречается в 50% случаев, тогда как при эрозивной ГЭРБ – в 79%, а при пищеводе Барретта – в 95% случаев [6, 9].

Причастность смешанного рефлюкса в формировании эрозивной формы ГЭРБ и ее осложнений была подтверждена данными суммарной концентрации желчных кислот в рефлюксате. У пациентов с эрозивным эзофагитом этот показатель составил 124 ммоль/л,

при пищеводе Барретта – более 200 ммоль/л и, для сравнения, 14 ммоль/л в группе здоровых добровольцев. Пул желчных кислот был в основном представлен хеновой, таурохолевой и гликохолевой кислотами [7].

В этой связи для оптимизации терапевтической тактики привлекает возможность использования *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК). Известно, что при постоянном применении препараты УДХК вытесняют из общего пула желчных кислот токсичные фракции в пользу нетоксичных. Так, при пероральном приеме доля УДХК в общем пуле желчных кислот увеличивается с 5% до 60% [12]. Преобладание в рефлюксате гидрофильных субстанций желчных кислот в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка и пищевода, значительно снижая цитотоксическое действие рефлюксата.

Целью данной работы явилось изучение клинической эффективности использования УДХК у пациентов с ГЭРБ с помощью международного опросника GerdQ.

Материалы и методы

Международный опросник GerdQ рекомендован врачам первичного звена для диагностики и наблюдения за динамикой ГЭРБ без применения инструментальных методов обследования [3, 5]. Анкета включает вопросы о самочувствии пациента за последние 7 дней и состоит из трех групп вопросов – по 2 вопроса в каждой. *Группа А* – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»: изжога и регургитация (характеристики ГЭРБ по Монреальскому определению). *Группа В* – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз «ГЭРБ» под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии. *Группа С* – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни (подтверждающие наличие ГЭРБ): нарушение сна и прием дополнительных медикаментов в связи с имеющимися симптомами.

Анализ результатов анкеты проводится по сумме баллов: каждый из 6 пунктов сформированной шкалы оценивается от 0 до 3 баллов, максимально возможная сумма баллов составляет 18. Диагноз «ГЭРБ» устанавливается при общей сумме баллов от 8 и более. Лечение считается эффективным в случае наличия изжоги, регургитации или расстройств сна не более чем 1 раз в неделю. Если ответы по данным вопросам включают 2 и более дня в

неделю, рекомендуется пересмотреть тактику лечения.

В критерии отбора пациентов данного исследования входили наличие диспепсических жалоб, характерных для ГЭРБ, и отсутствие тяжелой сопутствующей патологии любых органов и систем. Пациенты самостоятельно заполняли международный опросник GerdQ. В целом в исследование были включены 90 человек, из них 53 мужчины и 37 женщины в возрасте от 18 до 41 года (средний возраст $29,3 \pm 5,2$ года). После постановки на основании результатов анкетирования диагноза «ГЭРБ» были сформированы две группы наблюдения, сопоставимые количественно, по полу и возрасту, входящих в них людей.

Первой группе пациентов ($n=44$) был предложен курс пантопразола 40 мг/сут. Пациенты второй группы ($n=46$) получали пантопразол (40 мг/сут) и УДХК с однократным приемом суточной дозы (10 мг/кг) сразу после ужина. Лечение проведено амбулаторно с клиническим мониторингом через 2 и 4 недели путем телефонного опроса. Результаты анкетирования оценивали до и в конце периода наблюдения – через 6 недель приема назначенных препаратов. Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена методами вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты

До начала терапии по результатам анкетирования индивидуальный балл каждого пациента превышал 8, что явилось основанием для постановки диагноза «ГЭРБ»; в первой группе ($n=44$) общий балл анкет составил $15 \pm 4,37$, во второй ($n=46$) – $16 \pm 4,96$ ($p > 0,05$).

Согласно рекомендациям по использованию опросника GerdQ [3, 5] вероятность эрозивного поражения слизистой оболочки пищевода рассматривается при общем балле симптомов от 8 до 10 в 48,5% случаев, от 11 до 18 баллов – в 60,7%. Учитывая, что показатели общего балла у 64 (71,1%) пациентов превышали 12, предполагали возможное наличие у них эрозивных изменений слизистой оболочки пищевода, поэтому дополнительно контролировали состояние пациентов по динамике клинических симптомов. Отдельно были рас-

считаны показатели категории В, по которым до начала лечения первой и второй группами были набраны соответственно $4,45 \pm 0,68$ и $4,39 \pm 0,64$ ($p > 0,05$) баллов.

Необходимо отметить, что все пациенты хорошо переносили терапию. Не было зарегистрировано существенных побочных действий, аллергических или других реакций, которые бы стали причиной отказа от участия в исследовании. После 2-х недель лечения не было выявлено существенных отличий в динамике купирования клинических симптомов у пациентов каждой из групп. В первой группе ($n=44$) периодические жалобы сохранились у 37 человек (84%), во второй ($n=46$) – у 36 пациентов (78%). Однако после 4-х недель терапии эти показатели заметно улучшились среди пациентов второй группы ($n=46$): у 35 человек (76%) было достигнуто полное купирование симптомов. В первой группе ($n=44$) число таких пациентов составило лишь половину: 23 человека (53%).

Через 6 недель терапии по результатам подсчета общего балла анкет первая группа ($n=44$) набрала $14 \pm 2,46$, вторая ($n=46$) – $7 \pm 2,21$ ($p < 0,05$). Аналогичны изменения претерпели показатели по категории В, которые для первой и второй групп составили соответственно $3,81 \pm 0,61$ и $1,31 \pm 0,2$ ($p < 0,01$) баллов.

Таким образом, применение пантопразола (40 мг/сут) в течение 6 недель позволило достичь полного купирования диспепсических симптомов только у половины пациентов: 23 человека (53%) первой группы показали индивидуальный балл анкеты менее 8. Более эффективной оказалась сочетанная терапия пантопразолом (40 мг/сут) и УДХК (10 мг/кг/сут). В этой группе при повторном анкетировании показатель менее 8 баллов был зарегистрирован у 36 (78%) пациентов.

Обсуждение результатов

Международный опросник GerdQ был неоднократно тестирован в клинической практике и имеет доказанную диагностическую ценность. В одном из последних исследований, посвященных этой проблеме, еще раз была подтверждена чувствительность метода (65,4%) и его высокая специфичность (91,7%) [10]. Пациенты без труда отвечают на вопросы анкеты, анализ результатов которой позволяет сделать определенные выводы.

В начале исследования у пациентов на основе анкетирования был подтвержден диа-

гноз «ГЭРБ». Первая группа ($n=44$) в течение 6 недель получала классическую антисекреторную терапию одним из современных представителей класса ИПП – пантопразолом (40 мг/сут). Итоговое анкетирования показало, что полное купирование симптомов, беспокоящих пациентов, имело место только у половины из них. Полученные нами данные перекликаются с другими исследованиями, согласно которым число пациентов, не ответивших частично или полностью на стандартную дозу ИПП 1 р/сут в течение 4-8 нед. достигает 40-50% [1, 2]. В этой связи введен термин «пациенты с ГЭРБ, не отвечающие на терапию ИПП» (англ. «PPI non-responders»), т.е. пациенты, рефрактерные к проводимой терапии.

Учитывая роль билиарного рефлюкса в патогенезе ГЭРБ, второй группе пациентов ($n=46$), кроме пантопразола в такой жеточной дозе, была добавлена УДХК (10 мг/кг/сут). Это позволило существенно улучшить результаты лечения: количество пациентов, ответивших на терапию, возросло в 1,5 раза.

Попадание желчи в желудок происходит при дуоденогастральном рефлюксе. Последний обусловлен недостаточностью замыкательной функции привратника, хроническим дуоденостазом и связанной с ним гипертензией в ДПК. Этот рефлюкс может возникать как функциональное нарушение моторики, либо, в преобладающем большинстве случаев, на фоне воспалительных изменений этой области.

Участие такого механизма отчетливо прослеживается по снижению баллов категории В в конце наблюдения. Раздел В отражает косвенные клинические проявления, связанные с ГЭРБ. Болевые ощущения в подложечной области могут свидетельствовать о воспалительных состояниях верхних отделов пищеварительного тракта, вызывающих состояния гастро- или дуоденостаза, признаками которых является тошнота. Подобные явления сопровождают многие заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастриты, дуодениты, язвенную болезнь, гепатобилиарную патологию, поражения поджелудочной железы и др.).

Таким образом, возможно рассматривать 2 механизма реализации позитивного действия УДХК в лечении ГЭРБ. С одной стороны, это снижение агрессивности рефлюксата за счет замещения УДХК токсичных желчных кис-

лот, что облегчает течение болезни. С другой, УДХК устраняет проблемы реологии желчи, способствует улучшению моторики билиарной системы, которая посредством локальных взаимодействий, например, через холецистокининовую систему, оказывает влияние на двигательную активность пилородуоденальной области.

Повышение эффективности при сочетанной терапии ГЭРБ, вероятнее всего, связано с нормализацией на фоне УДХК секреторной и моторной функций билиарной системы. Динамика снижения показателя баллов по категории В ($p < 0,01$), как ответ на УДХК, подтверждает это предположение.

Выводы

1. Исследование показало более высокую клиническую эффективность при ГЭРБ сочетанного применения пантопразола и УДХК по сравнению с монотерапией пантопразолом. Дополнительное включение УДХК в схему терапии привело к повышению ее эффективности в 1,5 раза.

2. Достоверное снижение суммы баллов анкеты по категории В после лечения свидетельствует в пользу наличия билиарной составляющей в патогенезе ГЭРБ.

Библиография

1. Boeckstaens G.E. *Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2007, nr. 26, p. 149-160. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03372.x
2. Cicala M., Emerenziani S., Guarino M.P., Ribolsi M. *Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease*. In: World J. Gastroenterol., 2013; nr. 19 (39), p. 6529-6535.
3. Dent J., Vakil N., Jones R., et al. *Validation of the reflux disease questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in primary care*. In: Gut, 2007; nr. 56, suppl. 111, p. 328-333.
4. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. *Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review*. In: Gut, 2014; nr. 63(6), p. 871-880. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
5. Jones R., Junghard O., Dent J., et al. *Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2009, Nov. 15, nr. 30 (10), p. 1030-1038.
6. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. *Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma*. In: N. Engl. Med., 1999, nr. 340, p. 825-831.
7. Nehra D. *Composition of the refluxate*. Barrett's esophagus. In: John Libbey Eurotext, Paris, 2003, nr. 1, p. 18-22.
8. Tytgat G.N.J. *What is the rate of occurrence of esophageal columnar metaplasia after long-term PPI therapy?* In: Barrett's esophagus. John Libbey Eurotext, Paris, 2003, nr. 1, p. 73-77.
9. Vaezi M.F., Richter J.E. *Synergism of acid and duodenogastroesophageal reflux in complicated Barrett's esophagus*. In: Surgery, 1995, nr. 117, p. 699-704.
10. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. *Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ*. В: РЖГТК, 2013, № 5, с. 15-23.
11. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. *Подходы к индивидуализации лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни*. В: Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология, 2012, № 4, с. 18-22.
12. Надинская М.Ю. *Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах*. В: Consilium Medicum, 2003, том 5, № 6, с. 318-322.

Марина Борисовна Щербинина,
доктор медицинских наук, профессор,
декан Факультета медицинских
технологий и реабилитации
Днепропетровский национальный университет
им. Олеся Гончара,
тел.: +30677804231,
e-mail: scherbinina@ua.fm

CZU: 616.892-02:616.37-002
TULBURĂRILE SOMATOFORME
ȘI PANCREATITA CRONICĂ
Violetta UCRAINȚEVA¹, Ion ȚÎBÎRNĂ¹,
Mircea REVENCO²,

¹USMF Nicolae Testemițanu, Departamentul Medicină
Internă, disciplina Medicină internă – semiologie,

²USMF Nicolae Testemițanu, Catedra Psihiatrie,
Narcologie și Psihologie Medicală

Summary

Somatoform disorders and chronic pancreatitis

Diagnosis of chronic pancreatitis needs a comprehensive approach, especially when implementing a differential diagnosis of clinical manifestations of patient complaints and manifestations at the level of clinical research. In modern medicine, specialists face a symptomatology which is characteristic for chronic pancreatitis, but with any laboratory instrumental data, they encounter a divergence of the patient's complaints and physical condition and the function of the pancreas gland. The

nature of the symptoms and the peculiarities of the behavior of such patients allow us to propose the psychogenic nature of the disease, from neurotic and light affective disorders to severe psychoses and dementias. In modern classifications and ICD 10, psycho-vegetative disorders are referred to as somatoform disorders. The group of somatoform disorders includes depression, anxious-phobic, somatization and hypochondriacal disorders, which, having a certain connection with gastroenterological pathology, often manifests itself under the mask of symptoms of chronic pancreatitis, which should be taken into account when forming a treatment program.

Keywords: pancreatitis, depression, anxiety, somatoform

Резюме

Соматоформные расстройства и хронический панкреатит

Диагностика хронического панкреатита нуждается в комплексном подходе, особенно при реализации дифференциального диагноза клинических проявлений, жалоб пациента и проявлений на уровне клинического исследования. В современной медицине специалисты сталкиваются с яркой симптоматикой, характерной панкреатиту, но при анализе лабораторных, инструментальных данных сталкиваются с расхождением жалоб пациента и физическим состоянием функции поджелудочной железы. Характер симптомов и особенности поведения таких пациентов позволяют предполагать психогенную природу заболевания – от невротизированных и лёгких аффективных расстройств до тяжёлых психозов и деменций. В современных классификациях и МКБ 10 психовегетативные расстройства обозначаются как соматоформные. В группу соматоформных расстройств включены депрессии, тревожно-фобическое, соматизированное и ипохондрическое расстройства, которые, имея определённую связь с гастроэнтерологической патологией, часто проявляется под маской симптоматики хронического панкреатита, что необходимо учитывать при формировании программы лечения.

Ключевые слова: панкреатит, депрессия, тревожность, соматоформный

Introducere

Pancreatita cronică este o patologie complexă, cu incidență și prevalență în creștere, impactul social al căreia se manifestă prin afectarea calității vieții (în mare parte a persoanelor tinere), invalidizare și cu un cost substanțial al tratamentului. Această creștere se datorează nu doar diagnosticării mai eficace a pancreatitei cronice, influenței consumului sporit de alcool în populație, expunerii înalte la factorii de risc ce afectează diferite

mecanisme de protecție, favorizând apariția pancreatitei. Un rol major îl au și factorii stresanți, care conduc la dezvoltarea tulburărilor somatoforme. În practica medicală generală, 2/3 din pacienții ce se adresează sistematic la medic au tulburări psihice: 23% – depresie, 22% – anxietate, 20% – somatizare [6, 10]. Medicii interniști frecvent întâlnesc pacienți somatici concomitenți cu simptomatologia psihică: de la forme nevrotiforme și afective minore până la psihoze grave și demență, incidența ajungând până la 24% [12].

Conform datelor autorilor americani, la 15-42% de pacienți care se adresează la medicigastroenterologi cu examinări minuțioase clinice, paraclinice, endoscopice și ale tomografiei computerizate, nu se depistează cauze organice ale patologiilor gastrointestinale [13]. Puțină atenție s-a acordat și cunoașterii caracteristicilor psihologice la pacienți cu pancreatită cronică.

Scopul studiului a fost de a elucidă caracterul tulburărilor somatoforme în procesul de diagnostic la pacienți cu pancreatită cronică.

Obiective:

1. Studiarea caracteristicilor psihologice la pacienții cu pancreatită cronică.
2. Identificarea în literatura medicală a datelor despre tulburări psihosomatice sau somatopsihice în cazul pancreatitei cronice.

Material și metode

Metodologia complexă a examinării pacientului cu diagnostic de pancreatită cronică este conformă multor savanți în domeniu care recomandă criterii de ordin clinic, paraclinic, instrumental și utilizarea unor instrumente de investigație psihologică, cum ar fi: chestionarul Spilberger (Spilberger și colab., 1970), utilizat pentru evaluarea anxietății, testul Beck pentru autoevaluarea simptomelor depresive în populația generală, SCL-90-R (elaborat de Derogatis, 1983), adaptate în limba română și folosite pentru evaluarea caracteristicilor psihologice la pacienți cu pancreatită cronică internații în secția de gastroenterologie a IMSP SCM Sf. Arhanghel Mihail. Studiarea literaturii medicale pentru o analiză a semnelor clinice caracteristice pentru dereglările somatoforme a elucidat esența tulburărilor psihosomatice sau somatopsihice și a evidențiat unele aspecte clinice comune cu pancreatită cronică.

Caz clinic

Pacient de 44 ani, internat în IMSP SCM Sf. Ar. Mihail, secția de gastroenterologie, cu **diagnos-**

ticul clinic: *pancreatită cronică*, forma clinică cu recidive, faza de acutizare cu insuficiența funcției exocrine a pancreasului. Gastroduodenită cronică, acutizare. Sindrom neuroastenic pronunțat. Radiculopatie vertebrogenă în regiunea lombară. **Acuze:** slăbiciune generală marcată, vertij, amețeli, acufene, anxietate, dureri difuze în abdomen cu localizarea epigastrică, preponderent postalimentar, xerostomie, grețuri, eructații, balonări, periodic gargaument intestinal. Dureri permanente sâcâtoare în regiunile cervicală și lombară. De rând cu aceste simptome, prezintă dereglări de somn, nervozitate, senzație de "lipsă a circulației de sânge" în picoare, mâini, cap. Pe parcursul interviului menționează des insomnia, inapetența, indiferență față de muncă, scăderea libidoului. Se concentrează pe senzațiile corporale de geneză necunoscută și pe rezultatele investigațiilor, solicită consultații cu specialiști. În repetate rânduri menționează că administrarea preparatelor neurotrope, a fizioprocedurilor, tratamentul tabletat sunt fără efect ameliorator.

Istoric bolii: se consideră bolnav de pancreatită cronică din 2009, după ce a suportat o intervenție chirurgicală la coloana vertebrală, regiunea lombară. Periodic efectuează tratament staționar de 3-4 ori pe an, ultima adresare și tratament staționar – în luna noiembrie 2016. Totodată, consideră că problemele de sănătate au apărut în 2008, după decesul mamei, debutând cu dureri lombare. **Datele obiective:** starea generală – de gravitate medie, poziția pacientului – activă, tipul constituțional – normostenic, culoarea pielii și mucoaselor vizibile – roz-pală. Auscultativ în pulmoni – murmur vezicular clar, frecvența respirației = 16/min. Sistemul cardiovascular: zgomotele cardiace ritmice, frecvența cardiacă – 78 bătăi pe minut, TA=120/80 mm/Hg. Sistemul digestiv: limba cu depuneri albicioase moderate, abdomen de formă obișnuită, moale, sensibil în ambele hipohondrii. Scaun – 1 în 2-3 zile. Aparatul renourinar – fără particularități.

Examinările paraclinice. Analiza generală a sângelui: hemoglobina – 145 g/l, eritrocite – $4,93 \times 10^3/\mu\text{l}$, leucocite – $2,1 \times 10^3/\mu\text{l}$, reticulocite – 5%, VSH – 3 mm/oră. Analiza generală de urină: culoare galbenă, densitatea relativă – 1015, glucoză, proteine – abs., leucocite – 3-4 în c/v. Analiza biochimică a sângelui: proteina totală – 61,6 g/l, albumina – 45,1 g/l, ureea – 4,34 mmol/l, creatinina – 91,2 $\mu\text{mol/l}$, bilirubina totală – 19,1 $\mu\text{mol/l}$, bilirubina directă – 11,6 $\mu\text{mol/l}$, bilirubina indirectă – 7,5 $\mu\text{mol/l}$, glucoza – 5,29

mmol/l, ALAT – 12,3 u/l, ASAT – 12,5 u/l, alfa amilaza – 47,4 u/l, FA – 169,0 u/l, GGTP – 35,2 u/l, colesterol total – 4,26 mmol/l, trigliceride – 1,78 mmol/l, proteină C reactivă – neg., protrombina – 84,8. Examen coprologic: masele fecale oformate, cafenii, consistente, fibre musculare – cantitate mică, acizi grași+, săpunuri+, amidon+, cristale+, celuloză digerabilă – cantitate mică, epiteliu, eritrocite, leucocite – câte 0-1%.

Ultrasonografia organelor abdominale.

Modificări difuze în parenchimul ficatului și al pancreasului. Calcinat în zona centrală a parenchimului glandei prostată. Fibrogastroduodenoscopie: gastrită eritematos exudativă H. Pylori nu s-a depistat. Pacientul a demonstrat interes activ la îndeplinirea chestionarelor. Rezultatele chestionării pentru evaluarea stării psihologice au evidențiat: testul Beck – nivel de dipresie înalt (≥ 16 p.); chestionarul Spilberg – anxietate situațională de nivel înalt (73 p.) și anxietate personală de nivel înalt (62 p.), SCL-90-R nivel înalt de: somatizare – 2,583 (≥ 1.5), obsesie compulsivă – 3,2 (≥ 1.5), senzitivitate interpersonală – 2,55 (≥ 1.5), starea depresivă – 2,307 (≥ 1.5), anxietate – 3,0 (≥ 1.5), Indexul total de gravitate – 2,11. După cum rezultă din anamneza pacientului, problemele de sănătate apar după un stres (decesul mamei) și capătă un caracter somatoform de durată. Putem presupune prezența unui cerc vicios: stres – tulburări somatoforme – tulburări psihosomatice.

Discuții

Conform datelor literaturii, în medicină există o situație paradoxală: majoritatea pacienților autodeclarați nu sunt bolnavi din punct de vedere fizic, iar mulți bolnavi reali nu sunt pacienți în sensul de a se adresa la medici. Tulburările somatoforme sunt întâlnite frecvent în practica medicală sub masca unei afecțiuni somatice cu simptome resimțite de către bolnavi ca suferințe, care, din cauza gestionării greșite, îi fac izolați, cu concedii de boală lungi, până la incapacitatea de muncă [7].

Am fost tentați de a ilustra cazul unui pacient cu pancreatită cronică cu manifestări clinice caracteristice tulburărilor somatoforme, care ar explica cauza rezistenței la tratamentul medicamentos, geneza acuzelor prezentate și necesitatea de consultație cu specialistul din domeniu, bine-venit în managementul pacienților cu aceste tulburări [6, 10].

Conform datelor OMS, 45% de boli sunt legate de stres, dar 30-50% din toți pacienții care

se adresează la specialiștii în medicină primară au necesitatea nu de terapie medicamentoasă, ci de psihoterapie. Deseori este dificil de a diferenția o afecțiune psihosomatică de una somatică, din cauza asemănării simptomelor. Din acest șir de semne fac parte: insomnia, cefaleea, mialgia, artralgiile, astenia neurocirculatorie, dereglările sistemului respirator și celui gastrointestinal, disfuncții sexuale, dereglări ale ciclului menstrual și patologii ale sarcinii [14]. În clasificările contemporane și Clasificarea Internațională a Maladiilor (CIM-10), dereglările neurovegetative sunt definite ca „somatoforme” și sunt incluse în rubrica dereglărilor somatoforme ale depresiei, anxiofobice, ipohondrice și au o legătură anumită cu patologia gastrointestinală [13].

Pancreatita cronică este o afecțiune inflamatoare-distructivă a pancreasului, de geneză diferită, cu evoluție cronică progresivă în faze, caracterizată prin schimbări morfologice ireversibile ale țesutului pancreatic, cu diferit grad de dereglări ale funcțiilor exocrine și endocrine, cu durere specifică. Patologia pancreasului deține unul dintre locurile primordiale printre maladiile tractului digestiv. Distribuția geografică a pancreatitei cronice este neuniformă. Frecvența pancreatitei cronice variază în populație de la 0,2% până la 0,6%; la 100 000 de populație se înregistrează 7–10 cazuri noi pe an de pancreatită cronică [1, 5, 9].

Tabloul clinic al unei pancreatite cronice deseori este limitat la sindromul dolor abdominal, odată cu progresarea bolii apar dereglările endocrine și exocrine ale pancreasului. Durerea cronică abdominală specifică este semnul cardinal în diagnosticarea acestei boli și poate fi unicul simptom al pancreatitei cronice care se manifestă prin crize dureroase care, cu progresarea evolutivă a bolii, devin mai frecvente și mai persistente. Durerea frecvent se instalează la începutul meselor, cu accentuare bruscă spre sfârșitul lor [1, 5, 16].

Dimineața durerea poate lipsi, apărând după prânz, și se accentuează spre seară cu sediul în epigastriu, hipohondrul stâng, mai rar în cel drept sau în regiunea subombilicală. Durerea iriază frecvent în spate, coloana vertebrală (dorsal), unghiul costovertebral stâng, se extinde în hipohondrul stâng și în cel drept și în regiunea lombară bilateral, rareori în fosa iliacă stângă, regiunea inimii, clavicula stângă [16].

Accesele de durere frecvente formează la pacienți o frică de mese, iar la unii durerile precedă dereglările dispeptice: grețuri, xerostomie,

balonare, gargaument intestinal, ceea ce treptat afectează calitatea vieții, condiționând pe parcurs dezvoltarea nervozității, asteniei, pierderii interesului față de activități cotidiene și a necesității mai frecvente de tratament în secții de profil.

În practica medicală, în contextul medicinei psihosomatice, prezintă interes depresiile mascate (alexitimică, ascunsă, subdepresia). Debutul și tabloul clinic ale acestora de asemenea se manifestă predominant sub forma unei afecțiuni cronice gastrointestinale, preponderent cu dereglări dispeptice, însă mai târziu se instalează: hipotimie (anxietate, irascibilitate), aghidonie (pierderea interesului față de activitățile sociale), slăbiciune generală, insomnie, scăderea sau – mai rar – creșterea ponderală. Conform datelor cercetărilor epidemiologice, 60-80% de bolnavi cu depresie mascată se adresează ani la rând la medicii interniști, gastroenterologi sau cardiologi, decăzând din vizorul medicilor-psihiatri [13, 14, 15].

În aceeași măsură, această cale o trec și pacienții cu pancreatită cronică la care întâlnim manifestări clinice caracteristice tulburărilor somatoforme, un grup de manifestări somatice care sugerează o etiologie organică, dar nu sunt explicate pe deplin de condiția medicală respectivă, de folosirea substanțelor chimice sau de altă tulburare mentală. DSM-IV – Manualul de Diagnostic Statistic al Tulburărilor Mentale, 1994 (ediția a IV-a) – grupează această categorie de suferințe clinice în cadrul tulburărilor somatoforme [3].

După datele literaturii, cel mai des sunt întâlnite tulburări cenestopate sau nevroza cenestopată, cu rate de răspândire extrem de variabile: de la 0,2% până la 2% la femei și sub 0,2% la bărbați. În aceste cazuri, pacientul este convins că există o boală somatică neelucidată, care provoacă suferință, invocând insistent, dramatizând acuzele aparent somatice. Pacientul are o preocupare intensă pentru efectuarea sau repetarea unor investigații edificatoare, în pofida rezultatelor negative ale investigațiilor efectuate anterior și a asigurărilor asupra inexistenței unei boli somatice. Este important de menționat că debutul și evoluția acuzelor pacientului sunt corelate cu existența unor situații stresante, care, de cele mai multe ori, sunt ignorate de pacient [2].

Investigațiile clinice repetate nu evidențiază nicio cauză somatică. Persoana suferă timp îndelungat de multiple și variate simptome din diferite zone ale corpului, care apar în perioade diferite de timp. Acuzele frecvente sunt următoarele: oboseală generală sau fatigabilitate; amețea

sau senzație de nesiguranță în mers; stare de rău nedefinit în tot corpul; senzație de tremor interior; amortești ale capului sau ale membrelor, mai ales pe partea stângă; spasme musculare sau intestinale; dureri în regiunea toracelui cu caracter deosebit de cel din durerea de origine cardiacă.

Conform DSM-IV, se disting șapte grupe de tulburări somatoforme, printre care se enumeră: tulburarea de somatizare; tulburarea somatoformă nediferențiată; tulburarea de conversie; tulburarea algică; manifestări hipocondrice; tulburarea dismorfică corporală; tulburarea somatoformă fără altă specificație (FAS) [2, 8, 15]. Din aceste tulburări somatoforme, cel mai des emite clinica unei pancreatite cronice **tulburarea de somatizare** (sinonime: tulburare psihosomatică multiplă, sindromul acuzelor multiple, isteria, sindromul Briquet), ce reprezintă o tulburare polisimptomatică cu debut până la 30 de ani, cu durată îndelungată și este o combinație de durere și simptome gastrointestinale deseori caracteristice unui acces de pancreatită cronică. Acestea sunt însoțite și de alte manifestări care, din perspectiva validității clinice, sunt nespecifice și lipsite de semnificație pentru afecțiunea cu care se adresează pacientul la medic și nu sunt confirmate de investigațiile paraclinice. Pacienții prezintă un lung istoric de adresări la medic, investigații minuțioase, multiple sau intervenții chirurgicale. Are loc scăderea semnificativă a activității profesionale și sociale. Acestea des apar pe un fundal de tulburări anxioase, tulburări depresive sau histrionice ale personalității.

Pentru a diagnostica tulburarea somatoformă se folosesc *următoarele criterii*:

A. Un istoric cu multe acuze somatice începând înainte de vârsta de 30 ani, care survin cu o perioadă de mulți ani și solicitarea tratamentului repetat, sau o deteriorare semnificativă în domeniile social, profesional etc.

B. Fiecare dintre următoarele criterii, cu simptome individuale apărute pe parcursul perturbării:

1) migrarea sau prezența concomitență a simptomelor algice: un istoric de durere cu cel puțin patru sedii diferite (abdomen, spate, articulații, extremități, cap, piept, rect, în cursul menstruației, raportului sexual ori micțiunii);

2) două simptome gastrointestinale: un istoric de cel puțin două simptome gastrointestinale (greață, flatulență, vome, diaree sau intoleranță la diverse alimente);

3) un simptom sexual (simptom sexual sau de reproducere): indiferență sexuală, disfuncție erectilă sau ejaculatorie, menstruații neregulate, sângerare menstruală excesivă, vome pe toată durata sarcinii;

4) un simptom pseudoneurologic (simptome de conversie), cum ar fi deteriorarea coordonării sau a echilibrului, paralizie sau scăderea localizată a forței musculare, dificultate de deglutiție sau senzația de nod în gât, afonie, retenție de urină, halucinații, pierderea senzației tactile sau de durere, diplopie, cecitate, crize epileptice, simptome disociative, cum ar fi amnezia, sau stare de lipotimie;

C. Fie una sau alta din următoarele:

1) după o investigație corespunzătoare, niciunul din simptomele de la criteriul B nu poate fi explicat complet de o patologie ori de efectul direct medicamentos;

2) când există o condiție medicală generală asemănătoare, acuzele somatice sau deteriorarea socială sau profesională sunt în exces față de ceea ce ar fi de așteptat din istoric, examenul somatic sau datele de laborator.

D. Simptomele nu sunt produse intenționat sau simulate.

Tulburarea somatoformă nediferențiată (sinonime: tulburare psihosomatică nediferențiată) este caracterizată prin acuze somatice neexplicate, cu durată de cel puțin 6 luni. Tablou clinic mai puțin elocvent, șters, ilustrat cu precădere prin manifestări neurasteniforme sau somatoforme, în special gastrointestinale: dureri migratoare abdominale epigastrice, paraombilicale, cu iradieri în ambii hipohondri, flatulență, senzație de plinitudine postalimentară sau genitourinară, cu un anumit grad de invaliditate ocupațională, familială sau socioprofesională.

Criterii de diagnostic pentru tulburarea somatoformă nediferențiată:

A. Una sau mai multe acuze somatice: fatigabilitate, inapetență, scădere ponderală, acuze gastrointestinale sau urinare;

B. Fie una sau alta din următoarele:

1) după o investigație corespunzătoare, proveniența acuzelor prezentate nu poate fi explicată de o patologie sau de efectul direct al unei substanțe (un drog, un medicament);

2) când există o condiție medicală asemănătoare, acuzele somatice, deteriorarea socială sau profesională sunt în exces față de ceea ce ar fi de așteptat din anamneza pacientului, examenul clinic sau paraclinic;

C. Simptomele cauzează o deteriorare semnificativă clinic în domeniile social, profesional sau în alte domenii importante de funcționare.

D. Durata perturbării este de cel puțin 6 luni.

E. Perturbarea nu este explicată de altă tulburare mentală: de altă tulburare somatoformă, de o disfuncție sexuală, de o tulburare afectivă, anxioasă, psihotică.

F. Simptomele nu sunt produse intenționat sau simulate.

Tulburarea de conversie (sinonim: nevroza isterică) implică simptome neexplicabile sau deficite care afectează activitatea motorie voluntară sau sensibilitatea, sugerând o condiție neurologică sau altă condiție medicală generală. Se consideră că factorii psihologici sunt asociați cu simptomele care nu sunt produse intenționat sau simulate (o manifestare a unui conflict sau a unei probleme inconștiente); debutul în copilărie sau la vârsta adultă. Prevalența tulburării este de: 3% la pacienții ambulatorii, 1–14% la pacienții medicali generali/chirurgicali; cu pattern familial (mai frecvente la rudele indivizilor cu tulburare de conversie) și au următoarele *criterii de diagnostic*:

A. Unul sau mai multe simptome sau deficite afectând funcția motorie voluntară sau senzorială, care sugerează o condiție neurologică sau o altă condiție medicală generală.

B. Factorii psihologici sunt considerați a fi asociați cu simptomul prezentat, deoarece inițierea sau exacerbarea simptomului a fost precedată de conflict sau de alți stresori.

C. După o investigație corespunzătoare, proveniența acuzelor prezentate nu poate fi explicată de o patologie sau de efectul direct al unei substanțe (un drog, un medicament).

E. Simptomul cauzează o deteriorare semnificativă clinic în domeniile social, profesional sau în alte domenii importante de funcționare, ori justifică evaluarea medicală.

F. Simptomul nu este limitat la durere sau la o disfuncție sexuală, nu survine exclusiv în cursul tulburării de somatizare și nu este explicat mai bine de altă tulburare mentală.

Tulburarea algică (sinonime: tulburare somatoformă tip durere, tulburare prin durere somatoformă, tulburare dureroasă, psihalgie) se caracterizează prin durere ca simptom predominant al atenției clinice. În plus, factorii psihologici sunt considerați a avea un rol important în debutul, severitatea, exacerbarea și persistența stării

respective. Evoluția durerii poate fi considerată: acută, cu o durată de maximum 6 luni, sau cronică. Prevalența tulburării algice este de 10–12% din populația generală, cu o rată mai înaltă la femei. Comorbiditate / complicații: tulburări depresive, abuzul sau dependența de alcool sau droguri.

Criterii de diagnostic pentru tulburarea algică:

A. Durerea în unul sau mai multe părți anatomice este elementul predominant al tabloului clinic și este suficient de severă pentru a justifica atenția clinică. Cele mai frecvente sunt durerile caracteristice afecțiunilor a sistemului gastrointestinal sau cardiovascular.

B. Durerea cauzează o deteriorare semnificativă în domeniile social, profesional sau în alte domenii importante de funcționare.

C. Factorii psihologici au un rol important în debutul, severitatea, exacerbarea sau persistența durerii.

D. Simptomul nu este produs intenționat sau simulat.

E. Durerea nu se explică de o tulburare afectivă, anxioasă sau psihotică și nu satisface criteriile pentru dispareunie.

Hipocondria (sinonime: tulburare hipocondriacă, nevroză hipocondriacă, hipocondriază) este preocuparea de o idee despre o maladie severă, bazată pe interpretarea eronată a simptomelor sau a funcțiilor corporale. Entitatea clinică ilustrată prin: grijă obsesivă sau convingerea fermă că prezintă o boală somatică severă; acuze somatoforme persistente; preocupări intense asupra aspectului fizic, cu teama apariției unor anomalii sau defecte; interpretarea ca patologice a unor senzații fizice banale. Caracterul migrator al acuzelor și preocupărilor; ignorarea rezultatelor negative ale investigațiilor; debut în adolescență sau la vârsta adultă. Evoluția este de debut lung și fluctuantă, cu perturbare sau invalidare a activității casnice și celei socioprofesionale. Prevalența vag estimată la 6–7% din populația generală.

Criterii de diagnostic în cazul hipocondriei:

A. Preocuparea pacientului de ideea că are o maladie severă, bazată pe interpretarea eronată a simptomelor sau a funcțiilor corporale.

B. Preocuparea persistă în disprețul evaluării medicale corespunzătoare și a asigurării de contrar.

C. Convingerea sau ideea prezenței unei maladii nu este de intensitate delirantă, ca în tulburarea delirantă, tip somatic, și nu este limi-

tată la o preocupare circumscripă la aspect, ca în tulburarea dismorfică corporală.

D. Preocuparea cauzează o deteriorare semnificativă clinic în domeniile social, profesional sau în alte domenii importante de funcționare.

E. Durata perturbării este de cel puțin șase luni.

F. Preocuparea de ideea de boală nu se explică de anxietatea generalizată, tulburarea obsesiv-compulsivă, panică, de un episod depresiv major, de anxietatea de separare sau de o altă tulburare somatoformă.

Tulburarea dismorfică corporală (sinonim: dismorfofobie) este preocuparea pentru un defect presupus sau exagerat în aspectul fizic. Entitate clinică ilustrată prin: credința într-un defect imaginar al înfățișării; exagerarea sau o preocupare excesivă pentru o anomalie fizică ușoară; consultarea frecventă a dermatologilor și specialiștilor în chirurgie plastică; deteriorare semnificativă în domeniile social, profesional sau în alte domenii importante de funcționare; debutul între adolescență și vârsta mijlocie, evoluție continuă, intensitatea simptomelor accentuându-se sau diminuându-se de-a lungul timpului.

Criterii de diagnostic pentru tulburarea dismorfică corporală:

A. Preocupare pentru un presupus defect în aspectul fizic.

B. Preocuparea cauzează o deteriorare semnificativă clinic în domeniile social, profesional sau în alte domenii importante de funcționare.

C. Preocuparea nu este explicată de altă tulburare mentală (de insatisfacția în legătură cu conformația și dimensiunea corpului în anorexia nervoasă).

Tulburarea somatoformă fără altă specificație (FAS) (sinonim: tulburarea somatoformă nespecifică) este inclusă pentru codificarea tulburărilor cu simptome somatoforme care nu satisfac criteriile pentru niciuna din tulburările somatoforme specifice. Evoluează cu acuze somatice neexplicate, cu o durată de mai puțin de 6 luni, și care nu se datorează altei tulburări mentale [2, 3, 4, 15].

Conform datelor literaturii studiate, se disting două inerațiuni: psihosomatice și somatopsihice. Cele *psihosomatice* se definesc prin următoarele sindroame:

1. Sindromul labilității psihosomatice. Boli cronice somatice cu interrelații strânse cu stresul psihosocial și cu patologia afectivă (psihosomatice "holy seven", F. Alexander).

2. Sindromul afilierii psihosomatice. Disfuncții vegetative somatoforme.

3. Sindromul disocierii psihosomatice. Lipsa interrelațiilor evidente între manifestările psihopatologice și stările somatice (dereglările somatoforme, simptomocomplexe somatoforme).

Specificul tulburărilor *somatopsihice*, care permite deosebirea lor de cele psihosomatice, sunt redate în următoarele două sindroame:

1. Sindromul somatopsihoorganic. Dereglarea psihică în rezultatul efectului alterant al unei maladii asupra sistemului nervos central (boli vasculare cerebrale, factori infecțioși etc.).

2. Sindromul somatonozogen (nozogenie). Dereglarea psihică ca o consecință a reacției pacientului asupra maladii sale somatice (tulburări de adaptare, depresie, dereglări afective de dispoziție) [11].

Astfel, identificarea din literatura medicală a datelor despre tulburările psihosomatice sau somatopsihice în cazul pancreatitei cornice ar permite de a analiza mai minuțios manifestările clinice caracteristice tulburărilor somatoforme, ceea ce ar fi informativ pentru tactica de investigații și tratament în diferite etape de asistență medicală.

Abordări terapeutice

Persoanele cu tulburare de somatizare solicită adesea tratamentul medical pentru acuze somatice, iar neconfirmarea acestora de tulburarea de somatizare [4, 8] de către specialiști determină persoana să apeleze la mai mulți medici, pentru a confirma propriile convingeri. Acest comportament specific în tulburările somatoforme îngreunează mult tratamentul și ameliorarea tulburării, prescrierea numeroaselor tratamente fiind de multe ori fără efect sau în măsură să complice situația deja existentă.

Tulburarea depresivă majoră, panica și tulburările în legătură cu o substanță sunt frecvent întâlnite în tulburările somatoforme. De asemenea, tulburările de personalitate histrionică, borderline și antisocială sunt cel mai des asociate cu această tulburare. Comportamentul impulsiv, amenințările și tentativele de suicid, conflictele din viața de cuplu sunt alte motive importante pentru care persoana se adresează psihologului. Din această perspectivă, tratamentul și intervenția necesită un timp îndelungat și motivație din partea pacientului. Evident, atunci când situația o impune, prin prezența unei depresii, se va administra tratament antidepressiv, dar pe o durată cât mai scurtă, pen-

tru a evita dependența psihologică (adică starea în care persoana are nevoie de medicament mai mult pentru a avea cugetul împăcat, decât pentru o necesitate reală).

Partea cea mai importantă a tratamentului tulburării somatoforme se realizează sub îndrumarea unui consilier (psihiatru, psiholog) și constă în conștientizarea cauzelor profunde ale simptomelor, concomitent cu susținerea persoanei pentru depășirea evenimentelor stresante. Abordarea psihoterapeutică include intervenții ca educația, testarea realității, reasigurarea și consilierea. Scopul acestor intervenții constă în dezvoltarea mecanismelor adaptative, în reducerea participării afective, a trăirii stării de boală, a anxietății, a tensiunii afective, precum și a conduitei neadaptative [3, 4, 8, 15].

Concluzii

1. Pentru a diferenția semnele clinice ale pancreatitei cronice de tulburările somatoforme sunt necesare investigații performante, dar nu abuzive, pentru a exclude orice boală a organelor interene, responsabilă de producerea simptomelor.

2. După stabilirea diagnosticului de „tulburare somatoformă” este necesar tratamentul medicamentos selectiv, redus în limita posibilităților. Riscul unui tratament adresat simptomelor patologiei somatice, sub care apar tulburările somatoforme, este de moment, iar simptomele reapar la scurt timp.

3. Prezența înaltă a reacțiilor depresive la pacienții cu pancreatită cronică are aspecte atât psihoemoționale, cât și somatice. Instrumentele psihosomatice pot fi informative pentru managementul acestor bolnavi.

Bibliografie

1. Babiuc C., Dumbrava V.-T. *Pancreatita cronică. Medicina internă. Volumul II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie*. Chișinău, 2007.
2. DSM-IV. *Manual de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale*. Ediția a-IV-a. Editura Asociației Psihiatrilor Liberi din România, București, 2003.
3. Enăchescu C., Enăchescu L. *Psihosomatica*. Iași: Polirirom, 2008, p. 24-26.
4. Goldberg Richard J. *Ghid clinic de psihiatrie*. București: Editura ALL, 2001.
5. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis* (NANJING, 2005). Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastr. In: Chin. J. Dig. Dis., 2005, vol. 6, p. 198-201.
6. Katon W., Von Korf M., Lin E. A randomized trial of psychiatric consultation with distressed high utilizers. In: Gen. Hosp. Psychiatry, 1992; nr. 14, p. 86-98.
7. Morschitzky H., Hartil T. *Frica de boală: cum să o înțelegem și să o depășim*. Trad.: Doina Fischbah. București: Editura Trei, 2015.
8. Necula M.-L. *Tulburările somatoforme*. În: Revista Somatoterapia, 2006, nr. 7, p. 64-67.
9. Tîbîrnă I., Bugai R. *Pancreatita cronică. Actualitate. Etiologie și patogenie. Sisteme de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental*. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale, nr. 2 (16), 2008, p. 66.
10. Von Forff M., Ormel J., Katon W. *Disability and depression among high utilizers of health care: a longitudinal analysis*. In: Arch. Gen. Psychiatry, 1992; nr. 49, p. 91-99.
11. Березанцев А. Ю. *Соматопсихические и психосоматические расстройства: вопросы систематики и синдромологии (часть 2)*. В: Российский психиатрический журнал, № 4, 2011, с. 14.
12. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. *Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда*. ВОЗ, 2001, 215 с.
13. Мудрицкая Т.Н., Мальченко А.Н. *Соматоформные расстройства в практике гастроэнтеролога*. В: Крымский терапевтический журнал, 2004, № 1, с. 62-65.
14. Старшенбаум Г.В. В: *Психосоматика: руководство по диагностике и самопомощи*. Ростов н/Д: Феникс, 2014, 251 с.
15. Старшенбаум Г.В. *Психосоматика и психотерапия*. Ростов н/Д: Феникс, 2014, 350 с.
16. Циммерман Я.С. *Хронический холецистит и хронический панкреатит*. Пермь: Перм. мед. акад., 2002, 252 с.

Violetta Ucraințeva, doctorandă,
Disciplina Medicină internă – semiologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
IMSP SCM Sf. Arhanghel Mihail,
tel. mob.: 069694226,
e-mail: violetta.ucrainteva@usmf.md

CZU: 616.32–006–084

**RISCURILE ȘI PROFILAXIA STĂRILOR
PRECANCEROASE ALE ESOFAGULUI**
Inna VENGHER, Iuliana LUPAȘCO,
Vlada-Tatiana DUMBRAVA,
Laboratorul de gastroenterologie
al USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Risks and prevention of precancerous conditions of the esophagus

This review describes the main forms of the esophageal cancer (adenocarcinoma and squamous cell carcinoma) and their precancerous conditions. Barrett's esophagus (BE) with dysplasia has an increased carcinogenic risk

for esophageal adenocarcinoma (EAC). Squamous cell dysplasia is considered to be a precancerous condition for squamous cell carcinoma (SCC) of the esophagus. There are specific risk factors for each type of dysplasia. The alteration of the squamous epithelium is promoted by bad habits (alcohol, smoking), substances (caustics, nitrosamines), infection with the human papilloma virus, hereditary predisposition. The occurrence of intestinal metaplasia (PB) and subsequent dysplasia is mainly due to gastroesophageal reflux disease (GERD). Timely detection and correction / elimination of risk factors, as well as treatment of GERD, adequate monitoring of patients are the main ways of preventing primary esophageal cancer.

Keywords: esophageal adenocarcinoma, esophageal squamous cell carcinoma, metaplasia, dysplasia

Резюме

Риски и профилактика предраковых состояний пищевода

В данном литературном обзоре приведены описания основных форм первичного рака пищевода (аденокарцинома и плоскоклеточный рак) и их предраковых состояний. Пищевод Барретта с дисплазией обладает повышенным канцеригенным риском для аденокарциномы пищевода. Плоскоклеточная дисплазия считается предраковым состоянием для плоскоклеточного рака пищевода. Для каждого вида названных дисплазий существуют специфические факторы риска. Перерождению плоского эпителия способствуют вредные привычки (алкоголь, курение), вещества (щелочи, нитрозамины), инфекция вирусом папилломы, наследственная предрасположенность. Возникновение кишечной метapлазии и последующей дисплазии обусловлено, в основном, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Своевременное выявление и коррекция/устранение факторов риска, а также лечение ГЭРБ, адекватное наблюдение за больными являются основными путями профилактики первичного рака пищевода.

Ключевые слова: аденокарцинома пищевода, плоскоклеточный рак пищевода, метapлазия, дисплазия

Introducere

La nivel global, cancerul de esofag este situat pe locul opt după frecvență, reprezintă circa 3% din toate cancerele și constituie aproximativ 5% din toate decesele cauzate de cancer [1]. Din punct de vedere histologic se deosebesc următoarele forme de cancer esofagian: *adenocarcinomul esofagian* (ACE) și *carcinomul scuamos esofagian* (CSE). Leiomiomul esofagian (derivă din mușchii netezi ai esofagului), melanomul malign, rabdomiosarcomul, limfomul și cancerul esofagian metastatic sunt situații rare [2, 3, 4].

Incidența celor două forme principale de cancer esofagian diferă în funcție de zona geografică [5]. Cu toate că în medie pe glob CSE se întâlnește în proporție de 60-70% din cancerele esofagiene, iar ACE – de 20-30% [4], CSE este mai caracteristic țărilor în dezvoltare (Mongolia, Turkmenistan, Kenia, Uganda) și așa-numitului „cerc asiatic de cancer” (nordul Chinei, sudul Rusiei, nord-estul Iranului, nordul Afganistanului, nord-estul Turciei), iar ACE – statelor dezvoltate (nordul și vestul Europei, nordul Americii, Marea Britanie, Oceania) [1, 4].

Carcinomul scuamos esofagian are o localizare preferențială în treimea proximală a esofagului și este depistat anual la 8000 persoane din SUA, având o prevalență de 4-5 ori mai mare la reprezentanții de rasă negroidă comparativ cu populația albă, și de 2-3 ori mai mare la bărbați, comparativ cu femeile [2].

Adenocarcinomul esofagian este caracteristic pentru treimea distală a esofagului și constituie aproximativ jumătate din toate cazurile de cancer esofagian la populația albă din SUA. Printre persoanele de rasă negroidă se întâlnește de 4 ori mai rar [2, 3]. Bărbații sunt de 7-10 ori mai predispuși la ACE decât femeile [6].

Se consideră **stare precanceroasă** modificările tisulare asociate cu un risc crescut de cancer (neoplazia benignă sau displazia, uneori cancer in situ). Pentru majoritatea cancerelor încă nu au fost strict definite stările precanceroase, ceea ce face dificilă profilaxia. Au fost identificate *leziuni precanceroase pentru tumorile primare esofagiene* [7]:

- esofagul Barrett (stare precanceroasă pentru ACE);
- displazia cu celule epiteliale scuamoase (stare precanceroasă pentru CSE);
- papilomul scuamos (poate fi cancerigen în caz de infecție cu HPV).

Se disting principalii **factori de risc** pentru formele de cancer esofagian: la apariția CSE contribuie, în special, factorii condiționați de modul de viață (consumul de alcool și fumatul), iar ACE este asociat refluxului acid.

Fumatul este factor de risc pentru ambele forme de cancer esofagian [8]. Acțiunea *alcoolului* asupra mucoasei esofagiene se datorează metabolismului acetaldehida [8], care posedă toxicitate tisulară și este factor de risc pentru CSE. Rolul alcoolului ca factor important de risc pentru ACE nu a fost demonstrat [3]. Alți factori de risc pentru CSE se consideră: băuturile fierbinți [9], consumul de nitrozamine [8], substanțe caustice [1], igiena orală precară [8], trauma mecanică [8].

Factorul de risc principal pentru ACE este refluxul acid. Este dovedită asocierea strânsă dintre *boala de reflux gastroesofagian* (BRGE) și riscul ACE, care se datorează apariției metaplaziei celulare după un istoric prelungit de BRGE [10]. Metaplazia cu celule intestinale – *esofagul Barrett* (EB) – reprezintă un factor cu risc sporit pentru ACE. Pe fundalul metaplaziei intestinale, în esofagul distal este posibilă dezvoltarea *displaziei* – fenomen histologic ce descrie apariția calităților noi ale celulelor (dimensiuni, formă, organizare tisulară). EB cu displazie avansată este o **condiție precanceroasă** [8, 10]. Riscul de malignizare în EB fără displazie este de 0,2-0,3% anual și crește în procesele displazice concomitent cu avansarea gradului acesteia [11]. Aceste rezultate pun la îndoială necesitatea monitorizării endoscopice periodice a persoanelor cu EB fără displazie [12].

Un factor care predispune la BRGE, EB și ACE este *obezitatea* [13]. Este pe larg discutat rolul *Helicobacter pylori* (HP) în apariția adenocarcinomului esofagian. Se cunoaște riscul sporit al acestei infecții pentru cancerul gastric. Cu toate acestea, acțiunea HP asupra mucoasei esofagiene pare să aibă un efect cancero-protectiv și reduce riscul ACE cu mai mult de 50% [14]. Fenomenul nu are o explicație clară, dar se presupune că odată cu micșorarea secreției gastrice la persoanele cu infecție HP cronică scade și expunerea esofagului la acid atunci când există BRGE [14]. Se vor lua în considerație și alte condiții asociate cu riscuri pentru cancerul esofagiene:

- Cancerizarea regională la pacienții cu cancer în zona cap–gât. Acest fenomen predispune la cancer primar al esofagului, în special CSE [15].
- Istoricul de radioterapie în zona toracelui predispune la ACE [8].
- Contactul mucoasei esofagiene cu substanțe caustice predispune la CSE [1].
- Sindromul Howel-Evans (sau tylozis, sau kertodermie palmo-plantară familială cu cancer esofagian) este o boală familială rară, manifestată prin hipercheratoză, și predispune la CSE [1, 16].
- Achalazia, din cauza retenției de durată în esofag a alimentelor, poate predispune la CSE sau ACE [17].
- Sindromul Plummer-Vinson (sau sindromul Paterson-Brown-Kelli, sau disfagia sideropenică) este un factor de risc pentru CSE [1, 18]. Se manifestă prin disfagie, glosită, heilită angulară, sideropenie, membrane esofagiene.

- Infecția cu virusul papilomei umane; a fost descrisă asocierea cu CSE [19].

- Celiachia (enteropatia glutenică); riscul de cancer esofagian este cu atât mai mic, cu cât mai devreme a fost diagnosticată boala și inițiată dieta aglutenică [20].

Polipii esofagieni reprezintă mase de țesut care proiemină în lumenul esofagului. De obicei, polipii esofagieni sunt formațiuni benigne, dar în unele cazuri este posibilă malignizarea lor [21]. Tratamentul endoscopic/chirurgical al polipilor esofagieni este indicat atunci când aceștia produc simptome sau prezintă risc de malignizare. Din punct de vedere al tipului de țesut se deosebesc următoarele tipuri de polipi esofagieni:

- Leiomiom – tumoare benignă a țesutului muscular neted. Malignizarea este rară (0,1%). Aspectul endoscopic: formă rotunjită, netezi, de culoare roz, acoperiți de mucoasa esofagiană. De obicei, sunt asimptomatici, poate fi prezentă disfagia, durerea retrosternală.

- Papilome cu celule scuamoase – polipi multipli, localizați mai frecvent în treimea inferioară a esofagului, mai ales la bărbați. Malignizarea este rară, nu se consideră stare precanceroasă. Simptome posibile: disfagie.

- Polipi fibrovasculari ai esofagului – reprezintă mase de țesut conjunctiv, adipos, vase incluse într-o teacă de celule epiteliale. Se depistează foarte rar. Au forma alungită, suspendați pe picior, creștere din treimea superioară a esofagului. Pot atinge dimensiuni mari (până la 50 cm). De obicei, sunt simptomatici (disfagie, durere, simptome respiratorii), mai ales în caz de polipi mari. Majoritatea polipilor nu sunt cancerigeni.

- Granuloamele pot avea localizare esofagiană. Nu se consideră cancerigene.

- Polipii hiperplastici ai esofagului și joncțiunii esofagogastrice reprezintă epiteliu hiperplaziat de tip foveolar (gastric) sau scuamos (esofagian), cu posibila inflamație concomitentă a stromei. Mecanismul principal este răspunsul regenerativ al mucoasei la acțiunea factorilor lezanți. Acești polipi, de obicei, sunt asociați cu BRGE (48%) și EB. A fost arătată asocierea cu ulcere sau eroziuni esofagiene (67%), metaplazia epitelului a fost prezentă la 7%, displazia ușoară – la 3%, de aceea nu se consideră a avea potențial de cancerizare sporit [22].

Profilaxia cancerului de esofag derivă din factorii de risc care trebuie evitați sau minimizați. Se recomandă abținerea de la fumat și consum abuziv de alcool, tratamentul BRGE, EB și al altor

maladii cu risc pentru CSE sau ACE, optimizarea masei corporale [23] și a statutului nutrițional, alimentația echilibrată. În opinia experților de la Institutul Național de Cancer din SUA, „Dietele bogate în crucifere (varză, broccoli, conopidă, germen de Bruxelles), legumele și fructele verzi și galbene sunt asociate cu un risc scăzut de cancer esofagian” [24]. O cantitate suficientă de fibre în alimentație oferă protecție împotriva cancerului esofagian, în special a ACE [25].

Prognosticul ACE și CSE este unul rezervat datorită diagnosticării lor tardive, evoluției asimptomatice în etapele inițiale și adresabilității întârziate. Ameliorarea prognosticului presupune depistarea și tratamentul lor timpuriu, dar și depistarea la timp a leziunilor cu potențial crescut de cancerizare.

Pacienții cu BRGE, mai ales cei cu istoric prelungit, necesită supraveghere pentru depistarea timpurie a EB. Metodele de diagnostic pentru EB sunt endoscopia sigestivă superioară și examenul histologic. Tehnicile endoscopice bazate pe fluorescență și flow-citometria pot ameliora detectarea displaziei și posedă valoare de prognozare a riscului de progresare. Poate fi efectuată ultrasonografia intraluminală a esofagului (dacă a fost depistată displazie de grad înalt). Screeningul endoscopic al pacienților cu EB este necesar pentru o depistare la timp a malignizării.

Asociația Americană de Endoscopie Gastrointestinală propune următoarele principii de supraveghere (ASGE, 2012) [26]:

- După ce a fost depistat EB la bărbați, urmărirea endoscopică este indicată dacă sunt prezente anumite simptome. În lipsa displaziei, endoscopia superioară se va repeta la 3-5 ani.
- Biopsiile se efectuează din 4 cadrane la intervale de 1-2 cm.
- Pentru displazia ușoară, depistată prin biopsie, este indicată ablația mucoasei. Urmărirea endoscopică fiecare 6 luni timp de un an, apoi o dată în an, cu repetarea biopsiei.
- În displazia avansată e recomandată ablația endoscopică. Sunt necesare biopsii repetate.
- Ultrasonografia endoscopică nu este valoroasă. În caz de leziuni vizibile este necesară rezecția endoscopică a mucoasei.
- Urmărirea endoscopică în dispazia avansată – la 3 luni primul an, apoi fiecare 6 luni timp de un an, apoi o dată pe an.

Alte recomandări ASGE:

- Nu există recomandări de screening sau supraveghere pentru achalazie.

- Pacienții cu tylosis trebuie monitorizați de la vârsta de 30 de ani, apoi fiecare 1-3 ani. Riscul înalt de cancer de 40-90% crește cu vârsta și depinde de predispoziție.

- Rata supraviețuirii la pacienții cu experiență de ingestie caustică este variată, deoarece cancerul se dezvoltă la 10-70 de ani după ingestie. Pacienții necesită urmărire după 10-20 de ani de la ingestie, apoi la fiecare 2-3 ani.

Opțiunile de tratament în EB sunt limitate. Managementul pacienților cu displazie avansată este controversat. Recomandările curente stipulează rezecția chirurgicală/endoscopică a mucoasei, deoarece într-o proporție mare este posibilă ACE coexistentă. Se utilizează metode locale de ablație termică sau chimică, terapia fotodinamică prin acces endoscopic.

Concluzii

Dezvoltarea formelor de cancer esofagian (ACE sau CES) este precedată de formele sale de leziuni precanceroase, reprezentate de displazie epitelială (pe fond de EB pentru ACE sau scuamoașă pentru CES). Există factori de risc intrinseci și extrinseci care pot contribui la apariția displaziei și la cancerizare. Depistarea și înlăturarea factorilor de risc, inclusiv tratamentul BRGE, supravegherea adecvată a pacienților constituie principalele forme de profilaxie a cancerului esofagian.

Bibliografie

1. Montgomery E.A. et al. *Oesophageal Cancer*. In: Stewart B.W.; Wild C.P. *World Cancer Report 2014*. World Health Organization, 2014, p. 528–543.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer statistics 2016*. In: CA Cancer J. Clin., 2016, nr. 66(1), p. 7–30.
3. Livstone E.M. *Esophageal Cancer*. <http://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/tumors-of-the-gi-tract/esophageal-cancer>
4. Conteduca V., Sansonno D., Ingravallo G. et al. *Barrett's esophagus and esophageal cancer: an overview*. In: International Journal of Oncology, 2012, nr. 41(2), p. 414–424.
5. Napier K.J., Scheerer M., Misra S. *Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities*. In: World Journal of Gastrointestinal Oncology, 2014, nr. 6(5), p. 112–120.
6. Rutegård M., Lagergren P., Nordinstedt H., Lagergren J. *Oesophageal adenocarcinoma: the new epidemic in men?* In: Maturitas, 2011, nr. 69(3), p. 244–248.
7. Latchford A., Jankowski J.A.Z. *Premalignant Lesions of the Oesophagus: Identification to Management*. Upper Gastrointestinal Surgery. Springer Specialist Surgery Series. Springer, London, 2005, p. 259-269.

8. Pennathur A., Gibson M.K., Jobe B.A., Luketich J.D. *Oesophageal carcinoma*. In: Lancet, 2013, nr. 381(9864), p. 400–412.
9. Loomis D., Guyton K.Z., Grosse Y. et al. *Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages*. In: The Lancet. Oncology, 2016, nr. 17 (7), p. 877–878.
10. Jong P.J., van Blankenstei M., Grady W.M., Kuipers E.J. *Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management*. In: Gut., 2014, nr. 63(1), p. 191–202.
11. Hvid-Jensen F., Pedersen L., Drewes A.M. et al. *Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus*. In: The New England Journal of Medicine, 2011, nr. 365(15), p. 1375–1383.
12. Chen-Shuan Chung, Hsiu-Po Wang. *Screening for Precancerous Lesions of Upper Gastrointestinal Tract: From the Endoscopists' Viewpoint*. In: Gastroenterology Research and Practice, 2013, Article ID 681439, 18 p.
13. Turati F., Tramacere I., La Vecchia C., Negri E. *A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma*. In: Annals of Oncology, 2013, nr. 24 (3), p. 609–617.
14. Lagergren J., Lagergren P. *Recent developments in esophageal adenocarcinoma*. In: A Cancer Journal for Clinicians, 2013, nr. 63 (4), p. 232–248.
15. Scherübl H., Steinberg J., Schwertner C. et al. *'Field cancerization' im oberen Aerodigestivtrakt [Coincidental squamous cell cancers of the esophagus, head, and neck: risk and screening]*. In: HNO, 2008, nr. 56 (6), p. 603–608.
16. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – NIH. *Tylosis with esophageal cancer*. 2013. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3102/tylosis-with-esophageal-cancer>
17. Nyrén O., Adami H.O. *Esophageal Cancer*. In: *Textbook of Cancer Epidemiology*, 2008, vol. 1, Oxford University Press, p. 224.
18. Novacek G. *Plummer-Vinson syndrome*. In: Orphanet J. Rare Dis., 2006, nr.1, p. 36.
19. Hardefeldt H.A., Cox M.R., Eslick G.D. *Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis*. In: Epidemiology and Infection, 2014, nr. 142 (6), p. 1119–1137.
20. Han Y., Chen W., Li P., Ye J. *Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis*. In: Medicine (Baltimore), 2015, nr. 94 (38), p. e1612.
21. *What are Esophagus Polyps?* <http://digestion.ygoy.com/2011/06/05/what-are-esophagus-polyps/>
22. Abraham S.C., Singh V.K., Yardley J.H., Wu T.T. *Hyperplastic polyps of the esophagus and esophagogastric junction: histologic and clinicopathologic findings*. In: Am. J. Surg. Pathol., 2001; nr. 25(9), p. 1180–1187.
23. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. *Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group*. In: The New England Journal of Medicine, 2016, nr. 375 (8), p. 794–798.
24. NCI. *Diet and oral, pharyngeal, and esophageal cancer*. In: Nutr. Cancer, 2002, nr. 44 (2), p. 104–126.
25. Coleman H.G., Murray L.J., Hicks B. et al. *Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis*. In: Nutrition Reviews, 2013, nr. 71 (7), p. 474–482.
26. ASGE Standards of Practice Committee, Evans J.A., Early D.S. et al. *The role of endoscopy in Barrett's esophagus and other premalignant conditions of the esophagus*. In: Gastrointest. Endosc., 2012; nr. 76, p. 1087–1094.

Inna Vengher,

dr. med., conferențiar cercetător,
Laboratorul de gastroenterologie
al USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 069053013,
e-mail: inna.vengher@gmail.com

CZU: 616.36–002

ГЕПАТИТ ДЕЛЬТА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Гюльнара АГАЕВА¹, Алигусейн ГИДАЯТОВ²,¹Отделение по лечению заболеваний печени,
частная клиника Гранд Госпиталь,²Кафедра внутренних болезней

Педиатрического факультета,

Азербайджанский Медицинский Университет

Summary

Hepatitis Delta: the contemporary issues of the problem

Hepatitis Delta is the most severe form of viral hepatitis in humans. The hepatitis Delta virus (HDV) is a defective RNA virus, which requires the hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) for complete replication and transmission. Several studies have shown that chronic HDV infection leads to more severe liver diseases than chronic HBV mono-infection, with an accelerated course of fibrosis progression, possibility of a slightly increased risk of hepatocellular carcinoma development and early decompensation in the setting of established cirrhosis.

Only interferon-alfa treatment has been shown to exert some antiviral activity against HDV and has been linked to improve the clinical long-term outcome. Data on the use of PEGylated interferon (PEG-IFN) confirm earlier findings, leading to prolonged virological off-treatment responses in about one quarter of patients, but long-term HDV RNA relapses may occur. HBsAg clearance should be the preferred endpoint of interferon-based therapies of HDV. Alternative treatment options including HBV entry inhibitors and prenylation inhibitors are currently in early clinical development.

Keywords: *hepatitis delta virus, HDV infection, HDV treatment*

Гепатит Дельта – одна из наиболее тяжелых форм вирусных гепатитов человека. В 1977 г. группа итальянских исследователей, изучая ткань печени больных хроническим гепатитом В, методом иммунофлуоресценции, обнаружили в ядрах гепатоцитов новый белок, который был назван „Дельта-антигеном” [1]. Впоследствии было установлено, что этот белок является структурным компонентом нового вируса, получившего название „вирус гепатита D” (HDV). HDV не похож ни на один из вирусов животных и сочетает в себе признаки вироидов и сателлитных вирусов растений, поэтому отнесен в отдельную таксонометрическую группу: *Дельта-вирусы*.

Вирус гепатита Дельта – это дефектный вирус, для размножения и распространения которого требуется поверхностный антиген (HBsAg) вируса гепатита В (HBV), в то время как степень его вспомогательной функции до конца не исследована [17]. Следовательно, HDV обнаруживается только у HBsAg-позитивных больных или как острая коинфекция, или как суперинфекция у больных с хроническим гепатитом В [12].

Некоторые исследования показали, что хроническая HDV инфекция прогрессирует в более тяжелое заболевание печени, чем хроническая HBV моноинфекция, с ускоренным ходом прогрессирования фиброза, возможно несколько повышенным риском гепатоцеллюлярной карциномы и ранней декомпенсации на фоне уже развившегося цирроза печени [2].

Одновременное наличие HBV и HDV инфекций проявляется более тяжелым заболеванием, чем инфицирование только HBV у шимпанзе. Была предложена простая в применении клиническая оценка для прогнозирования вероятности возникновения клинического ухудшения у пациентов с HDV – «baseline-event anticipation (BEA)» [3]. Только лечение интерферонами показало некоторую противовирусную активность против HDV [4] и несколько улучшало долгосрочный результат лечения [5]. Данные по использованию пегилированных интерферонов (PEG-IFN) подтверждают ранее сделанные выводы о длительных вирусологических ответах у четверти больных, но при этом могут наблюдаться и рецидивы HDV RNA [5]. Таким образом, исчезновение HBsAg должно быть предпочтительным знаком для прекращения интерферон-терапии HDV.

HDV обладает уникальной способностью использовать РНК-зависимые РНК-полимеразы человека для транскрипции собственной РНК без образования промежуточных форм ДНК. Сначала на основе геномной РНК (служит как матрица) синтезируются многомерные линейные молекулы антигеномной полярности, которые подвергаются саморасщеплению с помощью ферментов организма хозяина с образованием мономерных антигеномных РНК. Последние служат матрицей для синтеза новых геномных РНК, которые участвуют в образовании информационных РНК [19].

Важную роль в механизме репликации и сборки вируса придают посттрансляционной

модификации антигенов HDV: пренилированию, ацетилированию, фосфорилированию и метилированию. Пренилирование цистеинового остатка на С-конце молекулы HDV-L-антигена придает ему липофильные свойства и обеспечивает устойчивую связь РНК вируса и нуклеокапсида с поверхностной оболочкой вируса, что служит ключевым условием сборки и секреции вируса. Фосфорилирование серинового остатка в позиции 177 HDV-S-антигена обеспечивает стабильную репликацию вируса, главным образом синтез антигеномной РНК.

По разным данным, до 5% инфицированных HBV имеют маркеры HDV и, таким образом, считается, что в мире около 15-20 млн. больных хроническим гепатитом D [7]. Выделяют три основных эпидемиологических варианта и соответствующих им ареалов распространения Дельта-инфекции:

- *Эндемический* (основной механизм заражения – парентеральный, половой): Средиземноморский регион, Ближний Восток, Север Африки, Молдова, Румыния, Россия;
- *Эпидемический* (основной механизм заражения – парентеральный): Северная часть Южной Америки (Колумбия, Перу, Венесуэла, Эквадор);
- *В группах риска* (основной путь заражения – инъекционная наркомания): США, Северная Европа, Россия.

Несмотря на то, что для развития HDV-инфекции необходимо присутствие HBsAg, ареалы распространения HDV не повторяют в точности распространения HBV. Частота инфицирования HDV в общей популяции относительно невысока (1,4-8,0%), при этом значительно выше в группах риска: у инъекционных наркоманов (20-53 %), больных гемофилией и пациентов отделений гемодиализа (48-80%).

Выделяют регионы с низкой (0-5%), умеренной (6-20%), высокой (21-59%) и очень высокой (свыше 60%) частотой обнаружения маркеров HDV у лиц, инфицированных HBV.

В США и странах Западной Европы за последние 25 лет отмечено значительное уменьшение частоты инфицированности населения HDV, что связано с активной программой вакцинации против HBV, мероприятиями по профилактике HIV-инфекции. Однако значительная миграция населения из эндемичных и неблагополучных по HDV-инфекции регионов способствует сохранению существенного уровня носительства HDV в популяции, осо-

бенно среди некоренного населения. Так, исследования в Германии и Великобритании показали, что частота обнаружения маркеров HDV-инфекции у лиц, имеющих HBsAg в крови, остается достаточно высокой (8,5% и 11,3%) и обусловлена прежде всего численностью переселенцев из эндемичных регионов мира.

HDV не является редким заболеванием. Будучи связанным с HBV, HDV распространяется теми же путями, как и HBV, в основном парентеральным путем [7]. Он высоко эндемичен для стран Средиземноморья, Средней Азии, Центральной Африки и северной части Южной Америки [12]. По всему миру более 350 миллионов человек инфицированы вирусом гепатита D и 15-20 миллионов из них являются HDV-позитивными [12]. HDV является эндемичным и для стран южной части Европы. Несколько исследований, проведенных в 1980-1990-х годах, показали наличие анти-HDV у более чем 20% среди HBsAg-позитивных больных. Как результат внедрения вакцинационной программы против гепатита В, в 1990-х годах случаи инфицирования HDV в северной части Европы значительно снизились [18]. При этом исследование в Германии показало, что если частота обнаружения HDV-инфекции с 1992 по 1997 г. снизилась с 18,6% до 6,8%, то в течение последних 10 лет наблюдения (1999-2006 г.) остается стабильно высокой (в пределах 8-14%).

Аналогичная ситуация отмечается в Италии, которая ранее была одним из эндемичных по гепатиту D регионов в Европе. На протяжении последних 5 лет заболеваемость гепатитом D сохраняется на одном уровне: в среднем 1 случай на миллион населения [14]. Поэтому частота обнаружения маркеров HDV среди носителей HBsAg после длительного периода снижения (с 24,6% в 1978-1981 гг. до 8,3% в 1997 г.) в настоящее время сохраняется в Италии на значительном уровне (11% в 2001 г.) [9, 13].

В исследовании, проведенном в клинике им. Е.М.Тареева за период с 1990 по 2004 г., маркеры активной Дельта-инфекции (анти-D-IgM и/или РНК-HDV) были выявлены у 64 (19,5%) из 327 больных с HBs-антигенемией [20].

В Турции отмечено неравномерное распределение заболеваемости гепатитом D (от 4,82% до 27%) в зависимости от региона (см. таблицу) [18].

Частота обнаружения маркеров HDV среди «носителей» HBsAg в Турции

Регион	n	HDV, n (%)
Запад Турции	3901	188 (4,82)
Центральная Турция	166	20 (12,1)
Восток Турции	357	84 (23,5)
Юго-восток Турции	288	78 (27,1)

В ряде стран отмечается очень высокий уровень инфицированности HDV (Пакистан, Монголия, Вьетнам, Таджикистан, Тунис, Мавритания, Индия) [14]. В исследовании, проведенном в Пакистане в двух крупных гепатологических центрах, маркеры HDV-инфекции обнаружены у 58,6% (212 из HDV 366) пациентов с HBsAg.

Основные механизмы и пути заражения HDV аналогичны таковым при HBV-инфекции: преимущественно – парентеральный (переливания крови, оперативные вмешательства, инъекционная наркомания и другие), реже – половой и перинатальный (от инфицированной матери к ребенку). Контагиозная активность HDV значительно ниже по сравнению с HBV, поэтому половой, перинатальный и бытовой пути передачи не столь очевидны. Изучение эпидемиологического анамнеза у больных хроническим гепатитом Дельта (n=64), наблюдавшихся в клинике имени Е.М. Тареева, показало, что среди факторов риска инфицирования преобладали гемотрансфузии и инъекционная наркомания.

В исследовании, проведенном в Лондоне у больных, инфицированных HDV (n=82), наиболее часто отмечался перинатальный путь заражения (50% случаев) и реже – инфицирование при внутривенном использовании наркотиков (24% случаев), половых контактах (6% случаев), переливании крови и оперативных вмешательствах (2,5% случаев). У 14 (17%) больных установить путь заражения не удалось [6].

В исследовании, проведенном на Тайване в группах риска, маркеры HDV были выявлены у 5% проституток, у 14% инъекционных наркоманов и 16% лиц, занимающихся мужской проституцией [4].

Зависимость патогенных свойств HDV от экспрессии HBsAg позволяет считать вакцину

против гепатита В также средством профилактики коинфекции HBV/HDV, тогда как специфической профилактики суперинфекции HDV не существует.

Выделяют два механизма заражения HDV, которые существенно отличаются по течению и исходам: *коинфекция* и *суперинфекция*.

При коинфекции оба вируса (HDV и HBV) попадают в организм одновременно, при этом характерны, как правило, две волны активности гепатита (возможно, с желтушным компонентом): первая обусловлена HBV, вторая (через 2-4 нед.) обусловлена HDV. Инкубационный период при коинфекции составляет в среднем от 3 до 7 недель.

При коинфекции в подавляющем большинстве случаев (95%) заболевание имеет циклическое, со спонтанным выздоровлением, течение и элиминацией как маркеров HBV (HBsAg, ДНК HBV), так и HDV (анти-D-IgM, РНК HDV), которое обычно неотличимо от острого гепатита В (в ряде случаев описаны две волны обострения заболевания или желтухи). В 2-5% случаев возможно развитие хронического гепатита D, в менее 5% случаев – фатальной печеночной недостаточности.

Другими странами с высокой распространенностью HDV является Монголия, где одна треть больных с хроническими гепатитами выпадает на долю HDV [2], некоторые республики Центральной Азии, Пакистан [3], северо-западные штаты Бразилии [4], определенные районы Африки [4] и некоторые полинезийские острова [5].

Следует отметить, что показатели распространенности HBV и HDV не связаны между собой – например, HDV-инфекция считается довольно редкой для материковой части Китая, несмотря на высокую частоту распространения гепатита В. Однако, недавнее крупномасштабное исследование в Гуанджоу показало распространенность HDV в 6,5% случаях, что указывает на более высокую степень, чем думали ранее [6]. В этом исследовании также было выявлено, что коинфекция HBV и HDV очень часто ассоциируется с терминальными стадиями заболевания печени. В Тайване, стране с хорошо поставленной национальной программой вакцинации от гепатита В, эпидемиология HDV за последние 20 лет значительно изменилась в группах лиц с особым риском, таких как HIV- позитивных больных, которые являлись основным резервуаром для HDV-инфекции [6].

Одной из проблем является то, что многие HBsAg-позитивные больные не проверяются на HDV. В исследовании, проведенном в Греции, даже предполагается, что у одной трети больных с наличием гепатита В за последние 10 лет HDV не исследовалось и лишь в настоящее время выявлены антитела к гепатиту Дельта [8].

Аналогично, в четырех госпиталях Лондона, где лежали больные с тяжелыми последствиями HDV и принадлежали к разнообразной этнической принадлежности, частота проверки на HDV была очень низкой [9].

Информация о патогенезе HDV-инфекции ограничена. Клинические наблюдения предоставили примеры, в основном, иммуноопосредованного процесса при HDV-инфекции [15]. Однако, иногда наблюдаются закономерности, свидетельствующие о цитопатическом действии вируса. Типичным примером этого были вспышки тяжелого гепатита в северной части Южной Америки [16].

Большинство случаев фульминантных гепатитов были индуцированы третьим генотипом HDV. При этом гепатите печеночная гистология не отличается от аналогичных гепатитов В и С, ассоциирующихся с некровоспалительными повреждениями. Важно, что HDV уровень виремии напрямую не связан со стадией повреждения печени при первом генотипе HDV [18], в то время как при третьем генотипе HDV у больных с циррозом наблюдается высокая вирусная нагрузка [18].

HDV очень часто подавляет размножение HBV [13]. 70-90% больных HDV являются HBeAg-негативными с низкой вирусной нагрузкой HBV РНК. Вирусное доминирование может со временем меняться [12] и около половины больных с гепатитом Дельта показали значительную репликацию HBV в одном из исследований [19].

HDV также играет непосредственную роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [4]. Однако, до какой степени HDV-инфекция связана с повышенным риском ГЦК, это вопрос остается спорным. Даже если рак печени может быть обнаружен более часто у пациентов с HDV, это может быть объяснено более ранним развитием цирроза печени и не обязательно может быть следствием прямого онкогенного воздействия HDV.

HDV также может играть роль в развитии аутоиммунных заболеваний. HDV был опреде-

лен в тканях слюнных желез пациентов с синдромом Шегрена при отсутствии HBsAg [14]. Эти результаты должны быть подтверждены другими исследованиями, и было бы также интересно изучить, может ли HDV вызвать аналогичную патологию у других тканей.

Несколько ранних исследований показали, что хроническая HDV-инфекция приводит к более тяжелым заболеваниям печени по сравнению с хронической HBV-моноинфекцией, ускоренным курсом развития фиброза и ранней декомпенсацией при наличии цирроза [7]. Была предложена простая в применении клиническая оценка – *оценка базового состояния* (BEA) – для прогнозирования риска развития заболеваемости и смертности, связанных с печенью [17]. Факторы, связанные с неблагоприятными отдаленными результатами, включают возраст свыше 40 лет, мужской пол, низкий уровень тромбоцитов, высокий уровень билирубина и INR и юго-восточное средиземноморское происхождение.

Рекомендуется, чтобы каждый HBsAg-позитивный индивидуум хотя бы один раз был тестирован на наличие HDV-антител. В настоящее время нет доказательств того, что прямое тестирование на HDV РНК в отсутствие анти-HDV имеет какое-либо применение. Кроме того, после выздоровления от HDV через длительный промежуток времени анти-HDV-антитела могут исчезнуть из крови. Количественная оценка HDV РНК очень важна в клинической практике, если назначено противовирусное лечение. Правила прекращения противовирусного лечения в зависимости от уровня снижения вирусной нагрузки находятся на стадии разработки.

Международное исследование по оценке качества с участием 28 лабораторий во всем мире показало очень высокую разнородность характеристик анализа [9]. Менее половины лабораторий дали количественные результаты всех РНК HDV-позитивных образцов и выданные ими количественные значения значительно отличались между лабораториями. В период 1980-1990-х годов диагноз активного Дельта-гепатита зависел от теста на анти-HDV IgM. Этот тест может быть полезным и сейчас у больных с негативным результатом ПЦР HDV РНК, но имеются доказательства печеночной патологии, которую нельзя объяснить другими причинами. В связи с изменчивостью HDV генома и отсутствием стандартов HDV

РНК тестов, результат HDV РНК может быть ложно-негативным или ниже уровня детекции аппарата в случаях с колеблющимся уровнем вирусной нагрузки. В таких случаях, проверка на HDV РНК должно проводиться повторно и также может быть выполнен тест на анти-HDV IgM.

Количественный тест на уровень HBsAg коррелирует с уровнем HDV РНК у больных с HDV инфекцией [5]. Высокий уровень HBsAg может также указывать на более высокую гистологическую активность (16). Мониторинг количественного HBsAg должен проводиться у всех пациентов, находящихся на длительной противовирусной интерферонотерапии, длительность которой определяется индивидуально, когда исчезает HBsAg [18].

Несколько нуклеозидных и нуклеотидных аналогов, применяемых в лечении гепатита В, показали полное отсутствие эффективности против HDV-инфекции. *Фамцикловир*, применяемый в 1990-ые годы в лечении гепатита В [12], не показал значительной противовирусной активности против гепатита Дельта в исследованиях, проведенных в Турции [16]. Аналогично, *Ламивудин* оказался неэффективным в исследованиях по гепатиту Дельта [14]. Ни один из пациентов, получавших *Адефовир* в качестве монотерапии в течение 12 месяцев, не достиг негативного результата HDV РНК в исследованиях HiDIT-1 [6]. *Интерферон-альфа* использовался в лечении гепатита Дельта с середины 1980-х годов [15]. С того периода многие исследования изучали различную продолжительность и дозы Интерферона-альфа у больных с гепатитом Дельта.

Итальянское исследование сообщило о долгосрочном положительном результате у больных с гепатитом Дельта, получавших высокие дозы Интерферона-альфа [7]. Эти результаты были подтверждены ретроспективным одноцентровым исследованием, показывающим, что противовирусная терапия на основе интерферона была независимым фактором, связанным с более низкой частотой развития печеночных осложнений у больных с гепатитом Дельта [9]. В некоторых исследованиях использовались длительные схемы лечения интерфероном, и, по-видимому, два года лечения являются более эффективными с точки зрения исчезновения РНК HDV [4]. Однако, только меньшинство людей может терпеть высокие дозы длительного лечения

интерфероном, и варианты лечения очень ограничены для большинства [15].

Пегинтерферон-альфа для лечения гепатита Дельта был использован в небольших исследованиях с невысоким вирусологическим ответом около 20% после проведенного лечения [12]. Результаты Международного исследования по гепатиту Дельта (HiDIT) были опубликованы в 2011 г. [13]. 90 пациентов (42 из Германии, 39 из Турции и 9 из Греции) с хроническим HDV и компенсированными изменениями в печени были рандомизированы по группам: получавшие 180 мкг *ПЭГ-ИФН-альфа* плюс 10 мг *Адефовира* (группа А, n=31), 180 мкг *ПЭГ-ИФН-альфа* плюс плацебо (группа В, n=29) и группа получавшая только *Адефовир* (группа С, n=30) в течение 48 недель. HBV ДНК и HDV РНК определялись методом ПЦР. 10 больных не завершили лечение до 48 недель ввиду прогрессирования болезни (n=6) или из-за побочных эффектов интерферона (n=4). Обе группы, где применялся *ПЭГ-ИФН*, показали значительное снижение уровня HDV РНК по сравнению с группой, получавшей только *Адефовир*. HDV РНК был негативным на 24 неделе после окончания лечения в 28% случаев, но ни у одного из больных в группе, получавших один *Адефовир*.

В целом исследование HiDIT-1 показало, что:

- *ПЭГ-ИФН* оказывает значительную противовирусную эффективность против HDV у более 40% больных с примерно одной четвертой частью больных с негативным HDV после 48 недель лечения;
- *Адефовир* в отношении снижения уровня HDV имеет низкую эффективность;
- комбинация *ПЭГ-ИФН* и *Адефовира* не имеет преимуществ в отношении снижения HDV и HDV;
- комбинированная терапия *ПЭГ-ИФН* с *Адефовиром* была более эффективной в отношении снижения уровня HBsAg у больных с HBV, чем монотерапия *Адефовиром* [13].

Лечение было безопасным и эффективным у больных с компенсированным циррозом печени [3], однако лечение не рекомендуется у больных с более серьезными поражениями печени, такими, как декомпенсация [6]. В целом, результаты исследования HiDIT-1 во многом соответствовали другим последующим исследованиям пациентов, лечившихся в Пакистане (ABBAS 2014), Турции [6], в США [7]. *ПЭГ-ИФН*

индуцирует подавление РНК HDV примерно у четверти пациентов, которое может продолжаться в течение некоторого времени после окончания терапии. Тем не менее, долгосрочное последующее исследование HIDIT-1 показало, что поздние рецидивы РНК HDV могут встречаться у более чем половины пациентов с ответом на 24 неделе после лечения, даже несмотря на то, что они не были связаны с развитием клинических печеночных ухудшений [7]. Таким образом, требуется регулярное длительное наблюдение для всех пациентов, получавших интерферон, независимо от вирусологического ответа на терапию.

Небольшое исследование, включившее 32 больных, изучило вопрос о том, насколько полиморфизм интерферона лямбда 3 (также известного как *интерлейкин 28В*) связан с ответом на интерферонотерапию HDV [Yilmaz, 2014]. Следует отметить, что интерферон лямбда 3 не влиял на результаты лечения, так как устойчивый ответ 27%, 27% и 50% наблюдался у больных с CC, CT и TT генотипами соответственно.

Продолжаются дополнительные испытания, исследующие эффективность *ПЕГ-ИФН альфа-2а* в комбинации с *Тенофовиром* в лечении HDV. Первые результаты исследования HIDIT-2, представленные в 2013 г., показали, что у свыше 47% больных на лечении *ПЕГ-ИФН альфа-2а* показали после 96-й недели HDV РНК негативным, не зависимо от сочетания Тенофовира или плацебо [Wedemeyer, 2014]. В отличие от комбинации с *Адефовиром*, *ПЕГ-ИФН альфа-2а* плюс Тенофовир не имел преимуществ в вопросе снижения количества HBsAg по истечении одного года. Однако, рецидивы возникали и после такой длительной терапии и, таким образом, длительная терапия не обязательно предотвращает повторное появление HDV и, следовательно, рассчитана не на всех пациентов, если не наблюдается выраженного снижения титра HBsAg, хотя в небольшом турецком исследовании было зарегистрировано довольно высокое количество ответов, близкое к 50% после двух лет лечения [11]. Исследование продленного курса противовирусной терапии свыше 5 лет у 13 пациентов также показало низкий уровень вирусологического ответа, несмотря на длительное лечение [Heller, 2014]. Эти выводы свидетельствуют о том, что терапия в течение одного года не является эффективной, хотя у

отдельных больных может быть успешной.

В будущих исследованиях необходимо определить возможно ли с помощью кинетики HBsAg определить, каким пациентам следует назначить длительное лечение. Моделированные данные, показавшие, что HBsAg-продуктивные инфекционные клетки являются основным источником производства HDV [6], подтверждают концепцию о том, что индивидуальные схемы лечения, основанные на уровне HBsAg в ходе лечения *ПЕГ-ИФН альфа*, являются разумным подходом к терапии. Это положение подтверждает недавнее исследование, в котором сравнивались больные гепатитом Дельта, которые утратили HBsAg в ходе интерферонотерпии с больными, которые классифицировались как „частичные ответчики” (HBsAg – позитив, HDV РНК – негатив) или „неответчики”. По снижению титра HBsAg на 6 месяц лечения удалось провести различия между тремя группами [Niro, 2016]. Таким образом, определение количественного значения HBsAg перед и в ходе лечения гепатита Дельта *ПЕГ-ИФН* настоятельно рекомендуется.

Так как лечение *ПЕГ-ИФН-альфа* имеет невысокую эффективность и как интерферонотерапия является причиной выраженных побочных эффектов, правила прекращения лечения будут очень полезными для того, чтобы избежать ненужного воздействия интерферонов. Важно, что уровень HDV РНК на 24 неделе лечения может выявить пациентов, у которых будет наблюдаться отрицательный результат HDV РНК после окончания лечения [16]. А снижение титра HDV РНК меньше, чем на один логарифм, связанный с отсутствием снижения титра HBsAg, выявляет неответчиков с прогностической частотой 83%.

В настоящее время проводятся клинические исследования альтернативных схем лечения гепатита Дельта [Wranke, 2016]. Среди них многообещающие результаты у ингибиторов пренилирования [3]. Репликация вируса гепатита Дельта зависит от стадии пренилирования, а ингибиторы пренилирования уже разработаны для лечения злокачественных опухолей. Первые исследования, основанные на доказательной медицине, исследовавшие безопасность и эффективность ингибитора пренилирования *Лонафарниба* у больных с гепатитом Дельта, были инициированы и действительно показали противовирусную эффективность против HDV [7]. *Лонафарниб*

показал дозо-зависимую редукцию титра HDV РНК свыше двух логарифмов в МЕ/мл после 28 дней лечения. Важно, что снижение титра вируса было связано с концентрацией Лонафарниба в плазме крови. В то время, как не было доказательств развития вирусной устойчивости, более высокие дозы Лонафарниба вызывают тошноту и диарею у большинства больных. В дальнейших исследованиях по действию Лонафарниба для больных с гепатитом Дельта также изучалось использование *Ритонавира*.

Также в настоящее время проводятся исследования *Мирклудекса* в фазе 1 и фазе 2а со здоровыми добровольцами и больными гепатитом В. Монотерапия *Мирклудексом* в течение 24 недель в первом исследовании по гепатиту Дельта была связана со снижением HDV РНК у большинства больных [Вогомолов, 2016]. Следует отметить, что у больных, получавших *Мирклудекс-В*, также отмечалось значительное снижение уровня АЛТ, тем самым предполагая, что блокирование инфицированности печеночных клеток может привести к снижению активности гепатита. Дополнительные исследования этого соединения – одного или в комбинации с ПЕГ-ИФН – проводятся в настоящее время.

Наконец, были представлены предварительные данные об определенных полимерах нуклеиновых кислот для лечения пациентов с гепатитом Дельта [15]. Соединение вводится один раз в неделю и способствует значительному снижению титра HBsAg у некоторых, но не у всех больных с гепатитом Дельта в Молдове. Следует отметить, что все пациенты, получавшие лечение (n=12), показали снижение титра HDV РНК после 15 недель лечения монотерапии, в случае если добавлялся ПЕГ-ИФН.

Трансплантация печени остается окончательным вариантом лечения для многих людей с гепатитом Дельта на последней стадии заболевания. Больные с гепатитом Дельта имеют более низкий риск для инфицирования после трансплантации, чем больные только с гепатитом В [13]. Если будет применяться профилактика пассивной иммунизацией антителами против HBs и введением полимеразы HBV, реинфекция HBV/HDV может быть предотвращена у всех людей [14], что приведет к долгосрочному отличному результату после трансплантации. Титр вируса Дельта быстро снижается в течение первых дней после транс-

плантации [14], но HDVAg может продолжать существовать в пересаженной печени в течение нескольких лет [15].

Возможность реактивации латентной HDV инфекции вместе с гепатитом В находит также свое подтверждение экспериментально в модели на мышах с трансплантацией гепатоцитов человека [7]]. Поэтому рекомендуется долгосрочная профилактика против реинфекции гепатита В у пациентов после трансплантации, так как реинфекция может вызвать реактивацию гепатита Дельта, при этом возможность лечения у таких больных очень ограничена. Тем не менее, недавний доклад показал, что профилактика с помощью только нуклеоз (т) идов может быть осуществима, так как только 2 из 34 пациентов имели рецидив HBV/HDV, когда введение иммуноглобулинов HBV было остановлено после трансплантации [10].

Библиография

1. Alfaiate D., Lucifora J., Abeywickrama-Samarakoon N. et al. *HDV RNA replication is associated with HBV repression and interferon stimulated genes induction in super-infected hepatocytes*. In: *Antiviral Res.*, 2016, nr. 136, p. 19-31.
2. Abbas Z., Memon M.S., Mithani H., Jafri W., Hamid S. *Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience*. In: *Antivir. Ther.*, 2014, nr. 19, p. 463-468.
3. Aslan N., Yurdaydin C., Wiegand J. et al. *Cytotoxic CD4 T-cells in viral hepatitis*. In: *J. Viral Hepat.*, 2006, nr. 13, p. 505-514.
4. Bordier B.B., Ohkanda J., Liu P. et al. *In vivo antiviral efficacy of prenylation inhibitors against hepatitis Delta virus*. In: *J. Clin. Invest.*, 2003, nr. 112, p. 407-414.
5. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F. et al. *Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study*. In: *J. Viral Hepat.*, 2011, nr. 18, p. 434-442.
6. Cross T.J., Rizzi P., Horner M. et al. *The increasing prevalence of hepatitis Delta virus (HDV) infection in South London*. In: *J. Med. Virol.*, 2008, nr. 80, p. 277-282.
7. Farci P., Mandas A., Coiana A. et al. *Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a*. In: *N. Engl. J. Med.*, 1994, nr. 330, p. 88-94.
8. Farzi P., Niro G.A. *Clinical features of hepatitis D*. In: *Semin. Liver Dis.*, 2012, nr. 32, p. 228-236.
9. Gaerta G.B., Stroffolini T., Chiaramonte M. et al. *Chronic hepatitis D: a vanishing Disease? An Italian multicenter study*. In: *Hepatology*, 2000, nr. 32 (4Pt1), p. 824-827.
10. Hadziyannis S.Y. *Review: hepatitis Delta*. In: *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, nr. 12, p. 289-298.
11. Heller T., Rotman Y., Koh C. et al. *Long-term Therapy of chronic Delta hepatitis with peginterferon alfa*. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, nr. 40, p. 93-104.

12. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harisson P.M. *Hepatitis Delta virus*. In: Lancet, 2011, nr. 378, p. 73-85.
13. Rizzetto M. *Hepatitis D: thirty years after*. In: J. Hepatol., 2009, nr. 50, p. 1043-1050.
14. Taylor Y.J. *Virology of hepatitis D virus*. In: Sem. Liver. Dis., 2012, nr. 32, p. 195-200.
15. Rizzetto M., Canese M.G., Aricm S. et al. *Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (Delta/anti-Delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers*. In: Gut, 1977, nr. 18 (12), p. 997-1003.
16. Yurdaydin C. *Delta hepatitis*. BCVH, Viral Hepatitis. Ed. Buti M., Esteban R., 2008, 411 p.
17. Rizzetto M. *Hepatitis D: the comeback?* In: Liver International, 2009, nr. 29, p. 140-142.
18. Degertekin H., Yalsin K., Yakut M., Yurdaydin C. *Seropositivity for Delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis*. In: Liver. Int., 2008, nr. 28 (4), p. 494-498.
19. Абдурахманов Д.Т. *Хронический гепатит В и D*. Москва, 2010, с. 245-246.
20. Абдурахманов Д.Т., Лопаткина Т.Н., Крель П.Е., Одинцов А.В. *Хронический гепатит Дельта: клиничко-морфологическая характеристика, течение и исходы*. В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2004, № 4, с. 14-17.

Гюльнара Шамильевна Агаева,

PhD, заведующая отделением по лечению заболеваний печени, частная клиника *Гранд Госпиталь*,
Президент Ассоциации Гастроэнтерологов и Гепатологов Азербайджана,
моб. тел: +99450-3225812,
e-mail: gulia8587@rambler.ru

CZU: 616.36-004:615.281.8

EFICACITATEA TERAPEUTICĂ

A PREPARATELOR ANTIVIRALE CU ACȚIUNE
DIRECTĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ
PRIN VIRUS HEPATITIC C

Mariana AVRICENCO¹, Irina RUSU², Lilia BABA¹,

¹Spitalul Clinic Republican
de Boli Infecțioase, Toma Ciorbă,

²Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie
Medicală, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

The efficacy of direct antiviral therapy in HCV cirrhotic patients

The study involved 65 patients with HCV genotype 1b Child Pugh A and B cirrhosis treated with Ledipasvir / Daclatasvir + Sofosbuvir with/without Ribavirin for

12 weeks in Clinical Hospital for Infectious Diseases "Toma Ciorba". We studied the evolution of clinical and haematological, biochemical parameters and also of the viral load. The most common adverse effect of antiviral therapy with ribavirin in the treatment of HCV infection is anemia. The efficacy of DAA therapy in compensated cirrhosis was not influenced by the dose reduction or discontinuation of ribavirin. After the completion of antiviral therapy 64 (98,4%) patients presented undetectable viral load, 1 patient died, was diagnosed with hepatocarcinoma. The results obtained showed the efficacy of this treatment.

Keywords: cirrhosis, direct antiviral agents, Ribavirin

Резюме

Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-циррозом печени

В исследовании участвовали 65 пациентов с циррозом печени HCV-этиологии, с генотипом 1b, классы А и В по классификации Чайлд-Пью. Пациенты принимали лечение препаратами прямого противовирусного действия по одной из схем: Ledipasvir / Daclatasvir + Sofosbuvir с/без Рибавирина в течение 12 недель в Клинической больнице инфекционных заболеваний «Томы Чорба». Мы изучили эволюцию клинических, гематологических и биохимических параметров, а также вирусную нагрузку. Наиболее распространенным побочным эффектом противовирусной терапии с Рибавирином в лечении инфекции HCV является анемия. Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия при компенсированном циррозе не зависит от снижения дозы или отмены Рибавирина. После завершения противовирусной терапии, 64 пациента (98,4%) представили отрицательную вирусную нагрузку, 1 пациент умер (диагностирована гепатокарцинома). Полученные результаты исследований указывают на эффективность лечения препаратами прямого противовирусного действия.

Ключевые слова: цирроз, препараты прямого противовирусного действия, Рибавирин

Introducere

Tratamentul infecției cu virus hepatitic C (VHC) reprezintă o problemă de sănătate publică, având în vedere prevalența globală a infecției și masa mare a populației infectate (71.000.000 persoane). Numărul persoanelor nou-infectate este de 1,75 milioane/an (OMS, 2017). În țările din Europa de Vest, aproximativ 5 milioane de oameni sunt infectați cu VHC, 40% din ei fiind în stadiul

de ciroză hepatică (CH) și 30% fiind candidați la transplant hepatic (OMS, 2016).

Conform datelor statistice oficiale, în Republica Moldova se constată o morbiditate înaltă prin infecția cu VHC și o creștere continuă a numărului cazurilor de hepatită cronică (HC) și CH. La sfârșitul anului 2016, în Moldova au fost înregistrate 15 400 persoane infectate cu VHC. Prevalența HC cu VHC în perioada 2005-2014 a fost în creștere de la 106,4 (2005) până la 364,4 (2014) cazuri/100 000 populație. De asemenea, se remarcă o creștere a prevalenței CH cu VHC de la 21,4 (2005) la 52,8 (2014) cazuri /100 000 locuitori.

După infectarea cu VHC, rata de cronicizare este de 55-85% (OMS, 2017), iar rata de dezvoltare a cirozei după 20 de ani de la infecție este de 15-30% în cazul persoanelor infectate după vârsta de 40 de ani. Evoluția maladiei nu este liniară, progresarea fibrozei este accelerată după vârsta de 50 de ani, indiferent de durata infecției [7]. Pacienții cu CH cu VHC prezintă un risc anual de decompensare de 3-5%, un risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular cuprins între 1,4 și 6,9% și un risc de mortalitate de 2%/an [3].

Din cauza eficacității joase și efectelor secundare extinse ale terapiei antivirale standardizate de asociere Alfa interferon pegilat (IFN) + Ribavirină, a fost necesară dezvoltarea de noi medicamente antivirale.

Posibilitățile terapeutice actuale în eradicarea VHC cu preparate antivirale cu acțiune directă (PAAD) au o eficacitate crescută, cu un RVS de 90-95% și mai mult [2].

Sofosbuvirul (SOF) este un inhibitor pangenotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care are un rol esențial în replicarea virală. SOF este un promedicament nucleotidic metabolizat intracelular, activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului [7].

Daclatasvirul (inhibitor puternic, pangenotopic, al complexului de replicare NS5A), atunci când este utilizat în asociere cu SOF, reprezintă o schemă terapeutică exclusiv orală, care a prezentat rate de vindecare de până la 98-99%, inclusiv la pacienți cu boli hepatice avansate [4]. Asocierea dintre SOF și *Ledipasvir* (LDV), un alt inhibitor al complexului de replicare NS5A, a demonstrat un RVS de 90-95% la pacienții cu genotipul 1 [1, 2, 6].

Combinăția dintre 2 PAAD a prezentat o eficacitate ridicată (RVS 85%) la pacienții cu ciroză hepatică în așteptarea transplantului hepatic. Tratatamentul cu PAAD al bolnavilor cu CH îmbunătățește funcția lor hepatică cu circa 40% [4].

Tratatamentul cu PAAD nu crește riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular (HCC) la pacienții cu VHC, potrivit unui studiu prospectiv prezentat la AASLD în 2016. Totodată, trebuie de reamintit că incidența hepatocarcinomului celular (HCC) detectat (7,4% în primul an), la pacienții cu ciroză hepatică care au realizat RVS după tratament cu PAAD, a fost mai mare, comparativ cu schemele de tratament cu IFN (1,2-1,4%) [7].

Scopul studiului constă în determinarea eficacității terapeutice a PAAD la pacienții cu ciroză hepatică prin VHC.

Material și metode

Au fost examinați 65 de pacienți cu ciroză hepatică prin VHC stadiile Child Pugh A și B, genotip 1b, care au urmat tratament antiviral în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă*. Pacienții au fost tratați cu Sofosbuvir + Ledipasvir/Daclatasvir cu/fără Ribavirină și au fost monitorizați clinic, paraclinic și virusologic pe toată perioada tratamentului.

Rezultate și discuții

Vârsta medie a pacienților a constituit 59,1 ± 3,2 ani, variind în limitele 24–79 ani. Repartiția după sex a fost aproape egală: sex feminin – 32 (49,2%) pacienți, sex masculin – 33 (50,7%). Toți pacienții din studiu au fost cu genotip 1b al infecției cu VHC. După stadializarea Child-Pugh, repartizarea a fost următoarea: Child-Pugh A – 41 (63%) pacienți, B – 21 (32,3%). Gradul de decompensare a fost evaluat în baza datelor clinice, de laborator și a examenului ultrasonor. Astfel, ascita moderată a fost prezentă la 5 (7,6%) pacienți, varice esofagiene gr. I-II – la 23 (35,3%), splenomegalia – la 46 (70,7%), iar splenectomia a fost efectuată la 4 (6,1%) pacienți.

E cunoscut faptul că fibroza hepatică este un marker de prognostic privind evoluția infecției cu VHC. De aceea, a fost evaluat gradul de fibroză al pacienților prin Fibroscan înainte de inițierea tratamentului antiviral. Din *tabelul 1* se constată că stadiul F3 după scara Metavir a fost înregistrat la 14 (21,5%) pacienți, stadiul F4 – la 51 (78,4%), din care 32 (49,2%) aveau un grad avansat de fibroză hepatică.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților după stadiul de fibroză, apreciat prin Fibroscan

Grad de fibroză (valoare)	Nr. pacienți (%)
F3 (9,5–13,9 kPa)	14 (21,5%)
F4 (14–20 kPa)	19 (29,2%)
F4 (>20 kPa)	32 (49,2%)

Din cei 65 de pacienți aflați în tratament, 54 (83%) au fost naivi, iar 11 (16,9%) pacienți au avut o experiență de tratament antiviral în trecut (terapia antivirală standardizată de asociere: Alfa-IFN pegilat + Ribavirină).

Pacienții au inițiat tratament antiviral după diferite scheme cu preparate antivirale cu acțiune directă, prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

Repartizarea pacienților conform schemelor de tratament antiviral

Schema de tratament	Nr. pacienți (%)	Total
Sofosbuvir + Ledipasvir	10 (15,3%)	34
Sofosbuvir + Daclatasvir	24 (36,9%)	
Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirină	15 (23%)	31
Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirină	16 (24,6%)	

Parametrii hematologici analizați au fost: numărul de leucocite, valorile hemoglobinei serice și ale trombocitelor. A fost studiată dinamica acestora pe parcursul tratamentului.

Înainte de inițierea tratamentului antiviral, leucopenie moderată (leucocite 200–390x10⁹/l) prezentau 28 (43%) pacienți, dintre care 7 (10,7%) au menținut leucopenia moderată până la sfârșitul terapiei.

La inițierea tratamentului, 15 (23%) pacienți au prezentat anemie moderată, cu valorile hemoglobinei (Hb) între 9,6–10 g/dl, motiv pentru care au urmat tratament cu PAAD fără Ribavirină. După tratament, doar 4 (6,1%) au rămas cu anemie moderată. Pacienții ce au inițiat terapie cu PAAD + Ribavirină au avut valorile Hb mai mari de 12 g/dl.

După 4 săptămâni de tratament, doza de Ribavirină a fost redusă la 7 pacienți (10,7%). Motivul pentru care a fost necesară reducerea dozelor a fost: 5 (7,6%) pacienți au dezvoltat anemie moderată (valorile Hb – 8,2–10 g/dl), iar 2 (3%) acuzau tahicardie, insomnie și astenie. La 6 (9,2%) bolnavi a fost întreruptă terapia cu Ribavirină după o lună de tratament: 1 (1,5%) pacient a prezentat icter (valorile bilirubinei mai mari de 50 mg/dl), 3 au dezvoltat anemie severă (valorile Hb <6 g/dl), 2 (3%)

au manifestat accese de hipertensiune arterială și tulburări de ritm, astenie pronunțată, cefalee.

După a II-a lună de tratament, doza de Ribavirină a fost redusă la 5 (7,6%) pacienți din cauza anemiei moderate. Din totalul de 31 de bolnavi care au inițiat tratament antiviral cu PAAD + Ribavirină, doar 13 (41,9%) au urmat doza completă de Ribavirină până la sfârșitul terapiei.

După finalizarea tratamentului antiviral, valorile hemoglobinei s-au restabilit la toți pacienții cu anemie (din cei care au folosit în schema de tratament și Ribavirină).

Evoluția numărului de trombocite pe parcursul tratamentului este prezentată în tabelul 3. Trombocitopenia moderată la inițierea tratamentului a fost prezentă la 40 (61,5%) pacienți, iar severă – la 10 (15,3%). La finalizarea terapiei antivirale, la 4 (6,1%) bolnavi s-a menținut trombocitopenia severă, la 22 (33,8%) – moderată, iar 39 (60%) aveau valori normale ale trombocitelor.

Tabelul 3

Evoluția numărului de trombocite

Valoarea trombocitelor	Nr. pacienți (%) la inițierea tratamentului	Nr. pacienți (%) la sfârșitul tratamentului
46–65 x10 ⁹ /l	10 (15,3%)	4 (6,1%)
66–99 x10 ⁹ /l	22 (33,8%)	10 (15,3%)
100–125 x10 ⁹ /l	18 (27,6%)	12 (18,4%)
> 125 x10 ⁹ /l	15 (23%)	39 (60%)

Analizând parametrii biochimici la pacienții aflați în tratament, s-a constatat o ameliorare a sindromului de citoliză hepatică (tabelul 4). La sfârșitul terapiei antivirale, 60 (92,3%) pacienți au avut valori normale ale transaminazelor.

Tabelul 4

Evaluarea sindromului de citoliză înainte și după tratament

Valorile ALT, AST	Nr. pacienți (%) la inițierea tratamentului	Nr. pacienți (%) la sfârșitul tratamentului
N (0–46 U/L)	4 (6,1%)	60 (92,3%)
< 2N	21 (32,3%)	5 (7,6)
> 2N	40 (61,5%)	0

Răspuns virusologic rapid (PCR ARN cantitativ la patru săptămâni de tratament – negativ) a fost obținut la 57 (87,6%) pacienți. Răspuns virusologic susținut a fost obținut la 64 (98,4%) bolnavi; 1 pacient a decedat după finalizarea terapiei, fiind diagnosticat cu hepatocarcinom.

În ciuda manifestării efectelor adverse specifice, în mare parte datorate Ribavirinei, tratamentul a fost în general bine tolerat și nu s-au înregistrat întreruperi ale terapiei, voluntare sau legate de manifestările adverse.

Concluzii

1. Toți pacienții cu infecție cu VHC trebuie evaluați pentru aplicarea terapiei antivirale. Luând în considerație evoluția lentă, dar agresivă, a maladiei, decizia de a iniția tratamentul antiviral la pacienții cu ciroză trebuie bine gândită, punând în balanță raportul risc/cost/beneficiu la fiecare pacient.
2. Combinația dintre 2 PAAD a influențat evident evoluția sindromului de hepatocitoliză, profilul transaminazelor îmbunătățindu-se semnificativ la sfârșitul tratamentului la 92,3% pacienți, care au avut valori normale, înregistrându-se răspunsul biochimic.
3. Răspuns virusologic susținut la tratamentul cu PAAD în cirozele cu VHC s-a obținut în 98% din cazuri.
4. Eficacitatea terapiei cu PAAD în cirozele compensate și subcompensate nu este influențată de reducerea dozei sau de întreruperea terapiei cu Ribavirină.

Bibliografie

1. Adhal N., Zeuzem S., Kwo P. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype infection*. In: N. Engl. J. Med., 2014, nr. 370, p. 889-898.
2. Akhtar E., Manne V., Saab S. *Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis*. In: Liver Int., 2014; nr. 35, p. 30-36.
3. Benvegnu L., Gios M. et al. *Natural history of compensated viral cirrhosis a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications*. In: Hepatology, 2004, nr. 53, p. 744-749.
4. Bourliere M., Bronowicki JP., de Ledinghen V. et al. *Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomized, double-blind, phase 2 trial (Sirius)*. In: Lancet Infect. Dis., 2015; nr. 5, p. 397-404.
5. Gane E.J., Hyland R.H., An D. et al. *Sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients, and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience*. In: J. Hepatol., 2014; nr. 60, p. S3-S4.
6. Freeman A.J., Dore G.J., Law M.G. et al. *Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection*. In: Hepatology, 2001; nr. 34, p. 809-816.

7. Mizokami M., Yokosuka O., Takehara T. et al. *Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial*. In: Lancet Infect. Dis., 2015; nr. 15, p. 645-653.

Mariana Avricenco,

medic-infecționist la IMPS

Spitalul Clinic de Boli Infecțioase

Toma Ciorbă,

Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 163,

mob. (+373)69593077,

e-mail: avricencomariana@gmail.com

CZU: 616.36-004:616.149-008.331.1+615.225.2

OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI COMPLEX

AL PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ

Nicolae BODRUG, Doina BARBA, Irina COȘCIUG,

Natalia Antonova, Elena TOFAN,

Suzana CHISTOL, Ion Ivasco,

Departamentul Medicină Internă,

Disciplina Boli ocupaționale,

USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Optimization of the complex treatment in patients with liver cirrhosis

The study was prospective, comparative, randomized and opened. By the simple random selection method, patients with liver cirrhosis with portal hypertension formed 2 groups: the basic group – patients who have administered the basic therapy in association with the preparation Tivortin; the control group – patients who received only the basic therapy. The objectives of the treatment of included in the study patients with cirrhosis and portal hypertension were: normalization of biochemical parameters, optimization of portal hypertension, reduction of the risk of decompensation and improvement of the quality of life.

Keywords: liver cirrhosis with portal hypertension, Tivortin, quality of life

Резюме

Оптимизация комплексного лечения пациентов с циррозом печени

Исследование было проспективным, сравнительным, рандомизированным, открытым. Путем простого метода случайного отбора пациенты с циррозом печени с портальной гипертензией составили 2 группы: основная группа – пациенты, которые

принимали базисную терапию, в ассоциации с препаратом Тивортин; контрольная группа – пациенты, получившие только базисную терапию. Целями лечения включенных в исследование пациентов с циррозом печени с портальной гипертензией были: нормализация биохимических параметров, оптимизация портальной гипертензии, снижение риска декомпенсации и улучшение качества жизни.

Ключевые слова: цирроз печени с портальной гипертензией, Тивортин, качество жизни

Introducere

Globalizarea problemelor condiționate de hepatopatii dictează necesitatea de a preciza particularitățile structurale, diagnosticul, reperiile terapeutice și de profilaxie ale maladiilor hepatice [11]. Afecțiunile hepatice, având o incidență și o prevalență majore în lume, reprezintă o mare problemă de sănătate publică. Evoluția afecțiunilor hepatice are loc prin agravarea și persistența leziunilor hepatice, a căror consecință este dezvoltarea hipertensiunii portale (HTP), sindrom care poate spori morbiditatea și mortalitatea [8].

Hipertensiunea portală în ciroza hepatică reprezintă una dintre marile probleme ale patologiei gastroenterologice, de asemenea este o problemă de sănătate publică prin incidența crescută, severitatea complicațiilor și costurile pe care le presupune îngrijirea acestor pacienți [1, 3]. Cirozele hepatice fac parte din bolile aparatului digestiv, care ocupă locul VI (5,5%) în structura incidenței generale în Republica Moldova. Analiza datelor statistice ne demonstrează că incidența prin CH în anul 2014 s-a majorat cu 3,8%, comparativ cu anul 2009. Indicatorii de incidență și prevalență a morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice pe anii 2014-2015 indică o situație alarmantă: 224,0 cazuri la 100 000 locuitori în 2014; 211,8 cazuri la 100 000 locuitori în 2015 și corespunzător prevalența: 2350,7 cazuri în anul 2014 și 2347,1 cazuri în 2015 [3].

Ciroza hepatică (CH) reprezintă stadiul final al majorității hepatopatiilor difuze și se caracterizează prin distrucție celulară cronică, deseori având un debut insidios, evoluție lentă și progresivă. Hipertensiunea portală este o consecință, cu prezența unei arhitectonici anormale, stând la baza complicațiilor clinice ale acestei maladii [1, 6]. De regulă, tratamentul necesar pacienților cu HTP asociată cirozei hepatice este unul complex și realizat multidisciplinar.

Importanța diagnosticului timpuriu și a administrării tratamentului complex bolnavilor cu ciroză hepatică asociată cu HTP, precum și al

modificărilor severe ale hemodinamicii portale, este definitorie, deoarece permite, prin măsuri curative, să fie ameliorate calitatea vieții acestui contingent de bolnavi gravi. În acest context, realizarea unui studiu clinic privind evaluarea răspunsului la tratamentul complex cu asocierea remediei Tivortin – Arginini hydrochloridum este indispensabilă. Managementul diagnosticului și cel curativ adecvat al patologiei hepatice pot îmbunătăți cu certitudine prognosticul și pot spori durata vieții pacienților cirofici și reprezintă una dintre sarcinile majore în hepatologie [13].

În întreaga lume, maladiile hepatice ocupă un loc important printre cauzele pierderii capacității de muncă și ale mortalității. Se majorează numărul de pacienți cu leziuni cronice ale ficatului, răspândite în special la persoanele apte de muncă, ceea ce are un impact social și necesită elaborarea metodelor eficiente noi de tratament.

Actualmente, tratamentul hipertensiunii portale în ciroza hepatică include pe larg preparate medicamentoase ce conțin aminoacizi [14]. Aminoacizii sunt unitățile structurale din care sunt compuse toate tipurile de proteine. În prezent, unii aminoacizi sunt studiați mai profund, datorită acțiunii lor terapeutice, punând baza unei noi ramuri impresionante a medicinei. Aminoacizii sunt materialul de bază pentru sinteza proteinelor specifice țesuturilor, enzimelor, hormonilor peptidici și a altor compuși fiziologic activi. Citrarginina este o combinație din doi aminoacizi naturali – arginina (1 g) și betaina (1 g), sub formă de soluție pentru administrare orală.

Tivortin – Arginini hydrochloridum este aminoacidul care participă la sinteza de proteine și aminoacizi; toate țesuturile utilizează arginina pentru biosinteza intranucleară și citoplasmatică. Acest remediu favorizează menținerea echilibrului de azot, excreția azotului în exces, este un component al unui șir de enzime și hormoni implicați în reglarea reacțiilor imunologice. Tivortin – Arginini hydrochloridum este donator de oxid nitric (NO) – factor relaxant al endoteliului; de asemenea, este o substanță cu proprietăți biologice, un mediator al proceselor biochimice, un vasodilatator endogen puternic, citoprotector. El majorează fluxul de sânge arterial spre ficat, reduce rezistența venoasă în vena portă, îmbunătățește microcirculația hepatică, reduce hipoxia ficatului.

Betaina, ca agent lipotrop, facilitează mobilizarea grăsimilor din ficat și transportul de trigliceride, este implicată în biosinteza fosfolipidelor.

În cazul cantității insuficiente de betaină are loc acumularea excesivă de gliceride în hepatocite, ceea ce duce la degenerarea grăsoasă a ficatului. Betaina facilitează oxidarea grăsimilor acumulate în ficat, precum și utilizarea acestora.

Ionii de citrat care intră în componența preparatului Citrarginină posedă efect antiacid și au acțiune pozitivă asupra proceselor digestive în cazul acidității crescute a sucului gastric, previn garguimentele, greața, voma, disconfortul în epigastriu, normalizează scaunul. În consecință, proprietățile principale ale Citrargininei sunt corecția metabolismelor proteic și lipidic în ficat, precum și restabilirea proceselor microcirculatorii în ficat [12].

În prezent nu există o schemă unică de tratament, însă există algoritme terapeutice care au ca scop diminuarea sau eliminarea factorilor de risc. Tratamentul trebuie să fie complex, să includă modificarea stilului de viață, indicarea aminoacizilor la necesitate, precum și a medicamentelor ce ameliorează funcția hepatică.

Spectrul larg de medicamente cu acțiune asupra diferitor factori patogenici și lipsa unei abordări unice a terapii patologiei date argumentează necesitatea cercetărilor, cu scopul aprecierii eficienței diferitor preparate farmacologice și al optimizării schemelor de tratament existente.

Scopul studiului a fost cercetarea comparativă a eficienței clinice a remediei Tivortin – Arginini hydrochlorridum la pacienții cu hipertensiune portală în ciroza hepatică și aprecierea influenței lui asupra dinamicii simptomelor clinice, stării funcționale a ficatului, cu evaluarea parametrilor sindroamelor citolitice și colestatice ale funcției de sinteză proteică a ficatului.

Material și metode

În studiu au fost incluși 38 de pacienți cu diagnosticul de „ciroză hepatică cu hipertensiune portală”, care s-au tratat în Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova pe parcursul anilor 2016-2017. În funcție de tratamentul administrat, bolnavii au fost divizați în două etanșioane: primul grup a cuprins 24 de bolnavi cu administrarea tratamentului asociat cu Tivortin – Arginini hydrochlorridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml; al doilea grup a inclus 14 bolnavi cu tratament tradițional, fiind investigați complex clinic, prin teste de laborator și imagistic.

Vârsta medie a pacienților din lotul de bază a constituit $58,4 \pm 4,7$ ani și nu s-a deosebit semnificativ de vârsta pacienților din lotul de control

– $62,7 \pm 4,7$ ani ($p > 0,05$), iar distribuția pe sexe a fost: femei – 24 (64%), bărbați 14 (36%). Deoarece ciroza hepatică este o maladie care afectează atât populația urbană, cât și cea rurală, în ambele loturi de studiu nu a fost stabilită o diferență semnificativă privind ponderea pacienților conform mediului de trai ($p > 0,05$).

Diagnosticul de „ciroză hepatică cu hipertensiune portală” a fost stabilit după colectarea minuțioasă a acuzelor pacienților, anamnezei bolii și a vieții, analiza datelor obiective, de laborator și instrumentale, endoscopiei, scintigrafiei, Fibroscanului.

Studiul stării funcționale a ficatului s-a efectuat pentru determinarea indirectă a gradului de activitate a procesului patologic în ficat prin evaluarea sindroamelor biochimice de bază: citolitic, colestatic și inflamator mezenchimal (proteina totală și fracțiunile proteice, bilirubina, testul cu timol, glucoza, transaminazele, fosfataza alcalină, GGTP, amilaza, electroliții, fibrinogenul, ureea) prin metode standardizate. De asemenea, la pacienți s-a studiat lipidograma, cu determinarea colesterolului total (CT), trigliceridelor (TG), lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL), cu densitate joasă (LDL); s-a calculat coeficientul aterogenității.

Pentru stabilirea diagnosticului s-a efectuat studiul virusologic al sângelui prin metoda imuno fluorescență (ELISA) și reacția de polimerizare în lanț (PCR). Tuturor pacienților li s-au efectuat teste cu determinarea anticorpilor și markerilor virali pentru excluderea hepatitelor virale, inclusiv ADN-PCR pentru VHB și ARN-PCR pentru VHC.

Gradul depresiei hepatice la pacienții incluși în cercetare a fost cuantificat folosind scorul Child-Pugh (bilirubina totală, albumina serică, protrombina, encefalopatia hepatică, ascita).

Ecografia abdominală complexă s-a efectuat strict pe stomacul gol cu ajutorul aparatului ultrasonografic *Logic-400* (US) cu emițătorul convex, la frecvența de 3,5 MHz, și a inclus studiul ultrasonografic în timp real în regimul B cu mapare Doppler color și utilizarea Doppler-efectului pentru studiul vaselor hepatice. În timpul studiului s-au înregistrat dimensiunile organelor (ficat, vezica biliară și căile biliare, splina, pancreasul), forma lor, contururile și structura ecografică (omogenitatea, granularitatea ficatului), ecogenitatea țesutului hepatic, prezența ecogenității majorate sau scăzute a țesutului și vaselor hepatice, starea desenului vascular hepatic, particularitățile

de vizualizare și mărirea lor, diametrul venelor portală și splenică.

Esofagogastroduodenoscopia a fost investigația obligatorie la toți pacienții pentru excluderea varicelor esofagiene și gastrice, manifestări ale hipertensiunii portale.

Remediul Tivortin – Arginini hydrochloridum fiind un donator de oxid nitric, citoprotector, antioxidant, detoxifiant și protector hepatic, reduce nivelul amoniacului și al celorlalți derivați toxici de azot din organism, prin metabolizarea lor hepatică în uree, mai puțin toxică, ce se elimină prin urină și stimulează metabolismul energetic al celulei musculare prin participarea la sinteza hepatică a creatinei cu rol în contracția musculară. Este un anabolizant – menține masa musculară prin participarea la sinteza proteinelor. Preparatul a fost administrat o dată în zi, în doză de 100 ml 4,2%, timp de două săptămâni.

Rezultate și discuții

Studiul a fost unul prospectiv, comparativ, randomizat, deschis. Prin metoda de selecționare aleatorie simplă, pacienții au format două loturi: lotul de bază – 28 de bolnavi cărora li s-a administrat terapia de bază suplinită cu preparatul Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml în zi; lotul martor – 16 pacienți care au primit doar terapie de bază. Durata tratamentului a fost de 4 săptămâni. Pentru fiecare pacient s-a completat o fișă individuală de evidență, adițional la documentele necesare. În fișa dată s-au înregistrat rezultatele monitorizărilor clinice, de laborator și ultrasonografice efectuate la examenul primar; la a 9-a zi – evaluarea criteriilor de includere/excludere; la 4 săptămâni de studiu – cercetarea eficacității și toleranței remediului. Eficacitatea clinică a tratamentului a fost stabilită prin consens de către medic și pacienți ca una din trei variante: *bună* (fără acuze), *satisfăcătoare* (plângeri minore), *absentă* (persistarea acuzelor primare, abandonarea tratamentului).

Tabloul clinic la pacienții din loturile de bază și martor până la începerea tratamentului era comparabil similar ($p > 0,1$). Administrarea diferitelor scheme de tratament a influențat evident evoluția simptomelor clinice la pacienții din lotul de bază versus lotul martor. Dinamica indicilor simptomelor clinice de bază pe parcursul terapiei s-a deosebit în funcție de tratamentul administrat, fapt care s-a comparat prin calcularea multiplicității acestora.

Dinamica simptomelor principale la pacienții cu ciroză hepatică asociată cu hipertensiune

portală a variat esențial pe parcursul studiului și a depins de schemele farmacoterapeutice aplicate, ceea ce se reflectă în diferențele rezultatelor obținute la finele tratamentului. Pe fundalul terapiei cu Tivortin – Arginini hydrochloridum, manifestările sindromului algic, și anume durerile în hipocondrul drept s-au diminuat de 8 ori (de la $2,6 \pm 0,3$ până la $0,2 \pm 0,1$ puncte, $p < 0,001$).

Până la inițierea tratamentului, la toți bolnavii incluși în studiu s-au atestat: slăbiciune generală, mărirea abdomenului în volum, meteorism, edeme periferice și eritem palmar, care aveau expresie practic identică. Administrarea remediului Tivortin – Arginini hydrochloridum pe fundalul tratamentului de bază inducea regresarea dereglărilor dispeptice la a 8-9-a zi de tratament, durata medie de jugulare fiind de $8,5 \pm 0,3$ zile, iar în lotul-martor – $11,0 \pm 0,5$ zile, datele fiind statistic autentice. La 80% pacienți din lotul de bază, către acest termen a dispărut slăbiciunea generală, s-au ameliorat dispoziția și capacitatea de muncă, iar în lotul-martor – numai la 50% din pacienți.

Rezultatele obținute la finele curei au relevat ameliorarea stării generale a pacienților, normalizarea somnului și apetitului, micșorarea intensității sindroamelor astenic și dispeptic. Comparând datele statistice, am observat îmbunătățirea stării pacienților clasei Child C (s-au redus de la 45% la 36%) și creșterea frecvenței clasei Child B de la 55% la 74%. Astfel, se constată un efect pozitiv al tratamentului aplicat printr-o ameliorare semnificativă a funcției hepatice.

Pe fundalul tratamentului de bază asociat cu Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, hepatomegalia s-a diminuat de la $2,4 \pm 0,3$ până la $1,5 \pm 0,3$ cm (de 1,5 ori, $p < 0,05$) și până la $0,4 \pm 0,12$ cm (de 6 ori, $p < 0,001$) după 4 săptămâni de terapie, respectiv. La pacienții din lotul-martor, care au folosit doar tratament de bază, hepatomegalia s-a redus de la $2,5 \pm 0,3$ până la $1,7 \pm 0,8$ cm (de 1,5 ori, $p > 0,1$) și până la $1,3 \pm 0,6$ cm (de 1,9 ori, $p > 0,1$) după 4 săptămâni de cură, respectiv.

Introducerea remediului Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, în schema terapeutică complexă a determinat diminuarea semnificativă a meteorismului la săptămâna a 4-a de la $1,5$ ori (de la $1,7 \pm 0,2$ până la $1,1 \pm 0,1$ puncte; $p < 0,001$). De asemenea, s-a înregistrat, la a 4-a săptămână de tratament, reducerea eritemului palmar de 1,9 ori (de la $1,3 \pm 0,1$ până la $0,7 \pm 0,1$ puncte; $p < 0,001$).

Un criteriu important în aprecierea stării funcționale a ficatului la bolnavi sunt indicii bio-

chimici ai serului sangvin. Examenul biochimic al sângelui a decelat prezența markerilor sindromului citolitic – nivel majorat de ALT și AST în ambele loturi studiate.

Schemele terapeutice utilizate au avut efect similar în ceea ce privește sindromul citolitic, care s-a caracterizat prin nivelul mărit al enzimelor hepatice ALT și AST în sânge. După 4 săptămâni de tratament, s-a determinat diminuarea ALT de 1,8 ori (de la $75,5 \pm 3,7$ până la $41,2 \pm 3,9$ U/l, $p < 0,001$), a nivelului AST – de 1,6 ori (de la $70,4 \pm 3,6$ până la $40,2 \pm 3,6$ U/l, $p < 0,001$).

Nivelul bilirubinei de asemenea a fost majorat la 33 (84,8%) pacienți din lotul de bază și la 20 (57,0%), preponderent din contul fracției neconjugate. Conform datelor studiului efectuat, apreciem că la pacienții ce au folosit Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, acesta a avut un efect pozitiv asupra concentrației serice a bilirubinei totale, care a diminuat de 1,4 ori Activitatea enzimelor sindromului colestatic GGTP și fosfatazei alcaline a fost majorată și era egală cu $93,2 \pm 6,3$ un/l ($p < 0,05$) și $78,5 \pm 4,8$ un/l ($p < 0,05$), respectiv, la pacienții din lotul de bază și cu $96,4 \pm 6,5$ un/l ($p < 0,05$) și $77,2 \pm 4,6$ un/l ($p < 0,05$), respectiv, la pacienții din lotul-martor. Astfel, nivelul γ -glutamyltransferazei s-a normalizat în 25 (41,6%) cazuri, proba cu timol – în 17 (58,3%), la restul pacienților indicii rămânând majorați. Indicele protrombinic a rămas neschimbat în ambele loturi și a coincis cu valorile persoanelor condiționat sănătoase.

Tratamentul complex administrat a influențat pozitiv metabolismul proteic, ceea ce este confirmat de majorarea conținutului general de proteină și albumină, diminuarea globulinelor β și γ . A fost atestată scăderea de 1,7 ori a hiper-gamaglobulinemiei, majorarea de 1,5 a hipoalbuminemiei comparativ cu lotul-martor, în care au fost semnalate schimbări pozitive. Cantitatea generală de proteină s-a diminuat și a constituit $64,8 \pm 0,3$ g/l ($p > 0,1$) în lotul de bază versus $66,7 \pm 0,5$ g/l ($p > 0,1$) în lotul-martor.

Concomitent cu modificările clinice și ale indicatorilor sindroamelor citolitic, colestatic, hepatopriv, au fost studiați în dinamică indicii lipidogramei pe parcursul tratamentului.

Asocierea remediului Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, la tratamentul de bază al pacienților cu ciroză hepatică a influențat benefic dinamica concentrației totale a colesterolului în sânge. La pacienții din lotul de bază, tratați cu Tivortin – Arginini

hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, nivelul mediu al colesterolului total a scăzut semnificativ la finele săptămânii a 4-a de tratament – de la $7,84 \pm 0,25$ până la $6,61 \pm 0,27$ mmol/l (de 1,2 ori; cu 15,6%; $p < 0,001$). Tratamentul cu asocierea concomitentă a acestui preparat a influențat și dinamica trigliceridelor, care, deja la a 4-a săptămână de tratament combinat, s-au redus de la $3,01 \pm 0,28$ până la $2,11 \pm 0,28$ mmol/l (cu 30,0%; $p < 0,001$), iar la finalul tratamentului – până la $1,57 \pm 0,25$ mmol/l (de 1,9 ori; cu 59,4%; $p < 0,001$), LDL – de la $6,15 \pm 0,22$ până la $5,00 \pm 0,15$ mmol/l (cu 18,7%; $p < 0,001$), VLDL – de la $1,30 \pm 0,10$ până la $1,08 \pm 0,09$ mmol/l (cu 16,9%; $p < 0,05$), iar nivelul HDL s-a majorat de la $0,95 \pm 0,09$ până la $1,15 \pm 0,02$ mmol/l (cu 21,1%; $p < 0,05$).

Pe fundalul tratamentului administrat s-a înregistrat o dinamică pozitivă a indicelui de aterogenitate, care s-a diminuat de la $6,18 \pm 0,14$ până la $4,52 \pm 0,16$ u.c. (de 1,4 ori; cu 26,8%; $p < 0,05$).

Concluzii

1. Asocierea preparatului Tivortin – Arginini hydrochloridum, soluție perfuzabilă 4,2% 100 ml, la tratamentul complex standardizat al cirozei hepatice însoțite de hipertensiune portală, a avut un efect benefic asupra stării funcționale a ficatului.

2. Obiectivele tratamentului pacienților cirofici cu HTP incluși în studiu au fost normalizarea parametrilor biochimici, reducerea riscului de decompensare și ameliorarea calității vieții, ceea ce a fost obținut.

Bibliografie

1. Albano E. *New concepts in the pathogenesis of liver disease*. In: Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2014, Dec.; nr. 2(6), p. 749-759. PMID: 19090736.
2. Alisi A., Panera N., Nobili V. *The link between hepatosteatosis and cells of the immune system*. In: Hepatology, 2012, Apr.; nr. 51(4), p. 1472; author reply 1472-3. Comment on: Hepatology, 2010, Jan.; nr. 51(1), p. 130-141. PMID: 20373379.
3. Bellentani S., Scaglioni F., Marino M. et al. *Epidemiology and natural history of liver disease*. In: Dig. Dis., 2010; nr. 28(1), p. 155-161. PMID: 20460905.
4. Centis E., Marzocchi R., Di Domizio S. et al. *The effect of lifestyle changes in liver disease*. In: Dig. Dis., 2012; nr. 28(1), p. 267-273. PMID: 20460922.
5. Dassanayake A.S., Kasturiratne A., Rajindrajith S. et al. *Prevalence and risk factors for liver disease among adults in an urban Sri Lankan population*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2014 Joule.; nr. 24(7), p. 1284-1288. Epub 2009, May 19. PMID: 19476560.
6. Diehl A.M. *Hepatic complications*. In: Gastroenterol. Clin. North Am., 2012, Mar.; nr. 39(1), p. 57-68. PMID: 20202579.

7. Erickson S.K. *Liver disease*. In: J. Lipid. Res., 2009, Apr.; nr. 50, p. 412-416. Epub 2014, Dec. 12. PMCID: PMC2674744. PMID: 19074370.
8. Gastaldelli A., Harrison S.A., Belfort-Aguilar R. et al. *Importance of changes in adipose tissue to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with hepatitis*. In: Hepatology. 2012, Oct.; nr. 50(4), p. 1087-1093. PMID: 19670459.
9. Kleiner D.E. *The pathology of drug-induced liver injury*. In: Semin. Liver. Dis., 2009, Nov.; nr. 29(4), p. 364-372. Epub 2014, Oct. 13. PMID: 19826970.
10. Loria P., Adinolfi L.E., Bellentani S. et al. *Practice guidelines for the diagnosis and management of liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee*. In: Dig. Liver. Dis., 2010, Apr.; nr. 42(4), p. 272-282.
11. Ильченко Л.Ю. *Влияние дозированной физической нагрузки на функциональные и гемодинамические показатели у больных хроническими диффузными заболеваниями печени* Автореф., 2010, ЦНМБ; Шифр 02-5373.
12. Anghelici Gh. *Diagnosticul și tratamentul chirurgical al complicațiilor cirozei hepatice*. Teză de dr. hab. șt. med., Chișinău, 2008, 242 p.
13. Dumbrava V., Lupașco I. *Ciroza hepatică: aspecte contemporane etiopatogenetice, diagnostice și evolutive*. În: Bazele Hepatologiei, 2010, p. 147-172.
14. Țâmbala C. ș.a. *Parametrii hemodinamicii dopplerografice în corelare cu severitatea cirozei hepatice*. În: Materialele celei de-a XVIII-a Conferințe Naționale a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie, Constanța, 25-27 iunie, 2015, p. 55.
15. Țâmbala C., Secieru I. *Portal hemodynamics disorders severity in liver cirrhosis assessment by duplex ultrasound*. În: Curierul medical, nr. 1, vol. 59, 2016, p. 36-39.

Nicolae Bodrug, dr. hab. șt. med,
profesor universitar,
disciplina *Boli ocupaționale*,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 022-26-70-58,
e-mail: n.bodrug@usmf.md

CSU: 616.36-004:616.61-005
**ROLUL HEMODINAMICII INTRARENAL
ÎN EVALUAREA PROGNOSTICULUI
PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ**

Irina CABAC-POGOREVICI,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Cardiologie, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Intrarenal hemodynamics in the prognostic assessment of the patients with liver cirrhosis

Liver cirrhosis is characterized by complex changes in systemic hemodynamics. Especially renal dysfunction

frequently complicates the clinical course of this disease. Hemodynamic alterations with reduced effective arterial blood volume and peripheral vasodilation are followed by activation of vasoconstrictive hormones and neurohumoral systems. According to the guidelines, acute kidney injury and chronic kidney disease are defined according to the serum creatinine (SCr). However, it is well known that SCr as an important indicator reflecting kidney function still has severe limitations and limited potential in the diagnosis of early kidney impairment. In predicting the outcomes of patients with cirrhosis, the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and MELD-Na have been shown to be superior to the traditional Child-Pugh classification and other systems of risk stratification. Doppler ultrasound measurement of the renal resistive index (RRI) is a useful method to quantify renovascular resistance in cirrhotic patients. On the basis of previous studies intrarenal RI of 0.70 was considered as a threshold value being indicative of increased renal vasoconstriction, and may even disclose progress of the liver disease before changes in laboratory results and cirrhotic patients with elevated RRIs have impaired short and long-term survival. Thus RRI may help identify high-risk patients that require special therapeutic care.

Keywords: liver cirrhosis, intrarenal hemodynamics, renal resistive index, prognostic scores

Резюме

Интраренальная гемодинамика в прогностической оценке пациентов с циррозом печени

Цирроз печени характеризуется сложными изменениями в системной гемодинамике. Особенно почечная дисфункция часто осложняет клиническое течение этого заболевания. Гемодинамические изменения с уменьшением эффективного объема крови и периферической вазодилатацией сопровождаются активацией сосудосуживающих гормонов и нейрогуморальных систем. Согласно общепринятым принципам, острое повреждение почек и хроническое заболевание почек определяются в зависимости от креатинина сыворотки (КС). Однако хорошо известно, что КС как важный показатель, отражающий функцию почек, по-прежнему имеет серьезные ограничения и ограниченный потенциал в диагностике ранней почечной недостаточности. Показано, что при прогнозировании исходов пациентов с циррозом, Модель для конечной печеночной болезни (MELD) и MELD-Na превосходит традиционную классификацию Child-Pugh и другие системы стратификации риска. Допплеровское ультразвуковое измерение индекса резистентности внутрипочечных артерий (ИРП) является полезным методом для количественной оценки реноваскулярной резистентности у пациентов с циррозом печени. На основании предыдущих исследований ИРП 0,70

считалось пороговым значением, указывающим на вазоконстрикцию внутрипочечных артерий, и может даже раскрывать прогресс заболевания печени до изменений в лабораторных результатах, а пациенты с циррозом и повышенными ИРП имели более неблагоприятные краткосрочные и долгосрочные прогнозы, и более неблагоприятную долгосрочную выживаемость. Таким образом, ИРП может помочь выявить пациентов с высоким риском, требующих специального терапевтического ухода.

Ключевые слова: цирроз печени, интрааренальная гемодинамика, индекс резистентности внутрипочечных артерий

Introducere

Ciroza hepatică este frecvent asociată cu insuficiența renală funcțională, în special în stadiile timpurii ale patologiei hepatice. Insuficiența renală este una dintre complicațiile cele mai grave ale cirozei hepatice și unul din factorii prognostici atunci când se ia în considerație transplant hepatic. Pacienții cu ciroză hepatică și insuficiență renală au un risc mai mare de deces în perioada de așteptare a transplantului și au mortalitate și morbiditate post-transplant crescute, în comparație cu cei fără insuficiență renală [17].

În pofida vasodilatației splanhnice și circulației hiperdinamice, pacienții cu ciroză hepatică manifestă un tonus arterial sporit, rezultând o perfuzie renală precară. Rezistența vasculară redusă, alterările hemodinamice cu volum sangvin arterial efectiv redus și vasodilatația periferică cu activarea mecanismelor compensatorii (sistemul renină–angiotensină aldosteron, endotelina și hormonul antidiuretic), sistemelor neuroumorale (inclusiv activitatea sistemului nervos simpatic) produc vasoconstricție renală [1].

Cele mai comune dereglări funcționale renale la pacienții cu ciroză hepatică sunt capacitatea redusă de excreție a sodiului și a apei și reducerea fluxului sangvin renal și a ratei filtrării glomerulare, cea din urmă fiind secundară vasoconstricției în patul circulator renal. Prin urmare, insuficiența renală este direct corelată cu rata mortalității pacienților cu ciroza hepatică, fiind de o importanță clinică deosebită în monitorizarea minuțioasă a funcției renale pentru estimarea prognosticului și determinarea metodelor terapeutice optime [12].

Hemodinamica intrarenală în evaluarea insuficienței renale la pacienții cu ciroza hepatică

Parametrii hemodinamicii intrarenale sunt cel mai frecvent utilizați pentru evaluarea

rezistențelor intrarenale, fiind markeri-surogați, derivați prin tehnici duplex Doppler intrarenal. *Indicele de rezistență renal* (IRR) pare a fi cel mai fidel parametru pentru studierea particularităților clinico-hemodinamice și funcționale ale rinichilor în utilizarea metodei Doppler renal, relevând existența anumitor aspecte clinice și patofiziologice, a căror stabilire va contribui la diagnosticarea corectă și timpurie a complicațiilor renale la pacienții cu ciroza hepatică. IRR este definit ca raportul diferenței dintre viteza maximală sistolică și viteza telediastolică la viteza maximală sistolică, obținute prin examenul Doppler duplex intrarenal (arterele segmentare sau interlobare). Valorile normale ale IRR variază în diapazonul 0,47-0,70, cu o diferență între cei doi rinichi mai mică de 8%.

Inițial, IRR a fost propus de către L. Pourcelot pentru definirea rezistenței vasculare în arterele periferice, fiind preconizat să aibă o utilitate înaltă în diagnosticul stenozei de arteră carotidă. Totuși, studiile ulterioare au demonstrat utilitatea evaluării IRR la arterele renale (segmentare), carotide, orbitale și uterine. Actualmente, IRR determinat la arterele segmentare este un marker al leziunilor vasculare și interstițiale pe larg acceptat, corespunzând unui risc cardiovascular total înalt. Reproducibilitatea și repetitivitatea IRR în majoritatea cazurilor sunt suficiente sau chiar foarte bune, dar sunt dependente de operator, experiența și acuratețea acestuia fiind extrem de importante pentru obținerea datelor veridice. În cazul personalului bine pregătit, variabilitatea intraobservațională variază între 2,01% și 5,1%, în timp ce variabilitatea interobservațională variază între 3,61% și 6,2%. Diferențele intraobservațională și interobservațională în diapazonul între 0,02 și 0,04 au fost considerate nesemnificative [3].

În ciroza hepatică, disfuncția imună și/sau dereglările hemodinamice cauzează afectarea renală prin mai multe căi, rezultând uneori chiar într-un sindrom hepatorenal. Deci, evaluarea timpurie a afectării renale în ciroza hepatică este crucială pentru menținerea unei funcții renale favorabile și pentru amânarea progresării bolii.

În ghidul dedicat sindromului hepato-renal (SHR) al Societății Internaționale de Hepatologie și în ghidurile KDIGO pentru managementul insuficienței renale acute și cronice, creatinina serică este recomandată pentru evaluarea funcției renale. Prin urmare, creatinina serică este utilizată de clinicieni pentru evaluarea funcției renale la pacienții cu ciroză hepatică. Cu toate acestea, de cele mai multe ori, afectarea renală

precede modificările creatininei serice în ciroza hepatică, astfel că creatinina serică eșuează în diagnosticul afectării renale în stadiile timpurii la acești pacienți.

Există dovezi certe despre faptul că interacțiunile dintre hemodinamica portală și cea sistemică pot induce vasoconstricția intrarenală și, respectiv, ca urmare – SHR. Principalele mecanisme fiziopatologice țin de creșterea rezistenței arteriale renale, afectându-se în special cortexul renal, ceea ce conduce la hipoperfuzie renală și hipotensiune arterială. Volumul mic al ultrafiltratului este resorbit aproape complet în tubii proximali, pe când aproape o cantitate nulă de sodiu ajunge până la ansa Henle. Ca urmare, intensificarea activității aldosteronului are o aplicare mică în această fază, iar diureticele-standard nu au niciun efect. Datorită activității vasopresinei, urina finală este produsă printr-o natriureză hiperosmolară, iar cantitatea ei variază între oligurică și anurică. În aceste condiții, sistemul de reglare la nivel local prin intermediul prostaglandinelor, care este de o importanță clinică neînsemnată, joacă un rol esențial în menținerea perfuziei renale reziduale. Eliminarea acestui sistem de reglare poate avea consecințe nefaste [14].

Conceptul despre dozarea creatininei serice în cadrul cirozei hepatice este un fals. Vasoconstricția renală poate persista săptămâni sau chiar luni până la înregistrarea unei creșteri evidente a ureei sau creatininei serice. La pacienții cu ciroză hepatică, din cauza sarcopeniei, sinteza redusă de creatinină rezultă în supraestimarea ratei filtrării glomerulare. Prin urmare, definiția actuală a insuficienței renale în ciroză identifică doar pacienții cu o rată a filtrării glomerulare considerabil redusă (<30 ml/min).

Astfel, este foarte prudentă identificarea insuficienței renale în stadiile timpurii prin metode înalt senzitive, pentru a interveni cât mai rapid, la necesitate. Metoda de ultrasonografie duplex Doppler a rinichilor este un instrument neinvaziv pentru evaluarea fluxului sangvin și a rezistenței vasculare arteriale ca parametru pentru vasoconstricție. Un studiu mic a demonstrat că impedanța renovasculară corelează cu tensiunea portală la pacienții cu ciroză hepatică. IRR servește pentru detectarea timpurie a afectării funcției renale la acești pacienți. Rolul vasoconstricției în patogenia patologiei rinichiului cirotic a fost confirmată de corelația dintre IRR crescut și azotemie. De asemenea, o corelație pozitivă a fost descrisă între IRR și activitatea reninei plasmatice, precum și concentrația plasmatică a aldosteronului [10].

Evaluarea parametrilor hemodinamicii intrarenale prin tehnica duplex Doppler este o metodă utilă pentru cuantificarea rezistenței renovasculare la pacienții cu ciroză hepatică. Mai multe studii au cercetat valoarea-prag a IRR pentru stabilirea fenomenului vasoconstricției arteriale renale semnificative, valoarea de 0,70 fiind acceptată de cei mai mulți autori. În studiul realizat de Goyal și coaut. [8] s-a raportat că valorile IRR au fost semnificativ mai înalte la pacienții cu ciroză hepatică neascitici, în comparație cu indivizii sănătoși, și chiar mai înalte la pacienții cu ascită chiar și în lipsa creșterii creatininei serice. RRI crește semnificativ și progresiv la progresarea patologiei de la ciroză hepatică neascitică la ciroză hepatică cu ascită și la sindrom hepato-renal, respectiv. Totuși, modificările longitudinale ale IRR nu au fost urmărite în studiul respectiv. Valori înalte ale IRR au fost determinate la 16% din pacienții cu ciroză hepatică fără ascită și la 60% dintre cei cu ascită.

Într-un mod similar, mai mulți autori au observat valori mai înalte ale IRR la pacienții cu ciroză hepatică asociată cu ascită, în comparație cu ceilalți pacienți cirolici. Gotzberger și coaut. [7] au investigat nivelul IRR la bolnavii cu ciroză hepatică cu sau fără ascită, la cei cu steatoză hepatică și la indivizi sănătoși. IRR era semnificativ mai înalt la pacienții cu ascită, în comparație cu cei neascitici (0.74 versus 0.67, $p < 0.01$), și la cei neascitici comparativ cu subiecții din grupul de control (0.67 vs 0.62, $p < 0.01$). De asemenea, 48% din pacienții cu ciroză hepatică și creatinina în limitele normei au prezentat valori înalte ale IRR. Nu au fost găsite diferențe semnificative între nivelul IRR la pacienții cu steatoză hepatică și la subiecții sănătoși (0.63 vs 0.62). Pacienții au fost urmăriți timp de șase luni după înrolare, observându-se un prognostic nefavorabil la cei cu valori ale IRR >0.70 [7]. Rezultate similare au fost raportate și în studiile realizate de Cazzaniga și coaut. [4], care au notat valori mai înalte la bolnavii cu ciroză hepatică, în comparație cu subiecții sănătoși. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele raportate de Ustundag și coaut. [16], Fouad și coaut. [5], Koda și coaut. [9], cu valori semnificativ mai înalte ale IRR la pacienții cu ciroză hepatică ($P < 0.05$, $P < 0.01$ și $P < 0.01$, respectiv).

Hemodinamica intrarenală și scorurile de prognostic în ciroza hepatică

În evaluarea prognosticului pacienților cu ciroză, modelul *The Model for End-Stage Liver*

Disease (MELD) și-a demonstrat superioritatea asupra clasificării tradiționale Child-Pugh și a altor scoruri de stratificare a riscului. Mai multe studii au demonstrat că hiponatriemia este un predictor puternic al mortalității timpurii independent de scorul MELD. Astfel, a fost propus un scor de alternativă, care să includă sodiul seric, denumit *MELD-Na*. Acuratețea celui din urmă este ușor superioară față de scorul clasic MELD pentru candidații la transplant. După cum am menționat anterior, creatinina serică (una din componentele scorului MELD) are o acuratețe redusă în diagnosticul disfuncției renale, din cauza producerii reduse de creatinină de către ficat, malnutriției protein-calorice și atrofiei musculare. Deci, este necesară introducerea markerilor noi, fezabili pentru utilizarea în practica cotidiană.

Recent, Gotzberger și coaut. [7] au demonstrat noninferioritatea IRR ca specificitate și sensibilitate față de scorul MELD. De asemenea, o corelație pozitivă între IRR și MELD ($r = 0.86$, $P < 0.001$) și MELD-Na ($r = 0.769$, $P < 0.001$) a fost observată în studiul realizat de Abdel-bary și coaut.: pacienții cu IRR înalt prezentau scoruri MELD, MELD-Na și creatinină mai înalte față de cei cu IRR normal. Aceste date sunt în concordanță cu cele prezentate de Umbro și coaut. [15].

O altă constatare realizată de Abdel-bary și coaut. [10] și de alți crecetători [18] a fost corelația dintre IRR și clasificarea Child-Pugh. Mai mult decât atât, pacienții cu clasa Child C prezentau cele mai înalte valori ale IRR, urmate de Child B și, în fine, de cei cu clasa Child A. Aceste date sunt concordante cu un număr impunător de alte studii, care au dezvăluit că pacienții din clasa Child C au cele mai înalte valori ale IRR, în comparație cu celelalte clase: Yan și coaut. ($P < 0.01$) [18]; Al-Karemy și coaut. ($P < 0.01$) [2] și Sacerdoti și coaut. [13].

Concluzii

Astfel, putem conchide că IRR este un test funcțional eficient, neinvaziv, economic, ce oferă informații utile pentru managementul și prognosticul pacienților cu ciroză hepatică. Conform rezultatelor multiplelor studii, valorile crescute ale IRR pot dezvălui progresarea patologiei hepatice chiar înaintea modificărilor datelor de laborator, iar pacienții cu ciroză hepatică și valori crescute ale IRR au un prognostic redus de supraviețuire, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. Așadar, IRR ar putea fi util în identificarea pacienților care necesită asistență terapeutică specială.

IRR ar trebui să fie evaluat inițial pentru fiecare pacient cu ciroză hepatică, și apoi urmărit la fiecare vizită de rutină la intervale de 6-12 luni, pacienții cu IRR peste valoarea prag fiind urmăriti la intervale mai scurte. Cu toate acestea, sunt necesare studii populaționale mari pentru evaluarea ratei supraviețuirii pe termen scurt și pe termen lung, pentru confirmarea importanței IRR în evaluarea severității patologiei și a prognosticului pacienților cu ciroză hepatică [11].

Bibliografie

1. Abdel-bary A. et al. *Value of renal resistive index in hepatitis C virus related liver cirrhosis and its response to midodrine*. In: The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, no. 45, December 2014, p. 1079-1087.
2. Al-Karemy E.A., Sobh M.A., Muhammad A.M. et al. *Renal dysfunction in liver cirrhosis: renal duplex Doppler US vs. scintigraphy for early identification*. In: Clin. Radiol., 2015; nr. 53(1), p. 44-48.
3. Cabac-Pogorevici I., Revenco V. *The renal artery resistive index as an integral marker of target organ damage in hypertensive patients*. In: Curierul medical, vol. 57, nr. 4, august 2014, p. 75-79.
4. Cazzaniga M., Salerno F., Visentin S. et al. *Increased flow-mediated vasodilation in cirrhotic patients with ascites: relationship with renal resistive index*. In: Liver Int., 2008; nr. 28(10), p. 1396-1401.
5. Fouad Y.M., Mokarrab H., Elgebaly A.F. et al. *Renal duplex Doppler ultrasound in patients with HCV related liver cirrhosis*. In: Trop. Gastroenterol., 2009; nr. 30(4), p. 213-218.
6. Ghosh J. *Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis*. In: Tropical Gastroenterology, 2014, no. 34, p. 235-239.
7. Götzberger M. et al. *Intrarenal Resistance Index as a Prognostic Parameter in Patients with Liver Cirrhosis Compared with Other Hepatic Scoring Systems*. In: Digestion, 2012; no. 86, p. 349-354.
8. Goyal S. et al. *Intrarenal resistance index (RI) as a predictor of early renal impairment in patients with liver cirrhosis*. In: Tropical Gastroenterology, 2013, no. 29, p. 235-239.
9. Koda M., Murawaki Y., Kawasaki H. *Renovascular resistance assessed by color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2000; nr. 15(12), p. 1424-1429.
10. Modi R. et al. *Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome*. In: World J. Hepatol., 2016, Aug. 28; nr. 8(24), p. 999-1011.
11. Mohsin Dr. et al. *The renal resistive index is a non-invasive indicator of hepatorenal syndrome in cirrhotics*. In: Journal of Advanced Clinical and Research Insights, 2016, no. 3, p. 23-27.
12. Popov D., R. Krasteva, R. Ivanova, et al. *Doppler Parameters of Hepatic and Renal Hemodynamics in Patients with Liver Cirrhosis*. In: International Journal of Nephrology, vol. 2012, p. 9. doi:10.1155/2012/961654

13. Sacerdoti D. et al. Renal vasoconstriction in cirrhosis evaluated by duplex Doppler ultrasonography. In: Hepatology, 1993; nr. 17(2), p. 219–224.
14. Tcaciuc E. Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroză hepatică. Teză de doctor habilitat în științe medicale, 2017.
15. Umbro I., Tinti F., Fiocco F. et al. Resistive index and MELD-Na: nephrologic monitoring in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. In: Transplant Proc., 2013; nr. 45(7), p. 2676–2679.
16. Ustundag Y., Hekimoglu K., Ilikhan S. et al. Serum glucagon and cystatin C levels with renal doppler sonography findings in non-azotemic liver cirrhosis cases. In: Hepatogastroenterology, 2011; nr. 58(107–108), p. 926–931.
17. Wang Dong et al. Role of Cystatin C and Glomerular Filtration Rate in Diagnosis of Kidney Impairment in Hepatic Cirrhosis Patients. In: Medicine, 96.20, 2017: e6949.
18. Yan Y., Zhang B.L. Clinical study of renal blood flow and endothelin in cirrhotic patients. In: Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2004; nr. 12(5), p. 278–280.

Irina Cabac-Pogorevici,

asistent universitar, doctorandă,

Disciplina Cardiologie,

USMF Nicolae Testemițanu,

mob. 069154544,

e-mail: irinutzai@yahoo.com

CZU: 615.273.53:616.36

METABOLIZAREA HEPATICĂ

A CLOPIDOGRELULUI

Marta DOGOT,

Departamentul Medicina Internă,

Disciplina Sinteze clinice,

USMF Nicolae Testemițanu;

Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime

Summary

Hepatic metabolism of clopidogrel

The purpose of the paper was to investigate the pathways of hepatic metabolism of clopidogrel by cytochrome P450 enzymes, depending on the genes encoding polymorphism. The bibliographic sources from 2001-2016 were explored in the databases: PubMed, Google Scholar, Cochrane. It was concluded that clopidogrel is biotransformed by the hepatic cytochrome P450 enzymes in its active metabolite. The pathway of biotransformation of clopidogrel into the active metabolite undergoes two oxidation steps, involving several enzymes of cytochrome P450, predominantly CYP3A4 and CYP2C19, which play a leading role in this process. Genes encoding cytochrome P450 enzymes may have different polymorphisms, producing enzymes with

varying biotransformation activity of clopidogrel in the active metabolite.

Keywords: clopidogrel, biotransformation, metabolite

Резюме

Печеночный метаболизм клопидогреля

Целью данной работы было исследование печеночного метаболизма клопидогреля ферментами цитохрома P450 в зависимости от полиморфизма кодирующих их генов. Библиографические источники с 2001 по 2016 годы были изучены в базах данных: PubMed, Google Scholar, Cochrane. Был сделан вывод о том, что клопидогрель биотрансформируется ферментами печеночного цитохрома P450 в его активном метаболите. Путь биотрансформации клопидогреля в активный метаболит претерпевает две стадии окисления с участием нескольких ферментов цитохрома P450, преимущественно CYP3A4 и CYP2C19, которые играют ведущую роль в этом процессе. Гены, кодирующие ферменты цитохрома P450, могут иметь разные полиморфизмы, производя ферменты с различной биотрансформационной активностью клопидогреля в активном метаболите.

Ключевые слова: клопидогрель, биотрансформация, метаболит

Introducere

Clopidogrelul este un antiplachetar din grupa tienopiridinelor, care în ficat se transformă în substanță activă, ce inhibă în mod ireversibil fixarea adenoindifosfatului (ADP) pe receptorii plachetelor sangvine și face imposibilă agregarea plachetară [4, 18]. Este cunoscută utilizarea acestui preparat pentru prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții cu risc cardiovascular înalt în tratamentul sindroamelor coronariene acute [6, 13].

Terapia dublă antiplachetară (aspirina și clopidogrel) reduce numărul pacienților care prezintă rezultate cardiovasculare adverse cu 20% față de aspirină în monoterapie. Cu toate acestea, aproximativ 10% dintre pacienți prezintă evenimente aterotrombotice suplimentare, chiar și în timpul tratamentului cu antiplachetare dublă. Variabilitatea răspunsului individual, inclusiv „rezistența”, a fost atribuită apariției acestor evenimente [1].

Scopul lucrării a fost analiza literaturii privind metabolizarea hepatică a clopidogrelului de către enzimele citocromului P450 în funcție de polimorfismul genelor care le codifică.

Material și metode

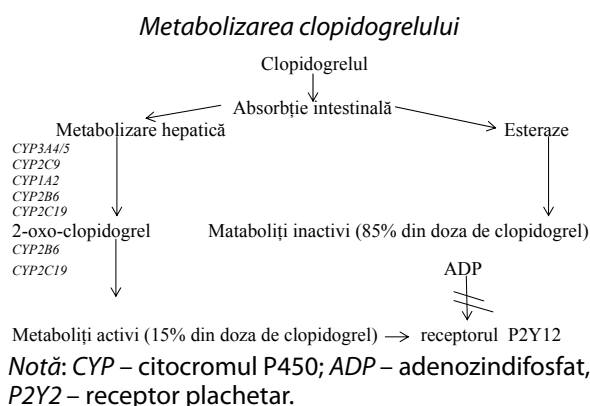
Studierea surselor bibliografice a avut loc în anii 2001-2016, în bazele de date: PubMed, Google Scholar, Cochrane.

Rezultate obținute

Clopidogrelul nu afectează agregarea plachetară indusă de adenzinul difosfat (ADP) când sunt adăugate *in vitro* până la 500 μ M, ceea ce sugerează că transformarea lui hepatică *in vivo* într-un metabolit sau metaboliți activi este necesară pentru exercitarea efectelor antiplachetare [2].

A fost descris un metabolit activ, cu durată scurtă de viață, al clopidogrelului, care induce alterări ireversibile ale receptorului plachetar ADP-P2Y12 [4, 6].

Acest preparat este metabolizat prin două căi metabolice principale: una mediată de către esteraze și care conduce la hidroliză în derivatul carboxilic inactiv (85% dintre metaboliții circulanți) și cealaltă mediată de enzimele citocromului P450 [15]. Transformarea clopidogrelului în metabolitul său activ urmează două etape oxidative. Prima etapă oxidativă implică inserarea unui atom de oxigen în clopidogrel, pentru a se obține 2-oxo-clopidogrelul – un metabolit de tiolactonă (vezi *figura*). A doua etapă de oxidare implică bioactivarea suplimentară a metabolitului de tiolactonă, pentru a produce metabolitul activ, ce se leagă ireversibil la receptorul plachetar P2Y12 [4, 15].



În etapele de biotransformare sunt implicate mai multe enzime ale citocromului P450 (CYP450): CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 și CYP3A4/5 [7, 15]. CYP3A4 și CYP3A5 sunt enzimele responsabile de oxidarea inelului tiofenic al clopidogrelului la 2-oxoclopidogrel, care este în continuare oxidată, ducând la deschiderea tiofenului și formarea atât a carboxilului, cât și a tiolului [10]. CYP2C19 este implicat în formarea atât a metabolitului activ, cât și a produsului intermediar 2-oxo-clopidogrel (vezi *figura*). După formarea de metabolit tiolic activ, prin biotransformare hepatică, acesta formează o punte disulfidică, ce se leagă rapid și ireversibil de receptorii plachetari, inhibând astfel agregarea plachetară.

Este cunoscut faptul că enzima hepatică CYP2C19 contribuie la metabolismul multor medicamente relevante din punct de vedere clinic, cum ar fi antidepressantele, benzodiazepinele, mefenitoina, unii inhibitori ai pompei de protoni și clopidogrel [2].

Asocierea inhibitorilor pompei de protoni la tratamentul cu clopidogrel a dovedit o reducere a complicațiilor gastrointestinale, însă există suspiciuni că, mai ales omeprazolul, dar și alți inhibitori ai pompei de protoni, determină o reducere a acțiunii antiagregante a clopidogrelului. Clopidogrelul este un prodrug care necesită activare hepatică enzimatică de către CYP2C19, pe când omeprazolul este un inhibitor potent al acestei enzime [8].

Este cunoscut faptul că și enzima CYP3A4 joacă un mare rol în metabolizarea clopidogrelului, și anume CYP3A4 și CYP3A5 sunt enzimele responsabile pentru oxidarea inelului tiofenic al clopidogrelului la 2-oxo-clopidogrel [12].

În studii s-a demonstrat că la administrarea concomitentă a clopidogrelului cu atorvastatina, aceasta fiind un inhibitor al CYP3A4, inhibă metabolismul clopidogrelului. La administrarea concomitentă a clopidogrelului cu rifampicina, care este un inductor al CYP3A4, crește eficacitatea clopidogrelului [9].

Enzimele necesare în biotransformarea hepatică a clopidogrelului pot fi produse de polimorfismele genelor care le codifică, astfel aceste enzime având activitate variată (activitate normală, scăzută, absentă sau crescută). Au fost identificate polimorfisme specifice ale genei care codifică CYP2C19 variată (vezi *tabelul*), ce induc alterări ale activității enzimatice [4, 11].

Polimorfismele genei CYP2C19 și efectul asupra activității enzimatice

Alela CYP2C19	Modificarea nucleotidică	Efectul asupra activității enzimatice
*1	Alela de tip „sălbatic”	Activitate normală
*2	c.681G->A	Activitate absentă
*3	c.636G->A	Activitate absentă
*4	c.1A->G	Activitate absentă
*6	c.395G->A	Activitate absentă
*7	IVS5+2T->A	Activitate absentă
*8	c.358T->C	Activitate foarte redusă (70-90%)
*17	c.-806C->T	Activitate crescută

Notă: CYP2C19*1 – alelă cu activitate normală; CYP2C19*1 – alelă cu activitate absentă etc.; c.681G->A – modificări ce au loc la nivel de nucleotid.

Toate polimorfismele identificate sunt autozomal recesive, astfel că numai indivizii homozigoți sau heterozigoți sunt „metabolizatori lenți”. Persoanele heterozigote, cu o alelă normală și una polimorfică, reprezintă un fenotip metabolic intermediar, între „metabolizator extensiv” și „metabolizator lent” [11].

Alelele care determină pierderea sau reducerea severă a activității enzimactice (*2, *3, *4, *6, *7, *8) sunt asociate cu o inhibiție plachetară mai redusă, cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, cum ar fi infarctul miocardic, tromboza de stent, accidente vasculare cerebrale, în comparație cu persoanele homozigote pentru fenotipul „sălbatic” (*1/*1). Totodată, persoanele purtătoare ale alelei *17 sunt considerate „metabolizatori rapizi” și prezintă un risc crescut de sângerări în cursul administrării clopidogrelului [3, 5, 14, 15].

Concluzii

1. Clopidogrelul este supus biotransformării de către enzimele citocromului P450 hepatic în metabolitul său activ.

2. Calea de biotransformare a clopidogrelului în metabolit activ parcurge două etape de oxidare, cu implicarea mai multor enzime ale citocromului P450; enzimele CYP3A4 și CYP2C19 au rolul principal în acest proces.

3. Genele codificatoare de enzime CYP3A4 și CYP2C19 ale citocromului P450 pot avea diferite polimorfisme, producând enzime cu activitate variată de biotransformare a clopidogrelului în metabolit activ.

Bibliografie

1. Angiolillo D. *Variability in Responsiveness to Oral Antiplatelet Therapy*. In: The American Journal of Cardiology, 2009, vol. 103, suppl. 3, p. 27-34.
2. Clarke T., Waskell L. *The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin*. In: Drug metabolism and disposition, 2003, vol. 31, no. 01, suppl. 31, p. 53-59.
3. Collet J-P., Hulot J-S., Pena A. et al. *Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study*. In: The Lancet, 2009, vol. 373, issue 9660, p. 309-317.
4. Fontana P., Hulot J-S., Moerlense P., Gaussem P. *Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects*. In: J. Thromb. Haemost., 2007, vol. 5, p. 215.
5. Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J. et al. *CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation*. In: Pharmacogenomics, 2008, vol. 9, no. 9, p. 1251.
6. Ghidul ESC de management al sindroamelor coronariene acute la pacienții care se prezintă fără supradenivelare de segment ST. În: Revista română de cardiologie, 2011, vol. 21, no. 4, p. 347-398.
7. Hagihara K., Kazui M. et al. *A Possible Mechanism for the Differences in Efficiency and Variability of Active Metabolite Formation from Thienopyridine Antiplatelet Agents, Prasugrel and Clopidogrel*. In: Drug Metabolism and Disposition, 2009, vol. 37, no. 11, suppl. 37, p. 2145-2152.
8. Hagiuc C., Hagiuc R. *Riscul hemoragic gastrointestinal în sindroamele coronariene acute*. În: Clujul Medical, 2010, vol. 83, no. 1, p. 24-30.
9. Lau W., Gurbel P A., Watkins P. et al. *Contribution of Hepatic Cytochrome P450 3A4 Metabolic Activity to the Phenomenon of Clopidogrel Resistance*. In: Circulation, 2004, vol. 109, p. 166-171.
10. Matcovschi C., Safta V. În: *Ghid farmacoterapeutic*, 2010, p. 376.
11. Mega J., Simon T., Collet J-P. et al. *Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI*. In: JAMA, 2010, vol. 304, no. 16, p. 1821-1830.
12. Nguyen T. A., Diodati J., Pharand C. et al. *Resistance to Clopidogrel: A Review of the Evidence*. In: Journal of the American College of Cardiology, 2005, vol. 45, no. 8, p. 1157-1164.
13. Patrono C., Bachmann F. ș.a. *Document de consensus al experților privind utilizarea agenților antiplachetari*. În: Eur. Heart Journal, 2004, vol. 25, p. 166-181.
14. Shuldiner A., O'Connell J., Bliden K. et al. *Association of Cytochrome P450 2C19 Genotype With the Antiplatelet Effect and Clinical Efficacy of Clopidogrel Therapy*. In: JAMA, 2009, vol. 302, no. 8, p. 849-858.
15. Varenhorst Ch., James S., Erlinge D. et al. *Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamics responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease*. In: European Heart Journal, 2009, no. 30, p. 1744-1752.

Marta Dogot, studentă-doctorandă,
Catedra Sinteze Clinice,
USMF Nicolae Testemițanu,
Chișinău, str. Aleco Russo 11,
tel. mob.: 069805430,
e-mail: mdogot@inbox.ru

CZU 616.36-003.826:616.1

BOALA FICATULUI GRAS NONALCOOLIC:

NOI INDICI DE RISC

DE PATOLOGIE CARDIOVASCULARĂ

Ana FUIOR¹, Stela FUIOR², Angela PELTEC³,

¹Facultatea Medicină nr. 1, USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul Cardiologie intervențională,

IMSP Institutul de Cardiologie,

³Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Novel risk biomarkers of cardiovascular pathology in nonalcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects up to a third of the population worldwide and may confer increased cardiometabolic risk with consequent adverse cardiovascular outcomes independent of traditional cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. Cardiovascular diseases (CVD) are still the number one cause of death globally. NAFLD is a marker of pathological ectopic fat accumulation combined with a low-grade chronic inflammatory state. This disease leads to pathophysiological processes including abnormal glucose, fatty acid and lipoprotein metabolism, increased oxidative stress, deranged adipokine profile, hypercoagulability, endothelial dysfunction, and accelerated progression of atherosclerosis. Thus, atherosclerosis induces to a dysfunctional cardiometabolic phenotype with cardiovascular mortality representing the main mode of premature death in NAFLD. Novel biomarkers like gamma-glutamyltransferase, hemoglobin level, serum bilirubin and uric acid have been associated with risk of cardiovascular events in NAFLD. The understanding of relation between these markers, NAFLD and CVD could lead to better stratification of patients with high CV risk.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risks, gamma-glutamyltransferase, hemoglobin level, serum bilirubin, uric acid

Резюме

Новые биомаркеры риска сердечно-сосудистой патологии при безалкогольной жирной болезни печени

Безалкогольная жировая болезнь печени (БАЖБП) поражает более трети населения в мире. БАЖБП может увеличивать риски развития кардиоваскулярной патологии, с последующими неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, независимо от наличия традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и метаболического синдрома. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной причиной смерти во всем мире. Патогенное накопление

эктопического жира и состояние невыраженного хронического воспаления характерны для БАЖБП. Это заболевание появляется благодаря патологическому метаболизму глюкозы, жирных кислот и липопротеинов, повышению оксидативного стресса, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, а также ускорению прогрессирования атеросклероза. Таким образом, атеросклероз приводит к формированию дисфункционального кардиометаболического фенотипа, что определяет сердечно-сосудистую смертность, являющуюся основной причиной преждевременной смерти при в БАЖБП. Новые биомаркеры, такие как гамма-глутамилтрансфераза, гемоглобин, сывороточный билирубин и мочевиная кислота ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний при БАЖБП. Понимание взаимосвязи между этими маркерами, БАЖБП и ССЗ может привести к улучшению выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: безалкогольная жирная болезнь печени, сердечно-сосудистые риски, гамма-глутамилтрансфераза, гемоглобин, сывороточный билирубин, мочевиная кислота

Introducere

Potrivit datelor Organizației Mondiale a Sănătății, bolile cardiovasculare (BCV) reprezintă prima cauză a mortalității în lume. Aproximativ 17.7 milioane de oameni au decedat din cauza BCV în anul 2015, aceasta constituind 31% din valoarea totală a mortalității la nivel global. Persoanele ce pot suferi de o maladie cardiovasculară sunt expuse la riscuri metabolice (hiperlipidemie, hipertensiune și diabet) și riscuri comportamentale, precum ar fi: dieta incorectă, sedentarismul, fumatul și abuzul de alcool. Modul de viață sedentar și obezitatea asociate cu o alimentație incorectă și un grup mare necunoscut de factori genetici au o interacțiune certă pentru a produce sindromul metabolic (SMet). Evaluarea sindromului metabolic este o componentă importantă a stratificării riscurilor cardiovasculare.

Au fost elaborate mai multe algoritmi pentru evaluarea riscului clinic, care prezic evenimentele cardiovasculare într-un mod diferit și sunt calibrate în diferite regiuni geografice și diverși pacienți și cohorte de populație. Scorul Framingham (FRS) prezice riscul în următorii 10 ani de a avea orice eveniment cardiovascular, în timp ce PROCAM prezice doar riscul de a avea infarct miocardic. Algoritmul SCORE prezice mortalitatea cauzată de infarctul miocardic. Niciunul dintre aceste scoruri nu a fost realizat pentru a fi utilizat la pacienții simptomatici. Modelul de pre-

testare Diamond Forrester a fost întocmit pentru a evalua la pacienții simptomatici probabilitatea de a avea BCV. Cu toate acestea, nu se știe care algoritm este cel mai potrivit pentru a prezice probabilitatea de a avea BCV [13].

Boala ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) afectează până la 1/3 din populația globală și poate constitui un risc cardiometabolic înalt cu urmări nefavorabile în patologia BCV, neconsiderând factorii de risc tradiționali și prezența sindromului metabolic. Maladia este caracterizată prin rezistență la insulină și deseori este asociată cu diabetul zaharat tip II și cu obezitatea. BFGNA este un marker al acumulării patologice de grăsimi ectopice, combinate cu un grad scăzut de inflamație cronică, aceasta manifestându-se prin anumite procese patofiziologice nocive: dereglări ale metabolismului glucozei, ale acizilor grași și lipoproteinelor; creșterea stresului oxidativ; hipercoagulabilitate; disfuncție endotelială și progresare rapidă a procesului de ateroscleroză. Cea din urmă duce la alterarea fenotipului cardiometabolic, cu creșterea riscului de moarte prematură în maladia ficatului gras nonalcoolic [3]. Scopul acestui articol este analiza noilor factori de risc cardiovascular pentru pacienții cu BFGNA.

I. Patogeneza BCV în BFGNA

BFGNA este cea mai frecventă cauză a patologiei hepatice cronice în populația generală, caracterizându-se prin infiltrația lipidică a cel puțin 5% de hepatocite, cu un consum de alcool ce nu depășește 20 g/zi (2,5 unități), în absența altor patologii hepatice. BFGNA progresează de la steatoză simplă, fără semne de inflamație, până la steatohepatită însoțită de inflamație, balonare și necroza hepatocitelor. Stadiul final al evoluției este ciroza, care prezintă un risc înalt pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Steatohepatita nonalcoolică (SHNA) este stadiul mai avansat al acestei maladii, componentul "inflamator" suplimentar steatozei constituie un risc sporit de morbiditate și mortalitate în maladiile cardiovasculare decât o simplă steatoză. Rezistența la insulină și obezitatea, ambele fiind indici importanți în sindromul metabolic, sunt ferm asociate cu progresarea steatozei hepatice nonalcoolice [10].

Prevalența BFGNA la indivizii cu sindrom metabolic este de 4 ori mai mare în comparație cu cei ce nu au această maladie; 30% din indivizii cu BFGNA au sindrom metabolic [2]. Câteva studii au demonstrat creșterea prevalenței aterosclerozei coronariene la pacienții cu BFGNA.

Hamaguchi et al. [1] au analizat 1637 de indivizi sănătoși, înrolați pentru un control preventiv, și a găsit 19% din ei având schimbări ultrasonografice care denotau prezența BFGNA. La al 5-lea an de examinare, 5,2% din grupul BFGNA au suferit de un accident CV, în comparație cu 1% din grupul de control fără BFGNA. Printr-o serie de analize variate, asocierea dintre steatoza hepatică nonalcoolică și posibile accidente cardiovasculare a fost demonstrată independent de prezența SMet, precum și factorii de risc cardiovasculari convenționali. Chiar dacă aceste studii arată că BFGNA poate fi considerată un predictor în patologia cardiovasculară, independent de prezența sau absența diabetului zaharat, există limitări prin lipsa sensibilității ultrasonografice în determinarea BFGNA [3].

I.1. Rezistența la insulină (RI)

Conținutul de grăsime în ficat pare a fi cel mai bun predictor al rezistenței la insulină în mușchii scheletici, țesutul adipos și ficat. Evenimentele cardiovasculare nefavorabile sunt asociate cu prezența grăsimii sau a inflamației în ficat și cresc progresiv în stadiile avansate ale BFGNA. Dezvoltarea RI este factorul-cheie în inițierea și progresarea BFGNA, fiind cauza alterării metabolismului glucozei, acizilor grași și lipoproteinelor. Dereglarea transportului celular al acizilor grași liberi (AGL), cauzat probabil de hiperinsulinemie, este implicată în patogeneza distribuției ectopice a grăsimii prin redirecționarea trigliceridelor (TG) de la țesutul adipos spre alte organe-țintă, precum ar fi mușchii scheletici și ficatul. Ca urmare, se dereglează sistemul de semnalizare a insulinei în aceste țesuturi, ceea ce duce la exacerbaria RI și la o cascadă cardiometabolică disfuncțională. Procesele inflamatorii, adipokinele, *acumularea excesivă de grăsime în alte organe decât țesutul adipos (grăsimi ectopice)* conduc la creșterea riscului CV [3].

I.2. Grăsimea viscerală (GV)

GV pare a avea o corelație pozitivă independentă cu volumul grăsimii hepatice. AGL plasmatici reprezintă principala sursă de TG hepatice în BFGNA, explicând asocierea dintre SMet și BFGNA – circumferința abdominală (CA) reprezintă un criteriu pentru Smet. Studiile arată că creșterea masei GV este independent asociată cu deteriorarea toleranței la glucoză, rezistență la insulină și dislipidemie [4]. Așadar, creșterea masei GV reprezintă un risc pentru BCV, indiferent de prezența diabetului.

Lipoliza crescută a grăsimii viscerale, indusă de rezistența la insulină, provoacă sporirea fluxului AGL în vena portală, fiind transportați direct spre ficat, ce provoacă creșterea conținutului de grăsimi hepatice. Mecanismul descris explică interrelația grăsimii viscerale cu cea hepatică și reprezintă esența ipotezei numite "portală". GV, pe lângă faptul că este un organ-depozit, se consideră și metabolic activă, secretând diferite adipokine, citokine și hormoni cu rol de reglare a inflamației, grăsimii hepatice, RI și în acest fel modifică riscurile pentru BCG. Obezitatea, în unele situații, reprezintă o formă ușoară de inflamație sistemică, ce conduce la dezvoltarea vasculopatiilor și la creșterea riscului CV, prin eliberarea continuă a moleculelor bioactive proinflamatorii și aterogene [3].

I.3. Grăsimea din epicard

Grăsimea din epicard este localizată în apropiere de miocard și adventitia coronarelor; având o vascularizare comună, execută un efect paracrin și vasocrin asupra cordului și vaselor acestuia. Creșterea volumului grăsimii din epicard sau pericard (epicardică și pericardică) corelează cu cantitatea GV la pacienții obezi și nonobezi. Nivelul de adiponectină este cu mult mai jos în țesutul adipos epicardic izolat de la pacienții cu patologie coronariană severă, în comparație cu cei fără această maladie. Volumul de grăsime pericardică de asemenea corelează cu mulți markeri inflamatori și cu stresul oxidativ, prin urmare având similarități în funcția proinflamatorie a adipokinei între grăsimea epicardică și cea viscerală.

Grăsimea pericardică poate prezice, de sine stătător, manifestările nefavorabile CV la pacienții asimptomatici, chiar și după ajustarea lor conform scorului Framingham și indicelui masei corporale (IMC). Scăderea ponderală prin exerciții fizice și o dietă slab calorică duc la reducerea grăsimii epicardice, viscerale, și la creșterea sensibilității la insulină. Creșterea volumului de grăsime epicardică are o legătură clar negativă cu indicele cardiac, corelând direct cu nivelul de TG intramiocardice. Grăsimea epicardică și cea miocardică sunt depozite ectopice ale grăsimii și pot fi cu siguranță considerate un marker patofiziologic al dezvoltării BFGNA și RI și a patologiei CV [3].

I.4. Inflamația

Stresul oxidativ și stresul reticulului endoplasmatic (RE) provoacă eliberarea citokinelor inflamatorii. Inflamația are un rol primordial pentru toate stadiile aterosclerozei, inclusiv disfuncția

endotelială, formarea plăcii ateromatoase și tromboza. Creșterea severității inflamației și a rezistenței la insulină în BFGNA duce la urmări cardiometabolice nefavorabile. *Proteina C-reactivă* (PCR) de înaltă sensibilitate (produsă de ficat și fiind un marker al inflamației) este un predictor independent al evenimentelor CV. Există o puternică legătură între PCR și supraponderabilitate, indicând că unele asocieri dintre PCR și accidentele cardiovasculare sunt cauzate de adipozitate, chiar dacă alte riscuri cardiovasculare, precum fumatul și rezistența la insulină, corelează independent cu valorile PCR. Există o presupunere că nivelul de PCR poate juca un rol cauzal pentru riscul aterosclerotic (inflamația pare a preceda creșterea în greutate) [2].

Fibrinogenul și inhibitorul activării de plasminogen-1 (PAI-1) provin de asemenea din țesutul hepatic și sunt activatori ai sistemului de coagulare, favorizând aterotromboza. Un studiu realizat de Targher et al. [12] a arătat că pacienții cu steatohepatită nonalcoolică, confirmată prin biopsie, aveau niveluri semnificativ mai ridicate de PCR de mare sensibilitate, de fibrinogen și PAI-1, comparativ cu controlul.

Factorul nuclear kappa-B (NF-kB) este un factor de transcripție hepatocelular care joacă un rol-cheie în inflamația intrahepatică. Nivelul crescut de NF-kB conduce la producerea hepatică a citokinelor proinflamatorii IL-6, IL-1b și TNF- α , precum și la activarea celulelor Kupffer și a macrofagelor, posibil agravând inflamația hepatică. Steatoza hepatică poate provoca inflamația prin lipotoxicitate și reacții ale stresului oxidativ din reticulul endoplasmatic, precum și prin disfuncțiile mitocondrice prin oxidarea crescută a acizilor grași în exces. Disfuncția și deteriorarea mitocondrică sunt asociate cu RI și ateroscleroză în mai multe studii, reprezentând o legătură plauzibilă între BFGNA și riscul crescut de BCG.³

I.5. Dislipidemia

BFGNA este caracterizată printr-un profil lipidic aterogen, format dintr-un nivel crescut de TG, lipoproteine VLDL (very low-density lipoprotein), LDL (low-density protein), colesterol, o concentrație mărită de apolipoproteină B100 și un nivel scăzut de HDL (high-density lipoprotein). Acest profil dislipidemic este ferm asociat cu rezultate cardiovasculare nefavorabile [3].

I.6. Metabolismul miocardic în BFGNA

Un studiu [7] a determinat că pacienții cu un nivel crescut de grăsime hepatică prezintă valori mult scăzute ale sensibilității la insulină, asimi-

larea redusă a glucozei de către miocard, reducerea fluxului coronarian de rezervă și creșterea valorilor markerilor inflamatori și a moleculelor de adeziune. S-a constatat prezența unei afectări masive a metabolismului energetic al ventriculului stâng, precum și creșterea grăsimii epicardice la pacienții cu BFGNA, în comparație cu grupul de control. În același timp, la ambele grupuri studiate structura morfologică a ventriculului stâng și funcția sistolică/diastolică nu au prezentat schimbări patologice. Se concluzionează că pacienții cu steatoză hepatică pot avea dereglări ale metabolismului cardiac înainte de remodelarea structurală și funcțională cardiacă, ducând la creșterea masei ventriculare stângi și la disfuncția diastolică. Factorul precipitant pentru acest fenotip cardiac disfuncțional pare a fi dezvoltarea RI hepatice și sistemice, urmată de hiperinsulinemie și nivel înalt de disponibilitate a AGL, asociat cu rezistența miocardică la insulină.

Metabolismul energetic produs de cardiomiocite devine ineficient, trecând mai degrabă la grăsimi decât la oxidarea glucozei, ceea ce se produce în condiții fiziologice, și producând mai puțin ATP per moleculă de oxigen consumată. Prin acest surmenaj progresiv se potențează disfuncția miocardică, ceea ce conduce în cele din urmă la remodelare compensatorie-adaptivă și leziune miocardică. Excesul de aport al acizilor grași liberi conduce de asemenea la lipotoxicitate cardiacă prin acumulare de lipide intracelulare și depășirea capacității oxidative a cardiomiocitului, rezultând în creșterea stresului oxidativ, apoptoză cardiacă și disfuncția acesteia [3].

II. Biomarkeri noi ce conduc la dezvoltarea BCV

II.1. Disfuncția adipocitelor

Dezechilibrul energetic duce la un nivel crescut de glucoză și TG în sânge, cauzând hipertrofia și hiperplazie adipocitară, prin urmare și procese inflamatorii în țesutul adipos. Hiperplazia și hipertrofia dereglează capacitatea de absorbție a nutrienților excesivi, astfel adipocitele nu pot depozita TG și glucoza, ceea ce duce la disfuncție adipocitară. Disfuncția adipocitară este reprezentată prin inflamație locală, caracterizată prin infiltrarea cu celule inflamatoare și nivel crescut de citokine proinflamatorii, care la rândul lor activează alte cascade inflamatorii [2].

II.2. Adipokinele

Adipokinele sunt proteine bioactive secrete de țesutul adipos. Producția dezechilibrată a adipokinelor participă în patogeniza

comorbidităților asociate cu obezitate (dereglări ale metabolismului lipidic și glucidic, tulburări de sațietate, creșterea inflamației, tulburări ale hemostazei și angiogenezei, creșterea presiunii sangvine). Leptina și adiponectina reprezintă cele mai proeminente funcțional adipokine, ce modulează rezistența la insulină, inflamația și stresul oxidativ.

Leptina este un factor al sațietății, predominant sintetizat în adipocite, este un instrument de reglare a apetitului și a metabolismului de la nivelul hipotalamusului. Teoretic, funcția leptinei este de a scădea apetitul în caz de supraponderabilitate și a crește cheltuielile energetice.

Adiponectina este un hormon specific țesutului adipos, cu proprietăți antiinflamatoare și insulin-sensibilizante, fiind și un factor de protecție împotriva obezității și patologiilor asociate. Nivelurile înalte ale adiponectinei (în special forma adiponectinei cu greutate moleculară înaltă) au fost asociate cu valori scăzute ale PCR, valori diminuate ale grosimei intimei carotidelor și sensibilitate adecvată la insulină. Cel mai promițător este faptul că adiponectina poate fi modificată prin simple schimbări ale modului de viață. Utilizarea adiponectinelor ca biomarkeri ai sensibilității la insulină și/sau ca factor de risc cardiovascular capătă tot mai mult support [2].

II.3. Disfuncția mitocondrială și stresul oxidativ (SO)

Excesul nutritiv ce produce disfuncție adipocitară și stresul reticulului endoplasmatic poate duce la disfuncție mitocondrială și SO. Surplusul de nutrimente provoacă o hiperactivitate mitocondrială. SO apare atunci când formarea tipurilor de oxigen reactiv și a altor elemente nu mai poate fi controlată prin reacții compensatorii ale rețelei antioxidante endogene. SO pare a juca un rol important în metabolismul colesterolului. LDL-ul oxidat este toxic pentru vascularizație, iar unele studii invitro au demonstrat că HDL se comportă ca un antioxidant [2].

III. Biomarkeri noi ce conduc la dezvoltarea BCV la pacienți cu BFGNA

Pe lângă faptul că SMet însuși conferă un risc dublu de mortalitate CV, există alte dovezi care asociază BFGNA cu creșterea riscului morbidității CV, mai mult decât cele asociate criteriilor MetS. BFGNA în sine contribuie la accelerarea aterosclerozei.

III.1. Gamaglutamiltransferaza

Numeroase studii epidemiologice [1, 5] au semnalat o incidență crescută a BCV la pacienții

cu BFGNA, în comparație cu populația generală. Unele dintre aceste studii au arătat o asociere semnificativă între creșterea nivelului *gamaglutamiltransferazei* (GGT) și mortalitatea CV (durata medie de urmărire a fost de 12 ani), după ce au fost înlăturați factorii de risc tipici cardiovasculari și ajustat IMC. Fraser A. et al. [5] în metaanaliza ce a vizat 10 studii a confirmat existența unei legături independente între nivelul crescut de GGT și evenimentele CV nefavorabile. Totuși, GGT este exprimată în plăcile aterosclerotice și are un rol în stresului oxidativ, de asemenea fiind asociată cu componentele SMet [2].

III. 2. **Alaninaminotransferaza (ALAT)**

ALAT a fost asociată cu volumul grăsimilor din ficat mai mult decât GGT. De asemenea, studiile de cohort [2] au arătat că există o relație independentă între nivelul crescut de ALAT și mortalitatea CV, după ajustarea factorilor de risc CV. Corelația dintre nivelul de ALAT crescut și GGT cu BCV în studiile respective poate reflecta asocierea lor semnificativă cu rezistența la insulină, aceasta fiind mai mult un risc înalt pentru patologia cardiovasculară, decât un marker pentru determinarea severității BFGNA.

III.3. **Hemoglobina (Hb)**

Există dovezi precum că Hb poate fi considerată un marker al maladiilor asociate cu glicemia, stresul oxidativ, hipertensiunea, insulin-rezistența, obezitatea și diabetul. Mai mult decât atât, cel puțin 4 studii recente au determinat valori ridicate ale Hb, constituind un factor de risc aparte pentru steatoza hepatică nonalcoolică, steatohepatita nonalcoolică și fibroza hepatică. Yilmaz Y. et al. [14], într-un studio, a demonstrat cert că valoarea predictivă independentă a hemoglobinei pentru BFGNA este limitată, mai ales la persoanele fără sindromul metabolic. Mecanismul exact prin care Hb crescută poate duce la un risc mai înalt de BFGNA nu este cunoscut, dar ipoteza de bază este că valorile înalte ale Hb duc la sporirea viscozității sangvine, astfel crește rezistența periferică, reducând fluxul sangvin și deregând perfuzia ficatului. Hipoperfuzia hepatică preconizează o fibroză accelerată. În plus, acumularea excesivă a fierului poate crește afectarea ficatului prin SO și peroxidare lipidică [11].

III.4. **Bilirubina serică**

Bilirubina serică, produsul final al catabolismului hemului, are efecte antioxidante și citoprotectoare puternice. La nivel molecular, bilirubina captează radicalii peroxil, radicalii hidroxil și speciile reactive de azot, în acest fel

previne oxidarea lipidelor intracelulare. Mai multe dovezi clinice susțin ferm efectele citoprotectoare benefice ale bilirubinei. Nivelurile mai ridicate de bilirubină sunt invers asociate cu nivelul de insulină, rezistența la insulină și diabetul zaharat. Nivelurile crescute ale bilirubinei sunt legate de asemenea de riscul redus al BCV, inclusiv boala coronariană, accidentul vascular cerebral și boala vasculară periferică. Prin urmare, se poate presupune că bilirubina serică crescută poate diminua stresul oxidativ, reduce inflamația și riscul BFGNA. Cu toate acestea, au fost efectuate doar câteva studii privind asocierea nivelului seric de bilirubină cu BFGNA [6].

III.5. **Acidului uric (AU)**

Lonardo et al. [9] au descris o asociere între BFGNA și nivelurile serice ale AU într-un mic studiu de caz-control al pacienților italieni cu BFGNA diagnosticată ultrasonografic. Relația dintre AU și BFGNA a fost apoi confirmată în studii transversale și prospective, în care AU a reprezentat un factor de risc independent pentru BFGNA. Recent s-a arătat o predispoziție mai înaltă spre BFGNA la subiecții cu AU mai mare, comparativ cu cei cu niveluri mai scăzute. S-a observat un răspuns liniar de reacție-doză între AU și BFGNA la fiecare creștere de 1 mg a AU, ceea ce a sporit cu 21% riscului pentru BFGNA. Mai mult, la pacienții cu boală arterială coronariană cunoscută, hiperuricemia a fost raportată ca un predictor puternic al mortalității la persoanele supraponderale sau obeze, la care steatoza hepatică a fost extrem de răspândită [8].

IV. **Tratamentul BFGNA**

Tratamentul farmacologic pentru BFGNA nu a fost stabilit încă, schimbarea modului de viață, precum ar fi efortul fizic, alimentarea corectă, IMC corespunzător, reprezintă unicele recomandări terapeutice cu beneficiu demonstrat. Din punctul de vedere al cardiologilor, medicamentele hipolipemiente (de ex., statinele), insulino-sensibilizatori (de ex., tiazolidinediona, metformina) și agenții antihipertensivi nu au arătat un risc suplimentar sau o valoare benefică în BFGNA față de ghidurile deja stabilite pentru tratamentul dislipidemiilor, diabetului și hipertensiunii.

Dat fiind faptul că există o asociere a riscului înalt CV la subiecții cu BFGNA indus prin stări proaterogenice și proinflamatorii, este surprinzător faptul că statinele, cu efectul lor antiaterosclerotic, antioxidant și antiinflamator, nu au arătat niciun efect benefic cert în BFGNA. O posibilă explicație ar fi că statinele sunt cunoscute la fel

pentru efectul lor deteriorant al sensibilității la insulină, ceea ce poate avea ca rezultat un efect neutru net în tratamentul BFGNA. O altă explicație ar fi durata neadecvată a studiului, astfel încât schimbările inflamatorii să poată fi interpretate în rezultate clinice benefice, ori alegerea incorectă a grupului de studiu.

Este important de punctat că pacienții cu steatoză hepatică nu sunt supuși unui risc mai înalt de hepatotoxicitate cauzată de statine și în anul 2006 Liver Expert Panel a prezentat un raport unde se arată că statinele pot fi utilizate în steatoza hepatică și în steatohepatită nonalcoolică, fără a fi monitorizat des nivelul enzimelor hepatice. Prin urmare, medicii-cardiologi nu ar trebui să fie împiedicați de a prescrie sau a continua tratamentul cu statine la pacienții cu BFGNA, cu excepția dereglării funcției sintetizatorii hepatice sau decompensării acesteia.

Dat fiind faptul că BFGNA are o prevalență înaltă, este de dorit ca înainte de prescrierea tratamentului cu statine să fie efectuată o analiză a enzimelor hepatice, mai bine decât să fie accidental descoperit în cele din urmă un nivel înalt al transaminazelor indus de tratamentul cu statine. Medicii de familie deseori iau decizia promptă de a stopa tratamentul cu statine dacă observă un nivel înalt al transaminazelor, când de fapt afectarea hepatică se consideră atunci când pe lângă aceste valori ridicate ar trebui să fie majorată și bilirubina (de 2 ori mai mare decât norma de sus). Pacienții care au suferit un episod de sindrom coronarian acut sunt supuși tratamentului cu statine în doze majorate. Rămâne de stabilit dacă bolnavilor cu BFGNA și nivel de transaminaze mărit (de 3 ori față de limita superioară) trebuie de indicat statine cu doze marite la început, pentru că ei au risc dublu sau chiar triplu să dezvolte „transaminitis”, față de tratamentul cu statine în doze moderate sau mici.

Până la rezultate demonstrate științific, este necesară o atitudine precaută și inițierea tratamentului cu doze mici de statine și un follow-up continuu, cu ajustarea dozelor conform analizelor biochimice. Această atitudine este indicată și pentru alte tipuri de medicamente ce sunt metabolizate în ficat: amiodarona, acidul nicotinic, blocatorii canalului de calciu și inhibitorii enzimei de conversie, chiar dacă majoritatea subiecților cu BFGNA tolerează aceste medicamente foarte bine.

Acizii grași polinesaturați cu catenă lungă N-3 (AGPN N-3) reprezintă potențialul tratament farmacologic viabil în BFGNA. Acest grup de acizi

grași în doze mari sunt eficienți în reducerea nivelului TG și al acizilor grași liberi plasmatici, ambele fiind mărite în BFGNA și asociate cu un risc CV înalt. Actualmente se desfășoară un studiu dublu orb în grupul de pacienți cu BFGNA, pentru a investiga efectul tratamentului de lungă durată cu doze mari de AGPN N-3 (Omacor) asupra markerilor riscului CV și sensibilității insulinice.

Orice pacient cu steatohepatită nonalcoolică, fiind consultat de un cardiolog, trebuie să fie văzut ca unul cu un risc cardiovascular înalt aproape dublu în comparație cu generația acestuia, și fiecare risc CV trebuie controlat minuțios, pentru a reduce efectul riscului general. O atenție deosebită se va acorda nivelului TG și ratei TG/HDL – indicatori care sunt deseori trecuți cu vederea. Aceștia însă ar putea preveni independent un caz de maladie CV. Cu siguranță, pentru pacienții diabetici, o rată de 2.5 pentru TG/HDL ar sugera o suplینire a tratamentului cu acid nicotinic, un fibrat sau AGPN N-3, suplimentar la statine, și sfaturi de modificare a stilului de viață [3].

V. Concluzii

În ultimii ani a fost confirmată o puternică legătură între BFGNA și rata crescută a riscului pentru bolile cardiovasculare la persoanele cu sau fără prezența sistemului metabolic. BFGNA este acum cunoscută ca un factor de risc pentru cazurile cardiovasculare nefaste, inclusiv mortalitatea și morbiditatea după accidente CV majore.

În ciuda dovezilor ce arată o relație directă între BFGNA și riscul cardiovascular înalt, există incertitudinea legată de considerarea BFGNA ca un rol de prognoză în stratificarea riscului pentru bolile coronariene. Sunt necesare studii de control, pentru a stabili dacă adăugarea BFGNA la sistemele curente de calculare a riscului CV va aduce o ameliorare în predicția riscurilor maladiilor cardiovasculare.

Rămâne a fi o dilemă dacă valoarea prognostică a BFGNA pentru dezvoltarea și evoluția maladiilor cardiovasculare este aplicabilă doar pentru steatohepatita nonalcoolică sau și pentru steatoza hepatică. Așadar, este nevoie de mai multe cercetări, pentru a înțelege patofiziologia dintre BFGNA și bolile cardiovasculare, precum și pentru elucidarea profilului genetic în BFGNA [10].

Bibliografie

1. Akabame S., Hamaguchi M., Tomiyasu K., et al. *Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT)*. In: Circ. J., 2008, no. 72, p. 618–625.

2. Balagopal P.B., de Ferranti S.D., Cook S. et al. *Non-traditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: Mechanistic, research, and clinical considerations for youth: A scientific statement from the american heart association*. In: *Circulation*, 2011, no. 123, p. 2749–2769.
3. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?* In: *Eur. Heart J.*, 2012, no. 33, p. 1190–1200.
4. Despres J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al. *Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk*. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, no. 28, p. 1039–1049.
5. Fraser A., Harris R., Sattar N. et al. *Gammaglutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis*. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, no. 27, p. 2729–2735.
6. Kwak M.S., Kim D., Chung G.E. et al. *Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease*. In: *Clin. Mol. Hepatol.*, 2012, no. 18, p. 383–390.
7. Lautamaki R., Borra R., Iozzo P. et al. *Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes*. In: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, no. 291, p. E282–E290.
8. Lombardi R., Pisano G., Fargion S. *Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD*. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, no. 17, p. 548.
9. Lonardo A., Loria P., Leonardi F. et al. *Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study*. In: *Dig. Liver Dis.*, 2002, no. 34, p. 204–211.
10. Patil R., Sood G.K. *Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk*. In: *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2017, no. 8, p. 51–58.
11. Peltec A., *Hemoglobin level as a cardiovascular risk factor*. In: *Arta Medica*, 2016, no. 2, p. 17–21.
12. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. *NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men*. In: *Obesity (Silver Spring)*, 2008, no. 16, p. 1394–1399.
13. Versteyleen M.O., Joosen I.A., Shaw L.J. et al. *Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events*. In: *J. Nucl. Cardiol.*, 2011; no. 18, p. 904–911.
14. Yilmaz Y., Senates E., Ayyildiz T. et al. *Characterization of nonalcoholic fatty liver disease unrelated to the metabolic syndrome*. In: *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012, no. 42, p. 411–418.

Ana Fuior, studentă anul VI, grupa M1201,
USMF Nicolae Testemițanu,
telefon: 068621080
e-mail: anafuior@gmail.com

CZU: [616.36-004+616.36-006.04]-089

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI HEPATOCELULAR ÎN STADIUL INCIPIENT ȘI ÎN CEL INTEREDIAR PE FUNDAL DE CIROZĂ HEPATICĂ

**Vladimir HOTINEANU¹, Adrian HOTINEANU¹,
Serghei BURGOCP²**

¹Catedra Chirurgie 2, IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul de cercetări științifice
Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Surgical approach of early and intermediate hepatocellular carcinoma (HCC) on cirrhotic liver

Surgical resection and liver transplantation are the methods that become a potentially curative in treatment in early stages. The stage of cirrhosis and liver function reserves are an integral component in the selection of optimal treatment. The purpose of this research is to determine the impact of the severity of liver cirrhosis and HCC stage to the selection of surgical treatment.

30 patients were analyzed with early and intermediate stage of HCC based on liver cirrhosis Child A, who were supposed to surgical treatment and 4 patients after transplantation. Minor hepatectomy were performed in 51% and 49% of cases – major hepatectomy. Postoperative morbidity was 38,7%, mortality – 6%. Overall 5 years survival rate was 35%, HCC recurrence occurred in 84% cases (70% local recurrence and 26% of extra-hepatic manifestations of HCC).

Surgical treatment of early stage of HCC based on cirrhosis, contributes to a relatively high survival rate, ensuring in the same time a better quality of life, acceptable results may be achieved in an intermediate stage of the HCC and compensated stage of cirrhosis. The presence of clinically detectable portal hypertension negatively affect post-operative results, however, it should not be taken as a contraindication for surgical resection. Liver transplant is the operation of choice in these patients with condition that they correspond to Milan criteria.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, liver resection, liver transplantation*

Резюме

Хирургическое лечение гепатоцеллюлярной карциномы в ранней и промежуточной стадии, на фоне цирроза печени

Резекция печени и трансплантация печени, являются потенциально лечебными методами на ранней стадии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Ста-

dia dezvoltării cirozei ficatului și a funcțiilor hepatice. Rezervele hepatice sunt componente integrante în selectarea tratamentului optim al acestor pacienți [2].

La pacienții cu ciroză Child A și hipertensiune portală (HTP), care corespund criteriilor Milano, se presupune că transplantul de ficat este metoda optimă de tratament [3]. Rezecția

chirurgicală este pe larg acceptată ca metodă de elecție în stadiul incipient, cu funcția hepatică relativ păstrată. Scopul acestei cercetări a fost determinarea impactului severității cirozei și al stadiului CHC asupra alegerii metodei de tratament chirurgical.

În gestionarea CHC, la orice pacient este necesar de evidențiat principalele elemente-cheie, cum ar fi: prezența cirozei cu semne clinice de HTP, funcția hepatică, dimensiunile tumorii, prezența invaziei vasculare și starea generală a pacientului [4]. Până nu demult, obiectivul tratamentului CHC era îndepărtarea tumorii [5]. Actualmente, scopul principal în terapia CHC este acela de a-i oferi pacientului o supraviețuire cât mai lungă, cu o calitate de viață mai înaltă [6]. Pentru a atinge aceste scopuri, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) a elaborat sistemul de stadializare a CHC (figura 1).

Cuvinte cheie: hepatocelulară carcinomă, ciroză ficatului, rezecție ficatului, transplant ficatului

Introducere

Cancerul hepatocelular (CHC) a devenit a treia cauză de deces de cancer, totodată ciroza hepatică este principala cauză de dezvoltare a CHC și are un impact negativ asupra apariției bolii, de asemenea complică abordarea chirurgicală, chiar și într-un stadiu incipient [1]. Rezecția chirurgicală și transplantul hepatic (TH) au devenit metode de tratament potențial curative în stadiul incipient al bolii. Invazia vasculară, răspândirea procesului patologic, stadiul cirozei și rezervele funcționale hepatice sunt componente integrante în selectarea tratamentului optim al acestor pacienți [2].

La pacienții cu ciroză Child A și hipertensiune portală (HTP), care corespund criteriilor Milano, se presupune că transplantul de ficat este metoda optimă de tratament [3]. Rezecția

chirurgicală este pe larg acceptată ca metodă de elecție în stadiul incipient, cu funcția hepatică relativ păstrată. Scopul acestei cercetări a fost determinarea impactului severității cirozei și al stadiului CHC asupra alegerii metodei de tratament chirurgical.

În gestionarea CHC, la orice pacient este necesar de evidențiat principalele elemente-cheie, cum ar fi: prezența cirozei cu semne clinice de HTP, funcția hepatică, dimensiunile tumorii, prezența invaziei vasculare și starea generală a pacientului [4]. Până nu demult, obiectivul tratamentului CHC era îndepărtarea tumorii [5]. Actualmente, scopul principal în terapia CHC este acela de a-i oferi pacientului o supraviețuire cât mai lungă, cu o calitate de viață mai înaltă [6]. Pentru a atinge aceste scopuri, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) a elaborat sistemul de stadializare a CHC (figura 1).

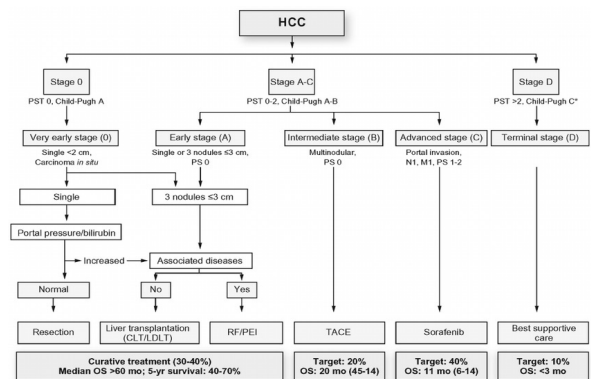


Figura 1. Stadializarea CHC conform BCLC

Având în vedere recomandările BCLC, candidații pentru rezecția chirurgicală sunt pacienții cu tumoră solitară de dimensiuni mici și funcție hepatică compensată [7]. Candidații pentru transplantul hepatic sunt pacienții cu o tumoră unică până la 5 cm sau maximum 3 noduli până la 3 cm, cu funcție hepatică necompensată. Cele mai multe întrebări privind modalitatea tratamentului chirurgical apar la bolnavii cu tumori de dimensiuni mari, care corespund stadiului incipient și celui intermediar [8]. Cele mai mari confuzii apar în privința mărimii tumorii și prezenței hipertensiunii portale.

Mărimea „per se” nu poate fi o contraindicație pentru rezecția hepatică, dar necesită evaluare CT angiografică privind invazia vasculară și volumul ficatului restant [9]. Subclasificarea stadiului intermediar presupune o tumoră mai mare de 5 cm sau multiple leziuni mai mari de 3 cm (figura 2).

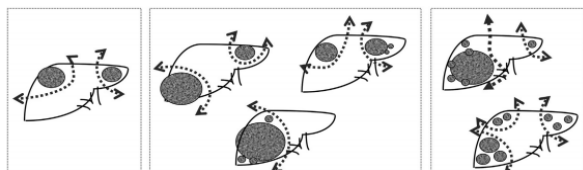


Figura 2. Variantele posibile ale CHC în stadiul intermediar

În studiul prezent am analizat beneficiul rezecției hepatice la pacienții cu CHC în stadiul incipient și în cel intermediar, precum și transplantul hepatic, ce corespunde criteriilor Milano [10].

Material și metode

Au fost analizați 30 de pacienți cu CHC în stadiul incipient și în cel intermediar grefat pe ciroză hepatică Child A, care au suportat tratament chirurgical, și 4 pacienți după transplant hepatic. La toți s-au determinat markeri pozitivi de virusul hepatitei B, C sau D în diferite combinații.

Diagnosticul de CHC a fost stabilit la CT cu contrast sau angiographic, cu determinarea mărimii, localizării, numărului leziunilor tumorale, prezenței invaziei vasculare și volumului hepatic restant, pentru a evita insuficiența hepatică post-rezecție. Titarea nivelului de AFP a devenit o procedură-standard, evaluată la toți pacienții cu formațiuni tumorale hepatice cu scop de diagnostic și predictiv. Contraindicații pentru tratamentul chirurgical au fost: prezența HTP gr. II, ascita, trombocitopenia.

Hepatectomii minore (<3 segmente) s-au efectuat în 53% și hepatectomii majore – în 47% cazuri. Dimensiunile tumorii au fost de la 1,5 cm până la 15 cm (cu o medie de 6 cm), (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica pacienților

Sexul (B/F)	78%/22%
Vârsta medie (ani)	62(30-76)
Child-Pugh A	100%
VHC +	67%
Numărul de noduli	1(1-5)
Dimensiunea medie a tumorii (cm)	6(1.5-15)
Hepatectomii majore (>3 segmente), %	47%
Mortalitate postoperatorie (%)	6,23%
Morbiditate postoperatorie (%)	38%

Morbiditatea postoperatorie a fost de 38% (n=12), mortalitatea postoperatorie – 6% (n=2). Rata de supraviețuire globală la 5 ani a fost de 35% (figura 3), recidiva CHC a avut loc în proporție de 84% (70% recidive locale și 26% din manifestările extrahepatice ale CHC).

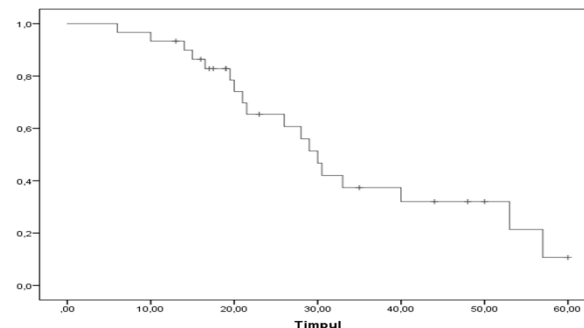


Figura 3. Supraviețuirea generală a pacienților supuși rezecției hepatice

Am analizat separat supraviețuirea generală la 5 ani la pacienții supuși rezecției chirurgicale pentru CHC în stadiul incipient (39%) și în stadiul rezecției chirurgicale pentru CHC în stadiul incipient (39%) și în stadiul intermediar (21%), (figura 4). Rezultatele obținute pot fi considerate acceptabile și corespund datelor din studii randomizate multicentrice. Având în vedere diferența numărului pacienților cu supraviețuire la 5 ani, am identificat principalii factori ce influențează asupra supraviețuirii: invazie extrahepatică (invazie vasculară), marginea rezecției < 1 cm, mai mult de 3 noduli, dimensiunile tumorii > 6 cm, vârsta > 65 de ani.

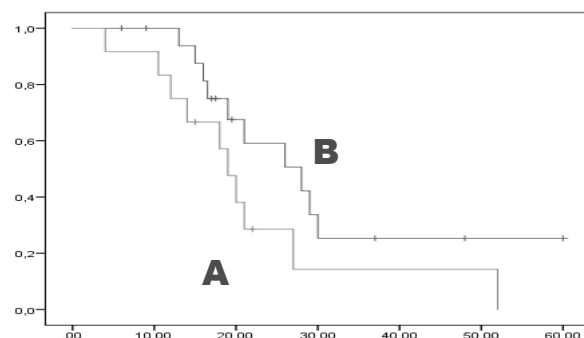


Figura 4. Supraviețuirea generală a pacienților supuși rezecției hepatice în stadiul incipient (A) și în stadiul intermediar (B)

Cele mai proaste rezultate au fost observate la pacienții cu semne clinice de hipertensiune portal, dintre care doi au decedat postoperatoriu din cauza decompensării dramatice a funcției hepatice. Restul 4 pacienți cu HTP gr II au prezentat complicații postoperatorii grave, care au pus în

pericol viața bolnavului (acidoză, majorarea gradului de HTP, hemoragie postoperatorie din tranșa rezecției hepatice și din varicele esofagiene).

Patru pacienți au fost supuși transplantului hepatic pentru CHC. Toți au corespuns criteriilor Milano, având o vârstă medie de 46 de ani. În toate cazurile am stabilit HTP clinic semnificativă. Doi dintre ei au suportat transplant hepatic cu hemificat drept de la donator viu, alții doi – transplant hepatic cu ficat integru de la donator aflat în moarte cerebrală (tabelul 2).

Toți pacienți care au suferit transplant hepatic sunt fără recurență detectată, timpul de observare este de 34, 29, 12 și 8 luni respectiv.

Tabelul 2

Caracteristica pacienților supuși transplantului hepatic

BCLC stadiu incipient	4
Criteriile Milano	100%
Vârsta medie (ani)	46 (32-53)
Child-Pugh A	n=3 (75%)
Child-Pugh B	n=1 (25%)
Hipertensiune portală	100%
Recidivare	0%
Mortalitate postoperatorie	0%
Morbiditate postoperatorie	0%

Concluzii

Scopul tratamentului CHC în stadiul incipient grefat în ciroza hepatică a fost de a asigura o supraviețuire mai lungă, cu cea mai bună calitate a vieții posibilă. Un candidat ideal pentru rezecție hepatică ar fi bolnavul cu o singură tumoră de orice dimensiune, fără semne de răspândire extrahepatică, fără semne de ivazie a venei porte sau a venelor hepatice, fără semne clinice de hipertensiune portală, cu Child A.

Prezența hipertensiunii portale semnificative clinic influențează negativ asupra rezultatelor postoperatorii la pacienții cu ciroză compensată care au suportat rezecție hepatică. Chiar dacă prezența hipertensiunii portale semnificative clinic nu ar trebui să fie considerată o contraindicație

absolută pentru rezecție, rezultatele obținute arată că hipertensiunea portală este un factor major de prognostic negativ. Transplantul de ficat este operația de elecție la acești pacienți, cu condiția că aceștia îndeplinesc criteriile Milano.

Bibliografie

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. In: Int. J. Cancer, 2014; nr. 136, p. 359-386.
2. Tomimaru Y., Wada H., Eguchi H. et al. *Clinical significance of surgical resection of metastatic lymph nodes from hepatocellular carcinoma*. In: Surg. Today, 2015; nr. 45, p. 1112-1120.
3. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J. *Hepatocellular carcinoma*. In: Lancet, 2003; nr. 362, p. 1907-1917.
4. Jordi B., Morris S. *Diseases AAftSoL. Management of hepatocellular carcinoma: An update*. In: Hepatology, 2011; nr. 53, p. 1020-1022.
5. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al. *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. In: Hepatology, 2002; nr. 35, p. 1164-1171.
6. Zhong J.H., Ke Y., Gong W.F. et al. *Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma*. In: Ann. Surg., 2013; nr. 260, p. 329-340.
7. Ercolani G., Grazi G.L., Ravaioli M., Gaudio D.M. *Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: Univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence*. In: Ann. Surg., 2003; nr. 237, p. 536-543.
8. Wen-Tsan C., Wei-Yu K., Gar-Yang C. et al. *Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: Extending the indication for resection?* In: Surgery, 2012; nr. 152, p. 809-820.
9. Nagano H., Kishimoto S., Kobayashi S. et al. *A safe protocol of intermittent hilar vascular clamping for hepatic resection in cirrhosis*. In: Hepatogastroenterology, 2009; nr. 56, p. 1439-1444.
10. Ikai I., Arii S., Okazaki M. et al. *Report of the 17th Nation wide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan*. In: Hepatol. Res., 2007; nr. 37, p. 676-691.

Serghei Burgoci, cercetător științific,
Laboratorul de cercetări științifice
Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37368470434
e-mail: serghei81@mail.ru

CZU: 616.36-006.04:616-008.9

SINDROMUL METABOLIC ȘI CANCERUL HEPATOCELULAR

Iulianna LUPAȘCO¹,

Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Inna VENGHER¹,

Elena BEREZOVSCAIA^{1,2}, Daniella LUPAȘCO¹,

¹Laboratorul de gastroenterologie,

USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul de neurosanocreatologie,

Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM

Summary

Metabolic syndrome and hepatocellular cancer

In recent decades, the number of patients with primary hepatocellular liver cancer (HCC) has increased worldwide, especially in patients with risk factors, including metabolic syndrome (MS). Between the main components of the metabolic syndrome, such as obesity, type II diabetes, steatosis/steatohepatitis and the emergence of hepatocellular carcinoma exist a direct relationship. Simultaneous presence of 2 MS components increases the frequency of development of HCC in 6 times. The main pathogenetic links of HCC development in MS are chronic persistent inflammation, intestinal microbiota, and deregulation of lipid metabolism with steatosis/steatohepatitis, oxidative stress, obesity and type II diabetes with hyperinsulinemia and insulin resistance. Prevention of HCC in patients with metabolic syndrome include fight against obesity, treatment of type II diabetes, steatosis/steatohepatitis, smoking cessation, stopping alcohol abuse, rational nutrition and physical exercise.

Keywords: metabolic syndrome, hepatocellular carcinoma

Резюме

Метаболический синдром и гепатоцеллюлярный рак

В последние десятилетия во всем мире наблюдается увеличение числа больных с первичным гепатоцеллюлярным раком печени (ГЦК), особенно у пациентов с факторами риска, к числу которых относится метаболический синдром (МС). Между основными компонентами метаболического синдрома, таких как ожирение, сахарный диабет II типа, стеатоз/стеатогепатит, и возникновением гепатоцеллюлярного рака существует прямая взаимосвязь. Одновременное наличие 2-х компонентов МС повышает частоту развития ГЦК в 6 раз. Основными патогенетическими звеньями возникновения ГЦК при МС являются: хроническое персистирующее воспаление, нарушение микробиоты кишечника, нарушение липидного обмена со стеатозом/стеатогепатитом, оксидативный стресс, ожирение и сахарный диабет II типа с гиперинсулинемией и

нисулинорезистентностью. Профилактика ГЦК у пациентов с метаболическим синдромом предусматривает борьбу с ожирением, лечение сахарного диабета II типа, стеатоза/стеатогепатита, отказ от курения, от злоупотребления алкоголем, рациональное питание и физические упражнения.

Ключевые слова: метаболический синдром, гепатоцеллюлярный рак

Scopul cercetării efectuate a fost prezentarea frecvenței componentelor de bază ale sindromului metabolic (SM) și ale cancerului hepatocelular (CHC), rolul acestora în patogeneza bolii, descrierea căilor de profilaxie după datele literaturii.

Obiective:

- Prezentarea frecvenței CHC și a factorilor principali de risc.
- Caracteristica SM și a componentelor lui de bază.
- Evidențierea interrelațiilor componentelor de bază ale SM cu dezvoltarea CHC.
- Evidențierea verigilor patogenetice principale de dezvoltare a CHC în SM.
- Trasarea căilor principale de profilaxie a CHC în SM.

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă 90% din toate cancerele primare ale ficatului. Hepatosarcomul și colangiocarcinomul au o prevalență mai scăzută [14]. În această analiză a literaturii sunt prezentate informații despre CHC, despre factorii de risc care contribuie la apariția acestuia, înlăturarea căroră va scădea rata îmbolnăvirii prin CHC.

Conform datelor statisticii mondiale, mortalitatea cauzată de cancerele de orice localizare ocupă locul doi ca frecvență la bărbați și locul cinci la femei, fiind cauzată de CHC [15]. Explicația frecvenței mai înalte a acestui tip de cancer la bărbați poate fi statutul hormonal de tip masculin, consumul mai frecvent de alcool, fumatul și alți factori toxici. Prevalența CHC se deosebește în funcție de nivelul social și economic al țărilor, de particularitățile și tradițiile alimentare ale zonei geografice, de prezența factorilor de risc.

Printre factorii de risc pentru dezvoltarea CHC distingem:

- *factori intrinseci* – diabet zaharat tip II cu sau fără obezitate, sindromul metabolic, predispoziția genetică;
- *factori extrinseci* – ciroza hepatică, hepatitele B, C, D; aflatoxinele, alcoolul, fumatul [8, 43].

Ultimele două decenii se caracterizează prin creșterea cu peste 50% a morbidității prin CHC [38]. Depistarea CHC în SUA este în continuă creștere: în anul 1973 s-au diagnosticat 1,53 cazuri la 100.000 populație, iar în 2011 – 6,2 cazuri la 100.000, cu o tendință spre creștere cu 3,1% în fiecare an în perioada 2008-2012. Frecvența depistării cancerului primar hepatic la bărbați este de trei ori mai mare, comparativ cu femeile – 11,5 versus 3,9 la 100.000 populație [38].

Cea mai mare prevalență a CHC se documentează în China, unde în 2013 de această boală au decedat 358.111 persoane. Răspândirea CHC în statele din Europa nu este foarte înaltă (nivel mediu/scăzut). Cele mai mici rate de apariție, dar și de mortalitate prin CHC se înregistrează în zona mediteraneană (Italia, Grecia, Spania etc.) și constituie 2,8-2,9 cazuri la 100.000 populație, comparativ cu Marea Britanie, Germania, Irlanda și statele de nord ale Europei [2, 13].

În ultimele decenii, savanții au determinat relații între creșterea frecvenței CHC și SM. Astfel, la persoanele cu două sau mai multe componente ale SM riscul CHC crește de 6 ori [13, 24, 36, 42].

Sindromul metabolic (SM) reprezintă un complex de modificări metabolice, hormonale și clinice care au la bază obezitatea, tulburarea metabolismului glucidic și lipidic, cu dezvoltarea hipertensiunii arteriale, hiperinsulinemiei, insulinorezistenței, diabetului zaharat, dislipidemie cu hipertrigliceridemie.

Pe parcursul anilor 1996–2017, criteriile de diagnostic pentru SM au suferit mai multe modificări. În opinia majorității savanților, criterii obligatorii pentru SM se consideră: obezitatea, hipertensiunea arterială (HTA), hiperglicemia a jeun în sângele venos sau diabetul zaharat tip II, scăderea nivelului de lipoproteine cu densitate înaltă (HDL-C), creșterea trigliceridelor (TG). Un subiect de discuții rămâne metoda determinării obezității. Există opinia că gradul obezității corelează cu circumferința taliei. Acest parametru crește în SM, fiind la bărbați mai mult de 94 cm, și la femei – > 80 cm.

Un criteriu mai precis se consideră a fi indicele masei corporale (IMC) [25]. Se consideră masă corporală normală un indice IMC de 18,5-24,9. Valorile mai mari reflectă obezitatea și gradele ei: IM = 25–29 corespunde obezității de gradul I, IMC = 30–34,9 reprezintă obezitatea de gradul II, IMC mai mult de 40 – obezitatea de gradul III.

Indicatorii metabolismului lipidic, luați în considerație pentru diagnosticul SM, de asemenea se deosebesc în funcție de sex. Printre femeile cu SM, valorile HDL-C sunt <40 mg/dl (<1,29 mmol/l), iar la bărbați – <50 mg/dl (<1,03 mmol/l). Nivelul trigliceridelor crește atât la femeile, cât și la bărbații cu SM și constituie ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l). Glicemia a jeun de obicei depășește 10 mg/dl (5,6 mmol/l), fiind expresia SM, sau este prezent diabetul zaharat tip II. Creșterea presiunii arteriale $\geq 130/\geq 85$ mm/Hg este încă un criteriu al SM.

Există și componente metabolico-hormonale suplimentare ale SM: nivelul apolipoproteinei B, LDL-C, leptinei, adiponectinei, ACTH, STH, cortizolului, factorilor de coagulare, acidului uric; insulinorezistența fără hiperglicemie a jeun, microalbuminuria.

După cum a fost menționat anterior, obezitatea este una dintre componentele de bază ale SM. Prevalența obezității în lume este neuniformă și constituie în medie 34,9% în SUA [26] și 14,5% în Franța [7]. Prevalența atât de mare a obezității are un aspect de epidemie și condiționează apariția SM, DZ tip II, bolilor cardiovasculare, steatozei hepatice, inclusiv a CHC. Două treimi din persoanele cu obezitate au steatoză hepatică [46], iar numărul cancerelor hepatice în SUA depășește de 4 ori indicele persoanelor cu masă corporală normală [22]. A fost demonstrat că SM este asociat cu obezitatea viscerală (acumulare de țesut adipos în cavitatea abdominală și în partea superioară a corpului).

Țesutul adipos visceral posedă activitate endocrină și paracrină (figura 1).

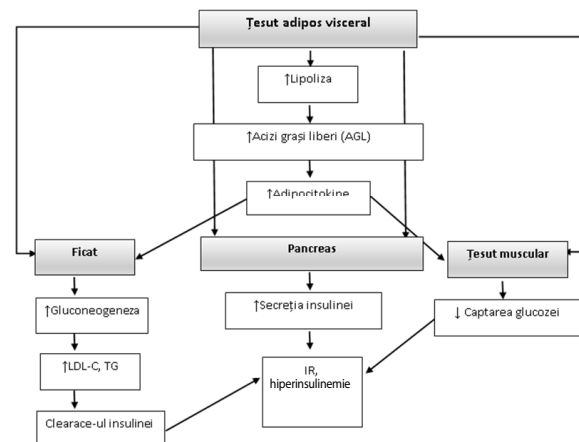


Figura 1. Participarea țesutului adipos visceral în dezvoltarea insulinorezistenței

Adipocitele viscerale sunt mai sensibile la catecolaminele stimulative de lipoliză. Ca urmare, se intensifică secreția acizilor grași (AG) liberi, care blochează semnalul receptorilor hepatocitari către celule, se dereglează secreția insulinei. Adipocitele participă la sinteza adipocitokinelor, inclusiv a factorului de necroză tumorală (TNF- α), factorului de creștere tisulară $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), interleukinei 6 (IL-6), rezistinei, adiponeikinei, leptinei, NO-sintetazei care, la rândul lor, afectează sensibilitatea țesuturilor la insulină, apar fenomene de inflamație, fibroză, necroză [45].

Adipocitokinele și influența lor asupra sensibilității către insulină

<i>Adipocitokina</i>	<i>Acțiunea asupra sensibilității către insulină</i>	<i>Acțiunea asupra inflamației, necrozei, fibrozei</i>
Adiponectina	Amplifică efectul insulinei	Efect proinflamator
Leptina	Amplifică efectul insulinei	Stimulează procesele de fibroză
Factorul de necroză tumorală (TNF- α)	Condiționează la apariția insulinoresistenței	Stimulează apoptoza și necroza
Interleukina 6	Condiționează apariția insulinoresistenței + blochează lanțul de semnalizare insulinic	Efect proinflamator
Rezistina	Condiționează apariția insulinoresistenței, dar nu în țesutul hepatic	Efect proinflamator

Participarea ficatului în metabolismul lipidic și glucidic este indispensabilă. Fiecare dintre componentele SM este însoțită de o afectare secundară a ficatului de tip steatoză nonalcoolică (SNA) [16, 23, 32], care în 25% cazuri se transformă în steatohepatită și poate contribui la dezvoltarea CHC [22, 41].

Există publicații recente care evidențiază depistarea tardivă a CHC la pacienții cu steatoză hepatică. Ca urmare scade rata de succes al tratamentului acestui tip de cancer. Frecvența CHC la persoanele cu steatoză asociată cu obezitate și DZ tip II este de 10 ori mai mare, comparativ cu persoanele fără sau cu fibroză și ciroză hepatică [11]. De obicei, pacienții cu CHC asociat cu stea-

toza au o vârstă mai avansată, la ei mai frecvent se înregistrează patologii extrahepatice, dar mai rar se întâlnește ciroza hepatică. În SUA, cancerul hepatic asociat cu ciroza hepatică este a doua cauză de transplant al ficatului [39].

În prezent este dovedit că obezitatea [1, 5, 6], diabetul zaharat tip II [10, 12] și steatoza hepatică [22] sunt factori majori de risc pentru CHC. În prezența steatozei și a steatohepatitei, riscul de apariție a CHC variază în limitele de 4-22% [22]. În statele europene, 20% din toate cancerurile primare hepatice sunt diagnosticate la pacienții cu ficat gras, mai ales în caz de progresare a steatohepatitei în ciroză [30, 31, 40]. Riscul CHC crește de 2-3 ori la bolnavii cu CH condiționată de VHC combinată cu steatoză sau steatohepatită [17, 29]. Totuși, prezența cirozei condiționate de steatoză nu este obligatorie pentru dezvoltarea CHC. La pacienții cu SM, cancerul hepatic primar poate să se dezvolte și pe un ficat necrotic sau fără o fibroză avansată [27].

Pentru a înțelege cum se dezvoltă cancerul hepatic pe un ficat gras, vom puncta elementele patogenetice principale. A fost arătat rolul predispoziției genetice în dezvoltarea CHC asociat steatozei/steatohepatitei. Riscul apariției hepatocarcinomului la pacienții cu ficat gras crește la o combinație de gene corelate cu anumite fenotipuri. Un exemplu este gena PNPLA3 varianta 99, care participă la metabolismul triacilglicerolului [38]. La mutațiile frecvent depistate se referă acelea care afectează promoterul TERT – 60% cazuri, TP – 27% și CTNNB1 – 26% cazuri [35].

Un alt factor ce contribuie la apariția CHC pe fundal de steatoză/ steatohepatită este persistența procesului inflamator datorat translocării bacteriilor din intestin [9]. O verigă-cheie a interrelațiilor inflamatorii-cancerigene pentru CHC în ficatul gras este IL6, implicată în răspunsul imun celular proliferativ și în reacțiile antiapoptotice prin intermediul STAT3 transcripționale [21, 28, 34]. Un rol important îl joacă modificarea răspunsului receptor insulinic în hepatocite, activarea intracelulară a CD8+ a celulelor T NK, TNF α în calitate de promotor al oncogenezei.

Stresul oxidativ este implicat în transformarea steatozei/steatohepatitei în CHC. Acumularea excesivă a TG în hepatocite duce la activarea POL și acumularea radicalilor liberi, lezarea ADN și mitocondriilor în hepatocite. Odată cu dezvoltarea cancerului hepatic pe un ficat gras, se modifică metabolismul metioninei (S-adenosilmetionină, SAM), care devine deficitară [20] (figura 2).

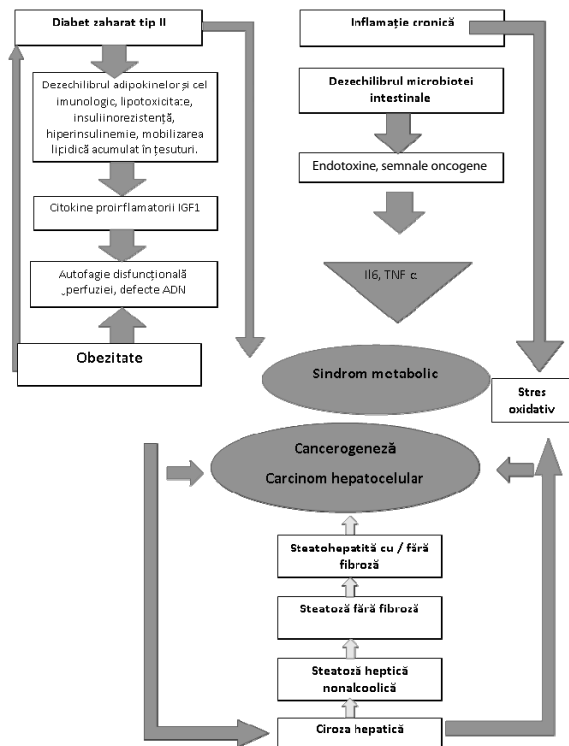


Figura 2. Patogeneza cancerului hepatic primar la bolnavii cu sindrom metabolic

Carcinogeneza ficatului gras se realizează cu dereglarea procesului de autofagie. Autofagia este necesară pentru eliminarea prin mecanisme lizomale a componentelor hepatocitare lezate. Disfuncția acestor mecanisme inițiază un proces de moarte programată a celulei – apoptoza. În experiment a fost demonstrată inhibarea proceselor de autofagie la pacienții cu steatoză și CHC [19]. Prestabilirea proceselor de autofagie poate avea efecte anticancerigene pe un ficat gras; tulburarea metabolismului glucidic – diabetul zaharat tip II este o componentă de bază a SM [38].

Asocierea CHC și a DZ tip II este bine demonstrată [11]. Cancerul hepatic primar are o prevalență de 2-3 ori mai mare în DZ tip II, comparativ cu lipsa dereglărilor de metabolism glucidic. Există dovezi privind efectul protectiv al metforminei de prevenire a CHC la pacienții cu DZ tip II [3, 44]. Totodată, asocierea steatozei hepatice cu DZ tip II și obezitatea măresc de 10 ori riscul de cancer hepatic [11].

Profilaxia cancerului hepatocelular la pacienții cu SM prevede tratamentul tuturor componentelor acestui sindrom. În primul rând este necesară modificarea stilului de viață, este obligatorie normalizarea masei corporale cu ajutorul dietei speciale și efortului fizic adecvat [18]. Cea mai recomandată dietă este cea medi-

teraneană, caracterizată printr-o cantitate redusă de glucide rapide și grăsimi saturate, dar cu un conținut suficient de legume, fructe, produse de mare, lactate, carne albă [37].

Este necesară sistarea fumatului și a abuzului de alcool. Cafeaua naturală este benefică în doze de 1-2 porții pe zi [4, 33]. Pacienții cu DZ necesită tratament cu metformină [44]. Toate aceste metode, utilizate în complex, pot ameliora calitatea vieții pacienților cu SM și pot conduce la prevenirea CHC.

Concluzii

1. Ultimele decenii se caracterizează prin creșterea prevalenței CHC la nivel global, mai ales în prezența factorilor de risc nefavorabili: predispoziției genetice, sindromului metabolic, hepatitelor B, C, D, cirozei hepatice, abuzului de alcool, fumatului.

2. Componentele de bază ale sindromului metabolic sunt: obezitatea, hipertensiunea arterială, dislipidemia, diabetul zaharat tip II.

3. Există legături directe între componentele principale ale sindromului metabolic (obezitatea, DZ tip II), steatoză/ steatohepatită și frecvența cancerului hepatic primar.

4. La verigile patogenetice de bază în dezvoltarea hepatocarcinomului în sindromul metabolic se referă predispoziția genetică, persistența procesului inflamator, dezechilibrul microbiotei intestinale, stresul oxidativ, autofagia, diabetul zaharat tip II.

5. Căile de bază de profilaxie a hepatocarcinomului la bolnavii cu sindrom metabolic implică tratamentul componentelor principale ale acestui sindrom, tratamentul DZ tip II și al obezității, modificarea stilului alimentar, exercițiile fizice, sistarea fumatului și a abuzului de alcool.

Bibliografie

1. Batty G.D., Shipley M.J., Jarrett R.J., Breeze E., Marmot M.G. et al. *Obesity and overweight in relation to organ-specific cancer mortality in London (UK): findings from the original Whitehall study*. In: Int. J. Obes. (Lond.), 2005, nr. 29, p. 1267-1274.
2. Bertuccio P., Bosetti C., Levi F. et al. *A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe*. In: Ann. Oncol., 2013, nr. 24(6); p. 1667-1674.
3. Bhalla K., Hwang B.J., Dewi R.E. et al. *Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis*. In: Cancer Prev. Res. (Phila.), 2012, nr. 5; p. 544-552.
4. Bravi F., Bosetti C., Tavani A., Gallus S., La Vecchia C. *Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma*:

- an updated meta-analysis*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2013, nr. 11, p. e1411.
5. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. *Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospective studied cohort of U.S. adults*. In: N. Engl. J. Med., 2003, nr. 348; p. 1625-1638.
6. Calle E.E., Teras L.R., Thun M.J. *Adiposity and physical activity as predictors of mortality*. In: N. Engl. J. Med., 2005, nr. 352; p. 1381-1384.
7. Charles M.A., ESchwege W.E., Basdevant A. *Monitoring the obesity epidemic in France: the OBEPI surveys 1997-2006*. In: Obesity, 2008, nr. 16; p. 2182-2186.
8. Chen Z.M., Liu B.Q., Boreham J., Wu Y.P., Chen J.S., Peto R. *Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths*. In: Int. J. Cancer, 2003, nr. 107; p. 106-112.
9. Dapito D.H., Mencin A., Gwak G.Y. et al. *Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4*. In: Cancer Cell, 2012, nr. 21(4); p. 504-516.
10. Davilla J.A., Morgan R.O., Shaib Y., McGlynn K., El-Serag H.B. *Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study*. In: Gut, 2005, nr. 54; p. 533-539.
11. Dyson J., Jaques B., Chattopadhyay D. et al. *Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team*. In: J. Hepatol., 2014, nr. 60(1); p. 110-117.
12. El-Serag H.B., Hampel H., Javadi F. *The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence*. In: Ckin. Gastroenterol. Hepatol., 2006, nr. 4; p. 369-380.
13. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. In: J. Hepatol., 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
14. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. In: J. Hepatol., 2012, nr. 56(4); p. 908-943.
15. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *The Global Burden of Cancer 2013*. In: JAMA Oncol., 2015, nr. 1; p. 505-527.
16. Hashimoto E., Tokushige K. *Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic?* In: Hepatol. Res., 2012; nr. 42(1), p. 1-14.
17. Jahan S., Ashfaq U.A., Qasim M., Khaliq S., Saleem M.J., Afzal N. *Hepatitis C virus to hepatocellular carcinoma*. In: Infect. Agent. Cancer, 2012, nr. 7, p. 2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3293064/>
18. Johnson N.A., Sachinwalla T., Walton D.W., Smith K., Armstrong A., Thompson M.W. et al. *Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss*. In: Hepatology, 2009, nr. 50; p. 1105-1112.
19. Lade A., Noon L.A., Friedman S.L. *Contributions of metabolic dysregulation and inflammation to nonalcoholic steatohepatitis, hepatic fibrosis, and cancer*. In: Curr. Opin. Oncol., 2014, nr. 26(1); p. 100-107.
20. Luedde T., Beraza N., Kotsikoris V. et al. *Deletion of NEMO/IKKgamma in liver parenchymal cells causes steatohepatitis and hepatocellular carcinoma*. In: Cancer Cell., 2007; nr. 11(2), p. 119-132.
21. Marra F., Bertolani C. *Adipokines in liver diseases*. In: Hepatology, 2009, nr. 50; p. 957-969.
22. Michelotti G.A., Machado M.V., Diehl A.M. *NAFLD, NASH, and liver cancer*. In: Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2013, nr. 10; p. 656-665.
23. Mittal S., Sada Y.H., El-Serag H.B. et al. *Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol.; 2015; nr. 13(3), p. 594-601.e1.
24. Njei B., Rotman Y., Ditah I. et al. *Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality*. In: Hepatology, 2015, nr. 61; p. 191-199.
25. *Obesity: identification, assessment and management*. Clinical guideline. 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189/resources/obesity-identification-assessment-and-management-35109821097925>
26. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. *Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012*. In: JAMA, 2014, p. 806-814.
27. Paradis V., Zalinski S., Chelbi E. et al. *Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis*. In: Hepatology, 2009, nr. 49(3); p. 851-859.
28. Park E.J., Lee J.H., Yu G.Y., He G., Ali S.R., Holzer R.G. et al. *Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression*. In: Cell, 2010, nr. 140; p. 197-208.
29. Pekow J.R., Bhan A.K., Zheng H., Chung R.T. *Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C related cirrhosis*. In: Cancer, 2007, nr. 109(12); p. 2490-2496.
30. Ratzliff V., Bonyhay L., Di Martino V. et al. *Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis*. In: Hepatology, 2002; nr. 35(6), p. 1485-1493.
31. Regimbeau J.M., Colombat M., Mognol P. et al. *Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma*. In: Liver. Transpl., 2004; nr. 10(2 Suppl 1), p. S69-73.
32. Rinella M., Loomba R., Caldwell S., Kowdley K., Charlton M. et al. *Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH*. In: Gastroenterol. Hepatol. (N Y), 2014, nr. 10(4); p. 219-227.
33. Sang L.X., Chang B., Li X.H., Jiang M. *Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer: a meta-analysis*. In: BMC Gastroenterol., 2013, nr. 13; p. 34.

34. Stickel F., Hellerbrand C. *Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications*. In: Gut, 2010, 59; p. 1303-1307.
35. Totoki Y., Tatsuno K., Covington K.R. et al. *Trans-ancestry mutational landscape of hepatocellular carcinoma genomes*. In: Nat. Genet., 2014, nr. 46(12); p. 1267-1273.
36. Turati F., Talamini R., Pelucci C. et al. *Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk*. In: Br. J. Cancer, 2013, nr. 108; p. 222-228.
37. Turati F., Trichopoulos D., Polesel J., Bravi F., Rossi M., Talamini R. et al. *Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma*. In: J. Hepatol., 2014, nr. 60; p. 606-611.
38. Villanueva A., Hoshida Y., Battiston C. et al. *Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma*. In: Gastroenterology, 2011, nr. 140(5); p. 1501-1512.
39. Wong R.G., Cheung R., Ahmed A. *Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S.* In: Hepatology, 2014, nr. 59; p. 2188-2195.
40. Yang J.D., Roberts L.R. *Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma*. In: Infect. Dis. Clin. North. Am., 2010, nr. 24(4), p. 899-viii.
41. Yasui K., Hashimoto E., Komorizono Y. et al. *Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2011, nr. 9(5); p. 428-433; quiz e450.
42. Yonossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L. et al. *Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009*. In: Hepatology, 2015, nr. 62; p. 1723-1730.
43. Yuan J.M., Gvindarajan S., Arakawa K., Yu M.C. *Synergism of alcohol, diabetes, and viral hepatitis on the risk of hepatocellular carcinoma in blacks and whites in the U.S.* Cancer, 2004, nr. 101; p. 1009-1017.
44. Zhang Z.J., Zheng Z.J., Shi R. et al. *Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2012, nr. 97(7); p. 2347-2353.
45. Бокова Т.А. Современный взгляд на этиопатогенез метаболического синдрома у детей. Медицинский научно-практический портал „Лечащий врач“. <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435629/>
46. Михеева О.М., Комиссаренко И.А. *Метаболический синдром как проблема полиморбидности*. В: Эффективная Фармакотерапия. Кардиология и Ангиология, 2013, № 3 (43). http://umedp.ru/articles/metabolicheskiy_sindrom_kak_problema_polimorbidnosti.html

Iulianna Lupașco,
dr.șt.med, conferențiar cercetător,
Laboratorul de gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 079438946,
e-mail: labgastroenterologie@yahoo/md

CZU: 616.36:616–018.2–053.2
**AFFECTAREA HEPATICĂ ÎN MALADIILE
AUTOIMUNE SISTEMICE LA COPII
(REVISTA LITERATURII)**

Nineli REVENCO^{1,2}, Rodica EREMCIUC¹,

¹Departamentul Pediatrie, USMF Nicolae Testemițanu,

²Clinica de Reumatologie,

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

Liver disorders in children with autoimmune systemic disease (review of the literature)

Collagen vascular disorders (CVDs) are autoimmune disorders with multisystem involvement. Autoimmune connective tissue diseases are associated with liver abnormalities and often have overlapping pathological and clinical manifestations. Moreover, discriminating between liver involvement as a manifestation of connective tissue disease and primary liver disease can be challenging since they share a similar immunological mechanism. Differentiating between liver involvement in CVDs and overlap syndrome with autoimmune hepatitis (AIH) could be difficult. In this review, we highlight the challenges facing the diagnosis of liver damage associated with connective tissue disease and identify immune mechanisms involved in liver damage associated with connective tissue diseases.

Keywords: liver disease, connective tissue disease, immune mechanisms, overlap syndrome

Резюме

Поражения печени при диффузных заболеваниях соединительной ткани у детей (обзор литературы)

Коллагенозы – группа иммунопатологических заболеваний, которые сопровождаются поражением разных органов. Корреляция между ревматическими и печеночными заболеваниями сложна, и часто недостаточно проанализирована. Диффузные заболевания соединительной ткани (ДЗСТ) могут протекать с поражением печени, часто представляя оверлап-синдромы при сочетании клинических и серологических признаков. Дифференциальная диагностика поражения печени при ДЗСТ или первичном заболевании печени затруднительна из-за аналогичных иммунологических механизмов. В этой статье мы стремимся выяснить особенности поражения печени у детей с аутоиммунными системными заболеваниями, иммунологические механизмы и последствия в плане диагностики и лечения.

Ключевые слова: поражения печени, аутоиммунные системные заболевания, иммунологические механизмы, оверлап-синдром

Introducere

Ficatul este unul dintre cele mai mari organe limfoide. El manifestă funcție protectivă și totodată reprezintă prima linie defensivă a mecanismelor imune. Acest fenomen se reflectă și în rolul central al microcirculației hepatice în menținerea toleranței imune față de moleculele-self și de asemenea în timpul inițierii răspunsului imun adecvat față de agenții infecțioși, spre exemplu fiind mimicria moleculară din debutul afecțiunilor autoimune [4, 10, 14].

Afectarea hepatică la pacienții cu maladii difuze ale țesutului conjunctiv (MDȚC) este relativ frecventă, însă ficatul nu reprezintă principalul organ-țintă. [14] Datele despre prevalența hepatopatiilor în afecțiunile reumatice, precum și mecanismele imunopatogenetice implicate la nivelul hepatocitului, variază [1].

Etiologic, la baza afectării hepatice din maladiile sistemice autoimune stau diferiți factori, precum ar fi infiltrația grăsoasă, toxicitatea medicamentoasă, infecțiile virale hepatotrope, trombozele vasculare, diabetul și sindroamele de overlap cu hepatitele autoimune [5, 18].

În afecțiunile autoimune, precum ar fi lupusul eritematos sistemic (LES), sindromul antifosfolipidic (SaFL), sclerodermia, vasculitele sistemice ș.a., afectarea hepatică poate fi inițiată prin reacție autoimună. Poate fi reprezentat un tablou biochimic de sindrom colestatic (prin creșterea fosfatazei alcaline și gama-glutamyl-transferazei) sau sindrom hepatocelular (prin elevarea alanin transaminazei și aspartat transaminazei) [4]. Modificările menționate sunt destul de frecvente la acești pacienți, iar biopsia poate evidenția diferite forme subclinice de afectare hepatică [4]. Studiile prezintă o incidență a hepatomegaliei palpabile în raport de 12-55% la pacienții cu maladii sistemice autoimune [5]. Spre deosebire de aceasta, evoluția progresivă a bolii cu insuficiență hepatică și ciroză este extrem de rară la pacienții cu MDȚC [4].

Una dintre cauzele principale ale dereglărilor biochimice ale funcției hepatice la pacienții cu MDȚC este tratamentul potențial hepatotoxic sau coexistența hepatitelor virale [6, 11].

Maladiile autoimune fibrotice se caracterizează patogenetic printr-un proces inflamator ce induce și susține fibroza pronunțată. Acest proces patologic se explică prin activarea cascadei factorilor biologici care induce proliferarea fibroblastică și secreția colagenului [4].

Artrita juvenilă idiopatică

Afectarea hepatică se întâlnește preponderent în forma sistemică a artritei juvenile idiopatice (AJI), însă mai rar decât la pacienții cu LES. Manifestarea clinică de bază la copii este hepatomegalia, cu o tendință de diminuare odată cu remisiunea bolii. Paraclinic, poate fi însoțită de creșterea ușoară a nivelurilor serice ale amino-transferazelor [5, 12, 14].

Histologic se evidențiază infiltrație periportală nespecifică a celulelor inflamatorii și hiperplazia celulelor Kupffer. În caz de hepatomegalie progresivă, poate fi constatată și amiloidoza secundară [5, 18].

Luând în considerație tratamentul cu Metotrexat (MTX), la mulți dintre pacienții cu AJI paraclinic se determină valori ușor crescute ale enzimelor hepatice, însă nu s-au înregistrat cazuri de afectare ireversibilă a ficatului sau forme severe de hepatite neinfecțioase cu manifestări Reye-like. Totodată, odată cu înlocuirea Aspirinei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), fenomenele de hepatotoxicitate s-au înregistrat mult mai rar [7, 11, 12, 14]. Cu scopul de a preveni fenomenele de hepatotoxicitate, Colegiul American de Reumatologie prezintă ghiduri cu recomandări privind monitorizarea pacienților cu tratament DMARD (disease modifying anti-rheumatic drugs) [5].

Pacienții cu abnormalități ale enzimelor hepatice de etiologie neclară necesită investigații complementare, cu scopul de a exclude hepatitele autoimune, amiloidoza și ciroza biliară primară (CBP) [4, 5].

Lupusul eritematos sistemic

Afectarea hepatică nu este o cauză semnificativă a morbidității și mortalității, însă actualmente implicarea ficatului la pacienții cu LES obține o importanță mai mare [8, 12, 16].

La pacienții cu LES, afectarea hepatică se poate manifesta prin diverse forme: (I) sindrom de overlap; (II) comorbidități neimunologice LES-asociate; (III) afectare hepatică asociată LES [3, 12].

Hepatomegalia se întâlnește la debutul LES la copii în raport de 20-50%, de obicei în asociere cu o activitate înaltă a bolii [9, 16]. Deși este frecvent implicat, ficatul nu reprezintă organul-țintă de afectare la pacienții cu LES, iar abnormalitățile enzimelor hepatice nu sunt incluse în criteriile de diagnostic ACR/EULAR [4, 12].

Afectarea hepatică subclinică este frecvent constatată la pacienții cu LES, de cele mai multe

ori fiind manifestată prin abnormalități în testele hepatice funcționale. Studiile prezintă o frecvență a creșterii enzimelor hepatice în raport de 23-81% cazuri. Astfel, aceste studii sugerează că afectarea hepatică subclinică este o manifestare a LES [5, 8, 16].

Pe parcursul evoluției bolii la copii, hepatomegalia poate fi asociată cu congestie hepatică, infiltrație grasă, hepatită autoimună și virală, dereglări metabolice, tromboză și folosirea medicamentelor hepatotoxice [8, 9]. Infiltrația grasă este o modificare histopatologică frecventă și poate fi determinată atât de evoluția bolii, cât și de aplicarea tratamentului steroidian. Este necesar a fi inițial exclusă hepatita indusă medicamentos, apoi atribuită disfuncția hepatică LES-determinată [8, 16].

Diagnosticul diferențial dintre hepatita asociată LES și cea autoimună (HAI) rămâne a fi o provocare, din cauza similitudinilor clinice și serologice, iar specificarea criteriilor de diagnostic în ambele nosologii rămâne a fi o necesitate. O definiție curentă a hepatitei autoimune (lupoide) include modificări histologice evidente de hepatită cronică activă, prezența anticorpilor antinucleari sau a celulelor lupice și excluderea altor potențiale cauze (spre exemplu, hepatitele virale). De obicei, se diferențiază de LES prin absența anticorpilor anti-ADNdc. De asemenea, anticorpii anti-ribosomal P, care nu sunt constatați la pacienții cu hepatită autoimună, sunt prezenți în raport de 69% cazuri la pacienții cu hepatită LES-asociată și pot fi utilizați în diagnosticul diferențial al celor două entități [3, 4, 8, 13, 18].

La toți pacienții cu LES ce prezintă constant creșteri serice ale enzimelor hepatice și prezența serologică a autoanticorpilor (ANA, SMA, LKMN) trebuie să fie suspectat sindromul de overlap LES-HAI, iar biopsia hepatică ar trebui să devină obligatorie. Diagnosticul timpuriu este esențial în corijarea conduitei de tratament, cu scopul de a preveni progresarea afectării hepatice [2, 3].

Disfuncția hepatică este constatată în lupusul eritematos neonatal (NLE – neonatal lupus erythematosus), afecțiune cauzată de pasajul transplacentar al anticorpilor materni anti-SSA/Ro (anti-Sjogrens-syndrome-related antigen A). Deși modificările patogenetice specifice sunt reprezentate de afectarea cordului, hepatita poate fi unica manifestare clinică a NLE. Histologic se evidențiază obstrucție ductală marcantă, fibroză portală și modificări inflamatorii. Sindromul de colestază de obicei se rezolvă spontan, cu toate

acestea, cazurile de mortalitate determinate de afectarea hepatică survin până la vârsta de 6 luni a copilului [12].

Sclerodermia

Afectarea hepatică în asociere cu sclerodermia a fost pentru prima oară descrisă în 1934 de către Milbradt. Deși asocierea clinică a hepatopatiei la pacienții cu sclerodermie nu este specifică, studiul retrospectiv de analiză a modificărilor histopatologice post-mortem a evidențiat o frecvență crescută a hepatomegaliei și a cirozei față de pacienții din lotul de control [1].

Maladiile autoimune fibrotice se caracterizează patogenetic printr-un proces inflamator ce induce și susține fibroza pronunțată. Acest proces patologic se explică prin activarea cascadei factorilor biologici care induc proliferarea fibroblastică și secreția de collagen. Dintre factorii fibrogenici, cei cu rol relevant sunt interleukina-1 (IL-1), IL-6 și TGF- β [4]. Aceste trei citokine sunt de asemenea implicate în generarea/diferențierea și activitatea subpopulației celulelor T – celulele Th17. Totodată, la pacienții cu CBP s-a constatat defect imunologic la nivelul CD8+ Treg, la pacienții cu SS fiind abnormalități atât în CD8+, cât și în subpopulația CD4+. Patogenetic, CD8+ este cel mai activ factor în debutul și menținerea cascadei imunologice în cadrul procesului de fibroză. Totodată, rolul în procesul inflamator asociat fibrozei hepatice este determinat de celulele dendritice. Rolul acestora nu este pe deplin elucidat, dar se estimează că stimulează citokinele proinflamatorii (nivel crescut de IL-10), precum și modularea directă a activității fibroblaștilor [4].

De obicei, afectarea hepatică în sclerodermia sistemică este caracterizată prin ciroza biliară primară (PBC) [1, 18]. Datele despre prevalență nu sunt suficient prezentate, însă se estimează că circa 7-15% din pacienții cu PBC manifestă clinic sclerodermie. Din formele clinice ale sclerodermiei asociate cu PBC, predomină formele localizate, sclerodermia sistemică fiind raportată mult mai rar. Serologic, anticorpii anticentromeri se constată în ambele nosologii, iar clinic de obicei pacienții manifestă prurit însoțit de icter, cu evoluție progresivă [1, 4].

Biopsia ficatului nu este de regulă recomandată, întrucât afectarea hepatică din sclerodermie se consideră a fi nespecifică, iar evoluția hepatopatiei în majoritatea cazurilor este asimptomatică, cu valori normale ale testelor funcționale hepatice [1].

Evaluarea gradului de fibrozare este deseori necesară pentru prognostic, stratificarea riscului, conduita de diagnostic și tratament, precum și pentru monitorizarea severității bolii. Comparativ cu metodele invazive (biopsia hepatică) cu toate riscurile aferente, o metodă de diagnostic neinvaziv este elastografia. Ambele forme de elastografie – prin examen ultrasonor sau prin rezonanță magnetică – actualmente sunt necesare în conduita pacienților pediatriei cu afectare hepatică în contextul diferitor maladii de fond [15].

Vasculitele sistemice

Rețeaua vasculară intrahepatică poate fi direct afectată în cazul vasculitelor sistemice. Cele mai frecvente forme ce decurg cu afectare hepatică sunt poliarterita nodoasă (PAN), granulomatoza Wegener (GW), arterita temporală (celule gigante), boala Kawasaki (BK) [5, 14]. La pacienții cu PAN, implicarea ficatului survine în proporții variabile de la 16% la 56%, spre deosebire de cei cu GW și BK, unde survine mult mai rar [5, 17].

Vasele intrahepatice se caracterizează prin necroză fibrinoidă, anevrisme și hemoragii. La acești pacienți, biopsia hepatică este importantă pentru diagnostic, întrucât are valoare aplicativă terapeutică și de evaluare a prognosticului [5, 17].

Afectarea hepatică din vasculitele sistemice se manifestă clinic prin hepatomegalie cu sau fără icter, până la semne de afectare hepatică extensivă. Icterul obstructiv, durerea abdominală, hepatomegalia și abnormalitățile enzimelor hepatice sunt semne suficiente de afectare hepatică sugestivă pentru BK [5, 12]. Mecanismele patogenetice implicate în afectarea hepatică din BK sunt: inflamația generalizată, vasculita vaselor de dimensiuni mici sau medii, congestia cardiacă secundară miocarditelor, AINS și/sau lezarea toxică [12].

Concluzii

Afectarea hepatică din cadrul bolilor sistemice autoimune rămâne a fi destul de frecventă, în special formele asimptomatice sau abnormalitățile probelor funcționale hepatice. Ținând cont de multiplele forme de manifestare a hepatopatiilor în cadrul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, diagnosticul diferențial este dificil, iar evaluarea riguroasă – imunologică, serologică și virusologică – este recomandată la toți pacienții cu dereglări ale enzimelor hepatice.

În cazul hepatopatiilor cu componentă fibrozantă, metoda neinvazivă recomandabilă este elastografia hepatică. Totodată, evaluarea

histologică în unele cazuri este unica metodă de precizare a diagnosticului.

Bibliografie

1. Abraham S., Begum S., Isenberg D. *Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases*. In: Ann. Rheum. Dis., 2004; nr. 63, p. 123–129. doi: 10.1136/ard.2002.001826.
2. Battagliotti C. et al. *An Overlap Syndrome involving systemic lupus erythematosus and autoimmune hepatitis in an adolescent girl*. In: Arch. Argent. Pediatr., 2016; nr. 114(3), p. e155–e158.
3. Bessone F., Poles N., Roma M.G. *Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis*. In: World J. Hepatol., 2014, June 27; nr. 6(6), p. 394–409. ISSN 1948-5182.
4. Chentoufi A.A. et al. *Immune Components of Liver Damage Associated with Connective Tissue Diseases*. In: Journal of Clinical and Translational Hepatology, 2014, vol. 2, p. 37–44. 10.14218/JCTH.2014.00001.
5. Cojocariu M. et al. *Liver Involvement in Patients with Systemic Autoimmune Diseases*. In: MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine, 2013; nr. 8(4), p. 394–397.
6. De Santis M., Crotti C., Selmi C. *Liver abnormalities in connective tissue diseases*. In: Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2013; nr. 27, p. 543–551.
7. Dijkhuizen E.H. Pi., Wulfraat N.M. *Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review*. In: Pediatric Rheumatology, 2014, nr. 12, p. 51. <http://www.ped-rheum.com/content/12/1/51>
8. Grover S. et al. *Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review*. In: Hepatitis Research and Treatment, vol. 2014, article ID 562979, 7 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/562979>
9. Guariento A. et al. *Liver and spleen biometrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients*. In: Rev. Ras. Reumatol., 2015; nr. 55(4), p. 346–351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2014.12.009>
10. Invernizzi P. *Geoepidemiology of autoimmune liver diseases*. In: J. Autoimmun., 2010, May; nr. 34(3), p. J300–306. doi: 10.1016/j.jaut.2009.12.002
11. Mayet W.J. *Comorbidity of rheumatic and hepatic diseases*. In: Z. Rheumatol., 2013, Aug.; nr. 72(6), p. 547–554. doi: 10.1007/s00393-012-1116-3.
12. Pawłowska J., Naorniakowska M., Liber A. *Liver involvement in children with collagen vascular diseases*. In: Clinical and Experimental Hepatology, 2015; nr. 3, p. 117–119. DOI: 10.5114/ceh.2015.55569
13. Sedej K. et al. *Autoimmune hepatitis as a presenting manifestation of mixed connective tissue disease in a child. Case report and review of the literature*. In: Pediatric Rheumatology, 2015, nr. 13, p. 47. DOI 10.1186/s12969-015-0046-4
14. Selmi C., De Santis M., Gershwin M.E. *Liver involvement in subjects with rheumatic disease*. In: Arthritis Research & Therapy, 2011, nr. 13, p. 226.

15. Serai S.D., Trout A.T., Sirlin C.B. *Elastography to Assess the Stage of Liver Fibrosis in Children: Concepts, Opportunities, and Challenges*. In: Clinical Liver Disease, vol. 9, no. 1, January 2017.
16. Shizuma T. *Liver complications associated with systemic lupus erythematosus*. In: Rheumatology (Sunnyvale), 2015, nr. 5, p. 1. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1149.1000146>
17. Tovoli F. et al. *Autoimmune liver disorders and small-vessel vasculitis: four cases reports and review of the literature*. In: Annals of Hepatology, 2014; nr. 13 (1), p. 136-141.
18. Vaiphei K., Bhatia A., Sinha S.K. *Liver pathology in collagen vascular disorders highlighting the vascular changes within portal tracts*. In: Indian J. Pathol. Microbiol. [serial online], 2011; nr. 54, p. 25-31.

Nineli Revenco,

dr. hab. med., profesor universitar
Departamentul Pediatrie,
USMF Nicolae Testemitanu,
IMSP IMC, Clinica de Reumatologie,
tel.: 0688 89 926,
e-mail: ninel.revenco@usmf.md

CZU: 616.36-003.826-08

NOVEL THERAPEUTIC APPROACH IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Suher ABU SIAM¹, Angela PELTEC²,

¹Faculty of Medicine nr. 2, University of Medicine and
Pharmacy Nicolae Testemitanu,

²Discipline of Gastroenterology, Department of Internal
Medicine, University of Medicine and Pharmacy
Nicolae Testemitanu

Rezumat

Boala ficatului gras nealcoolice: noi abordări terapeutice

Boala ficatului gras nealcoolice (BFGNA) este cea mai răspândită boală hepatică în lumea occidentală, cu o prevalență de 20-33% în populația generală. Epidemiologia globală a BFGNA devine tot mai cunoscută, însă o farmacoterapie precisă nu a fost încă stabilită. Tratatamentul cu statine este adeseori evitat la bolnavii cu o BFGNA, iar medicii sunt îngrijorați de prescrierea statinelor la pacienții cu valoarea crescută inexplicabilă a enzimelor hepatice sau cu o boală hepatică activă. Monocolinele acționează ca inhibitori reversibili ai reductazei 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimă A, reduc concentrațiile de colesterol și sunt capabile să scadă nivelul de lipoproteine cu densitate mică. Noi abordări în terapia BFGNA ce vizează metabolismul colesterolului pot deveni utile pentru a reduce grăsimea hepatică, astfel diminuând leziunile hepatice în aceste maladii.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras nealcoolice, dislipidemie, statine, monocoline

Резюме

Новый терапевтический подход при неалкогольной жирной болезни печени

Безалкогольная жирная болезнь печени (БАЖБП) является наиболее распространенным заболеванием печени в западных странах (до 20-33% из общей популяции). Несмотря на растущее понимание глобальной эпидемии БАЖБП, до сих пор нет определенной фармакотерапии для этого заболевания. Очень часто статины не используются у пациентов с БАЖБП и многие врачи обеспокоены назначением статинов пациентам с необъяснимым постоянным повышением ферментов печени или активным заболеванием печени. Моноколины действуют как обратимые ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент-редуктазы, снижают концентрацию холестерина и способны уменьшать уровень липопротеинов низкой плотности. Новые подходы в терапии БАЖБП, влияющие на метаболизм холестерина, могут стать полезными для снижения уровня жировой инфильтрации в печени, что уменьшает повреждение печени при этой патологии.

Ключевые слова: неалкогольная жирная болезнь печени, дислипидемия, статины, моноколин

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease in the western world with prevalence of 20–33% in general population, encompasses a spectrum of hepatic histopathological changes ranging from non-inflammatory intracellular fat deposition to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which may progress into hepatic fibrosis, cirrhosis, or hepatocellular carcinoma. NAFLD is associated with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and increased cardiovascular disease (CVD) which contribute to the morbidity and mortality besides that due to hepatic disease.

Despite growing understanding of the global epidemic of NAFLD, there is no definite pharmacotherapy available. Most available data on pharmacologic interventions consists of small nonrandomized studies, which lack a control group and histological evaluation. This review article will evaluate the current evidence on pharmacological and nonpharmacological therapeutic options of NAFLD, and highlight administration of statins and natural statins (monocoline) effect in patient with NAFLD.

I. Non pharmacological treatment

I.1. Lifestyle Intervention. Obesity and metabolic syndrome are the most important risk factors for NAFLD [6]. Excessive food intake,

particularly western diet that includes complex carbohydrates and saturated fats along with sedentary lifestyle, has increased the prevalence of obesity and metabolic syndrome leading to NAFLD. Therefore, lifestyle intervention targeting weight loss has been of great interest in terms of being a therapeutic option for NAFLD. Nevertheless, adjusting such changes to one's lifestyle and achieving the target weight reduction are difficult and many factors may play a role. Furthermore, weight loss of at least 7% is required for histological improvement, and greatest improvement achieved with >10% weight loss [10]; however, only 50% of patients are able to achieve that goal.

I.2. Dietary Modification. It is important to recognize the role of nutritional imbalance between saturated and unsaturated fatty acids, as well as carbohydrates and proteins, in development and progression of NAFLD. Studies show that dietary deficiency of polyunsaturated fatty acids (PUFA) can lead to NAFLD and patients with NASH seem to have overall decreased intake of PUFA and increased intake of saturated fat, and trans fatty acids. Furthermore, fructose is another common ingredient used as sweetener in many food products and soft drinks, which is found to have a strong association with development of metabolic risk factors and 2-3-fold increased risk of developing liver steatosis.

I.3. Dietary Modification Plus Physical Activity. Dietary modifications such as calorie restriction as well as carbohydrate and fat restriction in combination with exercise have been assessed in multiple studies and combination strategy has shown better results. In a prospective study involving 261 patients with biopsy proven NASH, lifestyle modification with hypocaloric diet and moderate intensity exercise show that weight loss of >5% was associated with reduction of NASH and 90% of the participants with >10% weight loss had resolution of NASH [10].

II. Bariatric surgery

Weight loss through bariatric surgery has been proposed as a possible treatment option for nonalcoholic fatty liver disease because of its positive effect on liver histology. Nevertheless, rapid sudden weight loss such as a result of bariatric surgery may lead to progression of liver failure in some NAFLD patients. A French study looked at the metabolic markers and histology before bariatric surgery and 1 year and 5 years after the surgery in 381 patients with severe

obesity [7]. This study showed an improvement in steatosis, ballooning, and overall NASH with significant reduction in percentage of NASH patients at 5 years compared to before surgery (27,4% to 14,2%).

III. Pharmacological treatment

III.1. Weight Loss Medication. Orlistat and Sibutramine have been studied as a treatment option for nonalcoholic fatty liver disease, though without much convincing results. Orlistat is a pancreatic lipase inhibitor that reduces absorption of free fatty acids. Sibutramine is a centrally acting serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, which enhances satiety. In a randomized prospective trial, 50 overweight patients with biopsy proven NASH were assigned to either 1400 kcal/day diet plus vitamin E 800 IU alone or with combination of orlistat for 9 months [4]. Both groups showed reduction in steatosis, necroinflammation, ballooning, and NAS in addition to reduction of weight and improvement in aminotransferases.

III.2. Antidiabetic Medications

III.2.1. Thiazolidinediones (TZDs) are peroxisomal proliferator activated receptor (PPAR-) gamma agonists that promote hepatic fatty acid oxidation, which increases hepatic lipogenesis and insulin sensitivity. Most studies have shown improved biochemical efficacy with TZDs in NAFLD patients and some of them resulted in histological improvements such as steatosis and inflammation.

III.2.2. Metformin improves insulin resistance by reducing hepatic gluconeogenesis and fatty acid oxidation, increasing peripheral and hepatic insulin sensitivity, decreasing intestinal glucose absorption, and lowering serum lipid concentration. Recent animal studies have also suggested a possible role of metformin in prevention of hepatocellular carcinoma. Although, some of the studies showed improvement in metabolic markers, aminotransferases, and liver histology, most of the benefits may be due to metformin's known effect of causing improvement in insulin sensitivity, weight loss, and other markers of metabolic syndrome [5].

III.2.3. Other Antidiabetic Agents Studies have been done with meglitinides and incretin mimetics (GLP-1 analogs) to assess their effect on fatty liver. Meglitinide stimulates pancreatic insulin release and pancreatic beta cell growth. The data on use of meglitinide as treatment for NAFLD/NASH is scarce. Although some of the

pilot studies involving these agents have shown improvement in metabolic biomarkers and histology, these studies involved very small sample sizes.

III.3. Antioxidants

III.3.1. Vitamin E has been shown to improve aminotransferases as well as histological markers in subjects with NASH. Some studies have also shown complete resolution of steatohepatitis, but there are mixed results on its effect on liver fibrosis. As described above in the pioglitazone section, the PIVENS trial, a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled trial [9]. The effect of vitamin E on NAFLD has also been evaluated in many combination therapy studies. In a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, 45 patients with biopsy proven NASH were enrolled to receive either vitamin E 1000 IU plus vitamin C 1000mg or placebo for 6 months [3]. At the end of treatment, the vitamin E + C group had statistically significant improvement in fibrosis but no improvement in necroinflammation. Similar results were seen in a small study evaluating combination of vitamin E and pioglitazone compared to vitamin E alone.

III.3.2. Other Antioxidants. Changes in methionine/folate metabolism may contribute to the development of steatosis. S-adenosyl methionine (SAM) and betaine are nutritional supplements that have anti-TNF alpha, cytoprotective, antiapoptotic, and antisteatogenic activity and can cause reversal of insulin resistance. N-acetyl cysteine (NAC) is a glutathione precursor, which increases glutathione in hepatocytes and limits the reactive oxygen species that causes hepatocellular injury.

III.4. Anti-Inflammatory Agents. Pentoxifylline is a xanthine derivative that inhibits TNF alpha, which is a pro inflammatory cytokine that has been shown to activate reactive oxygen species by lipid peroxidation and promote necroinflammation, fibrogenesis, hepatic insulin resistance, and apoptosis. In a randomized placebo-controlled trial, 49 patients with biopsy proven NASH were randomized to pentoxifylline versus placebo for 1 year. All patients in the treatment group had either improved NASH or no change. Compared to placebo, pentoxifylline group had significant improvement in Alanine aminotransferase (ALT), steatosis, inflammation, and fibrosis, but no change in ballooning. A decrease in NASH of ≥ 2 was seen in 50% of patients in pentoxifylline group versus 15,4% in placebo

group. Additionally, 25% of NASH patients in the pentoxifylline group had resolution of NASH at the end of treatment.

III.5. Probiotics. Bacterial overgrowth in the bowel is present in 50% of patients with NASH and changes in the intestinal bacterial content may be related to the pathogenesis of NASH due to enhanced intestinal permeability, activation of inflammatory cytokines, and absorption of endotoxins. Therefore, probiotics have been suggested as a treatment option in NASH patients. However, some studies have shown worsening of steatosis with the use of probiotics.

III.6. Cytoprotective and Antiapoptotic Agents. Ursodeoxycholic acid (UDCA) has a beneficial effect on hepatobiliary diseases by its cytoprotective, immunomodulatory, and antiapoptotic effects. The efficacy results of UDCA on NAFLD/NASH have been mixed, with some trials showing improvement in ALT and other histological markers such as steatosis, inflammation, and fibrosis.

III.7. Other Therapeutic Agents

III.7.1. Inhibitors of RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosterone System). Emerging evidence, mainly in animal studies, has shown that inhibiting RAAS pathway decreases hepatic stellate cell activity, which in turn prevents fibrosis and that ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers may be useful in treating NAFL/NASH as they may lead to decreased fibrosis.

III.7.2. Coffee is rich in sources of bioactive phytochemicals including methylxanthines (caffeine), amino acids, phenolic acids, and polyphenols, which may protect against liver disease. A study involved 195 patients participating in a questionnaire about coffee and espresso as well as other caffeinated drinks and chocolate. All patients underwent liver biopsies and compared to espresso, regular coffee consumption was associated with decreased odds ratio of liver fibrosis.

III.7.3. Vitamin D. There is not enough data assessing the effect of vitamin D supplementation on NAFLD, even though studies have shown vitamin D deficiency is associated with development of NAFLD. A study of 60 patients with biopsy proven NAFLD and 60 healthy controls shows that, compared to controls, NAFLD patients had a significant decrease in vitamin D levels and that levels of vitamin D also negatively correlated with histological severity of steatosis, necroinflammation, and fibrosis independent of other variables or presence of metabolic syndrome.

III.7.4. Phlebotomy. Although there has been a significant recent interest in the role of iron in

NAFLD, the results have been conflicting. A recent study showed that patients who were suspected to have NAFLD had higher body iron and a greater hemoglobin level.

III.8. Antilipidemic Drugs

III.8.1 Statins. Statins is a class of drugs that lowers the level of cholesterol in the blood by reducing the production of cholesterol by the liver. (The other source of cholesterol in the blood is dietary cholesterol.) Statins block the hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase), enzyme in the liver that is responsible for making cholesterol.

Statins are often underused in patients with non-alcoholic fatty liver disease and many physicians are concerned about the prescription of statins to patients with unexplained persistent elevation of liver enzymes or active liver disease. Based on currently available data, statin therapy, at low-to-moderate doses, seems to be safe and has low liver toxicity. Treatment of dyslipidaemia in patients with NAFLD is recommended and may also improve liver function tests. In these patients, the risks of not taking statins could outweigh the risks of taking the drug. Conversely, the usefulness of statins for the treatment of NAFLD /non-alcoholic steatohepatitis is still a matter of debate and randomized clinical trials of adequate size and duration are required [8].

Recently, the 2013 guidelines by the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA) for the treatment of cholesterol expanded the indications for statin therapy for the prevention of cardiovascular disease in patient with NAFLD. Long-term use of statins results in important reductions in the risk of experiencing major coronary and vascular events in patients with a wide range of lipid levels, both in primary and secondary prevention.

Long-term statin treatment and liver toxicity

A. Liver toxicity of statins. Relevant statin-related liver toxicity is a rare but important adverse event occurring during statin treatment. In fact, while asymptomatic elevations in serum ALT are relatively common in patients treated with statins, severe hepatic toxicity has been rarely described. During statin treatment, an asymptomatic elevation in ALT should not be considered a sign of ongoing liver disease or injury.

Nevertheless, previous studies reported that statin use might induce an autoimmune hepatitis. In particular, some of a research described three cases of autoimmune hepatitis after treatment

with fluvastatin – in two cases and atorvastatin – in one.

B. Safety and efficacy of long-term statin treatment in patients with abnormal liver tests. The issue of possible liver-related adverse effects of statin treatment in patients with coronary heart disease and liver enzyme elevation was addressed in a post hoc analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study. The frequency of liver-related adverse effects was low (1.1%) and did not differ from rates reported in patients not treated with statins (0.4%; $p = 0.2$). Additionally, 227 patients with abnormal rises in Aspartate aminotransferase (AST) or ALT concentrations of up to three times the upper limit of normal at entry in the trial, who were given a statin had a substantial improvement in liver tests during 3-year follow-up, whereas 210 not treated had a further increase of transaminases.

In conclusion, statins seem to be effective and safe for the treatment of hypercholesterolemia and/or atherogenic dyslipidaemia in patients with elevated serum liver enzymes, without inducing a further elevation of liver enzymes in treated patients.

C. Safety and efficacy of statins for the treatment of dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hyperlipidaemia is frequently associated with NAFLD. Most patients with moderately elevated ALT levels have “atherogenic dyslipidaemia”, which is characterized by increased serum triglycerides, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and the presence of small, dense Low-density lipoprotein (LDL) particles, a common finding also in insulin resistance and metabolic syndrome. “Atherogenic dyslipidaemia” is frequently associated with other features of metabolic syndrome such as obesity, diabetes mellitus, and hypertension. Aggressive treatment of dyslipidaemia plays a critical role in the overall management of patients with NAFLD.

However, there is concern that patients with NAFLD or NASH and hyperlipidaemia who are treated with statins could develop serum ALT elevation or a further increase of already elevated enzymes. Therefore, in clinical practice, management of dyslipidaemia in patients with NAFLD has been often a matter of concern and under-treatment with statin therapy because of potential liver damage. Safety of statin treatment of dyslipidaemia in patients with NAFLD has been addressed in numerous studies [1].

D. Safety and efficacy of statins for the treatment of NAFLD and NASH. Statins have anti-

inflammatory, anti-oxidant and anti-thrombotic effects that are independent of their lipid-lowering activity. Therefore, they have been proposed for the treatment of NAFLD and NASH, since in these conditions both inflammation and oxidative stress play an important pathogenetic role.

III.8.2 Dietary supplements which reduce cholesterolemia

A relatively large number of dietary supplements and nutraceuticals have been studied for their supposed or demonstrated ability to reduce cholesterolemia in humans. These supplements include soluble fibers, phytosterols, soy proteins, ω -3 polyunsaturated fatty acids, monacolins, policosanols, berberine and garlic extracts.

Monacolins act as reversible inhibitors of the 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, a key enzyme in cholesterol biosynthesis. The main source of monacolins are Chinese red yeast rice (dietary supplement), made by fermenting the yeast, *Monascus purpureus*, over rice. In addition to the inhibition of HMG-CoA reductase, red yeast rice has been found to contain sterols (β -sitosterol, campesterol, stigmasterol, and sapogenin), isoflavones and isoflavone glycosides, and monounsaturated fatty acids [2], all capable of lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C).

Several trials conducted in the People's Republic of China showed that consumption of red yeast rice reduced cholesterol concentrations by 11–32% and triacylglycerol concentrations by 12–19%, both in animal and human models. These positive effects were also confirmed in an American population after 12 weeks of treatment and in a Norwegian population after 16 weeks of treatment, in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials.

Summary, conclusion and perspective

Due to the complex multi-factorial nature of the disease, combined treatment may be needed to achieve better results. Targeting cholesterol accumulation represents a potentially useful therapeutic approach in NAFLD. In patients with NAFLD, inhibition of cholesterol synthesis by statins alone or in combination with antioxidants was shown beneficial.

Unloading the liver from an excess of cholesterol in the clinical setting would likely require a combination of dietary and pharmacological interventions that need to be designed and validated. Currently used drugs to treat hyperlipi-

demia may be of benefit in NAFLD/NASH but this specific effect warrants evaluation in large clinical trials. Also, new approaches targeting nuclear receptors or cholesterol metabolism pathways may become useful to reduce hepatic fatty thus reducing liver injury in NAFLD/NASH.

Bibliography

1. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. *Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis*. In: *Lancet*, 2010; nr. 376, p. 1916–1922.
2. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E. M. et al. *Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial*. In: *Hepatology*, 2009, nr. 49 (1), p. 80–86.
3. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P. et al. *Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis*. In: *Am. J. of Gastr.*, 2003; nr. 98 (11), p. 2485–2490.
4. Heber D., Lembertas A., Lu Q.Y. et al. *An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents*. In: *J. Altern. Compl. Med.*, 2001; nr. 7 (2), p. 133–139.
5. Li Y., Liu L., Wang B. et al. *Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis*. In: *Biomedical Reports*, 2013, nr. 1 (1), p. 57–64.
6. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome*. In: *Diabetes*, 2001, nr. 50(8), p. 1844–1850.
7. Mathurin P., Hollebecque A., Arnalsteen L. et al. *Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease*. In: *Gastroenterology*, 2009, nr. 137 (2), p. 532–540.
8. Pastori D., Polimeni L., Baratta L. et al. *The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease*. In: *Digestive and Liver Disease*, 2015; nr. (47), p. 4–11.
9. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. *Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis*. In: *The New England Journal of Medicine*, 2010, nr. 362 (18), p. 1675–1685.
10. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. *Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis*. In: *Gastroenterology*, 2015; nr. 149 (2), p. 367–378.

Suher Abu Siam, studentă, M1350
Faculty of Medicine nr. 2,
University of Medicine and Pharmacy
N. Testemitanu,
tel.: 079126965
e-mail: soher_1995@walla.co.il

CZU: 616.36-006.04-089.843

**CARCINOMUL HEPATOCELULAR
SUB ASPECTUL INCLUDERII RECIPIENTULUI
ÎN LISTA DE AȘTEPTARE**

**Natalia TARAN¹, Grigore IVANCOV²,
Iulianna LUPAȘCO¹, Adrian HOTINEANU²,**

¹Laboratorul de gastroenterologie
al USMF Nicolae Testemițanu,

²Catedra Chirurgie nr. 2 a USMF Nicolae Testemițanu

Summary

***Hepatocellular carcinoma in the aspect of inclusion
of the recipient on the waiting list***

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is over 600 000 new cases/year, growing steadily in both Europe and United States. HCC is situated on the sixth place places among the most common cancers localizations worldwide and is the third leading cause of cancer death. Chronic patients with hepatitis B virus (HBV) present a 100 times higher risk of developing HCC than non-infected people in the general population. Approximately 170 million people worldwide are infected with hepatitis C virus, of which 20-30% progress to cirrhosis and these patients present a risk of HCC of 3-5% per year. Liver transplantation in HCC patients is seen by the EASL Expert Committee through four concepts: 1) policy of prioritization and exclusion from the waiting list; 2) neoadjuvant therapy for patients awaiting transplantation; 3) extending the criteria and reducing the transplant stage; 4) liver transplantation from a living donor.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver transplant, MELD score, Milano criteria, San Francisco criteria

Резюме

***Гепатоцеллюлярная карцинома в свете решений
включения реципиента в список ожидания***

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет более 600 000 новых случаев/год и неуклонно растет как в Европе, так и в США. Гепатокарцинома занимает одно из первых мест среди наиболее распространенных локализаций рака на земном шаре и занимает третье место по причинам злокачественности. У пациентов с вирусным гепатитом В (HBV) риск развития гепатоцеллюлярной карциномы увеличивается в 100 раз по сравнению с неинфицированными людьми из общей популяции. Около 170 миллионов человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита С, 20-30% из которых развивают цирроз печени, и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет 3-5% в год. Трансплантация печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, по мнению Комитета экспертов EASL, включает четыре концепции: 1) политика определения приоритетов и исключения

из списка ожидания; 2) неoadъювантная терапия для пациентов, ожидающих трансплантацию; 3) расширение критериев и сокращение стадии трансплантации; 4) трансплантация печени от живого донора.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, оценка MELD, критерии Милано, критерии Сан-Франциско

Pentru majoritatea pacienților cu ciroză hepatică decompensată și insuficiență hepatică, selecția pentru transplantul hepatic (TH) depinde de riscul de deces (mortalitatea) prin progresarea bolii hepatice, raportat la riscul de deces (mortalitatea) prin TH și medicația aferentă. În practică, cuantificarea acestui risc este dificilă, fiind deseori influențată de interpretarea subiectivă a datelor. Deși numeroși pacienți acceptă un risc de deces de 50% asociat cu procedura de transplant în schimbul redobândirii unei calități mai bune a vieții, echipa de transplant examinează foarte atent indicația de transplant în cazul pacienților cu simptome severe/alterarea calității vieții și risc redus de deces în absența TH. Indicațiile de TH se bazează pe cunoașterea detaliată a istoriei naturale, prognosticului, posibilităților terapeutice și ratei specifice de supraviețuire post-transplant a afecțiunilor hepatice acute și cronice terminale.

Incidența carcinomului hepatocelular (CHC) este de peste 600.000 noi cazuri/anual, fiind în continuare creștere atât în Europa, cât și în SUA. CHC se situează printre primele șase locuri din cele mai frecvente localizări de cancer pe glob și deține locul trei în ceea ce privește cauzele de mortalitate prin boli maligne (Parkin, 2005). Pacienții infectați cronic cu virusul hepatic B (VHB) prezintă un risc de 100 ori mai mare de evoluție spre CHC, comparativ cu persoanele neinfectate din populația generală. CHC se consideră un predictor independent de dezvoltare a CHC în cazul prezenței AgHBe pozitiv cu încărcătură virală mare și a genotipului C. Aproximativ 170 de milioane de oameni sunt infectați în lume cu virusul hepatic C, dintre care 20-30% evoluează spre ciroză hepatică, iar în rândul acestora riscul de apariție a CHC este de 3-5% anual, ceea ce înseamnă că o treime dintre pacienții cirofici cu infecție VHC vor dezvolta la un moment dat carcinom hepatocelular.

Studii recente au demonstrat un risc crescut de dezvoltare a CHC la pacienții cu infecție virală VHC cu genotipul 1b. Printre factorii de risc în apariția CHC la pacienții cu ciroză hepatică se consideră severitatea bolii hepatice

(trombocitopenia mai mică de 100×10^9 , gradul de varice esofagiene) și sexul masculin. S-a demonstrat că riscul de dezvoltare a CHC este direct proporțional cu hipertensiunea portală și cu gradul de fibroză hepatică relatat de datele elastografiei hepatice.

Transplantul hepatic reprezintă o alternativă terapeutică în acest caz. CHC este cea mai răspândită tumoră din toate tumorile maligne primare cu localizare hepatică. TH este indicat în cazul CHC inoperabil timpuriu, îndeosebi în cazul unei afecțiuni hepatice cronice. Pacienții cu CHC care îndeplinesc „criteriile Milano” ating de obicei rate de supraviețuire la 1 și 5 ani de 80% și, respectiv, 70% după transplantul hepatic, totuși au fost demonstrate rate de supraviețuire post-transplant relativ crescute și pentru pacienții cu tumori mai extinse (Yao, 2001). Selecția în continuare a pacienților pe baza „criteriilor San Francisco” poate obține rate de supraviețuire la 5 ani de 70-80% după transplantul hepatic.

O problemă majoră în cazul transplantului este timpul până la obținerea unui organ compatibil, deoarece pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă sau cu ciroză hepatică în stadiu terminal au o speranță de viață medie, măsurată în zile, săptămâni sau luni. CHC reprezintă aproximativ 5% din toate indicațiile de TH din lume.

Scorul MELD pentru pacienții cu CHC se include în scorul MELD-20 la pacienții cu CHC stadiul I și scorul MELD-24 la cei cu CHC stadiul II. Un nou sistem de alocare implementat de Centrul de Transplant de la Bologna (29) prioritizează pacienții cu CHC fără a defavoriza pacienții fără CHC. În acest caz se folosește scorul MELD ajustat, care include suma următoarelor variabile: a) scorul MELD; b) scorul datorat stadiului CHC (nodul unic < 3 cm – 5 puncte, nodul unic > 3 cm sau CHC multicentric în cadrul criteriilor Milano – 8 puncte; c) protocol de scădere a stadiului CHC *downstaging* – 12 puncte; d) scorul datorat timpului de așteptare (1 punct pentru fiecare lună)

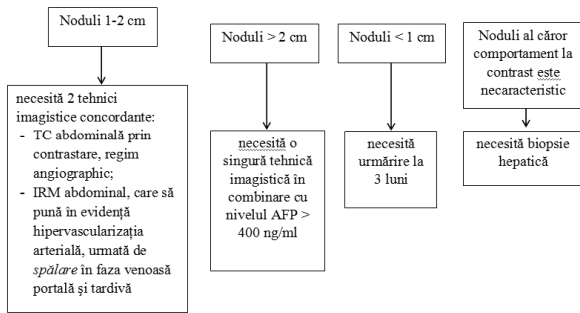
Clasificarea clinică din Barcelona a cancerului hepatic (BCLC) alocă cinci stadii de dezvoltare a CHC (0, A, B, C și D), conform factorilor de prognostic stabiliți anterior și propune strategia de tratament consecutivă. În cazul dat, prognosticul și evoluția CHC sunt determinate de: a) starea tumorii (dimensiunea, numărul de noduli tumorali, invazia vasculară, N1, M1); b) funcția hepatică (Child-Pugh) și c) starea de sănătate (după scorul ECOG). Tactica de tratament este evaluată în funcție de factorii ce determină evoluția tumorii

(nivelul bilirubinei, hipertensiunea portală, scorul ECOG). Cel mai timpuriu stadiu de CHC (0 după BCLC) se caracterizează printr-o singură tumoră cu un diametru mai mic de 2 cm, fără invazie vasculară și formațiuni tumorale satelite, la pacienții cu o stare bună de sănătate (ECOG-0) și funcție hepatică intactă (clasa A după Child-Pugh). Stadiul A (A după BCLC) corespunde unei singure formațiuni tumorale mai mari de 2 cm sau 3 noduli tumorali mai mici de 3 cm în diametru, ECOG 0 și clasa Child-Pugh (A sau B).

Screeningul CHC se aplică tuturor pacienților cu ciroză hepatică aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic, indiferent de etiologie, ecografia abdominală fiind repetată la fiecare șase luni. Cu toate acestea, specialiștii din Japonia recomandă o examinare mai frecventă, cu interval de 3 luni. La pacienții cu ciroză hepatică la care USG abdominală a depistat noduli mai mici de 1 cm în diametru, examinarea necesită o reevaluare la fiecare patru luni, iar în anii următori – la fiecare șase luni. Screeningul pentru CHC este obligatoriu pentru toți pacienții din lista de așteptare, în scopul identificării și monitorizării progresiei tumorale pentru selectarea priorităților corecte pentru transplant.

În cazul în care perioada de așteptare depășește șase luni, se recurge la terapia locoregională neadjuvantă, deoarece aceasta a demonstrat rezultate bune și eficacitate după rata răspunsului la tratament. *Ablația prin radiofrecvență* este recomandată în calitate de primă linie din mai multe considerente în cazul unei tumori mai mici de 5 cm, pe motivul obținerii unui rezultat mult mai bun. *Injectarea cu etanol* este recomandată numai atunci când ablația prin radiofrecvență este imposibil de efectuat tehnic (aproximativ în 10–15% cazuri). În cazul unei tumori mai mici 2 cm (BCLC 0), ambele metode sunt eficiente în 90% cazuri, cu rezultate bune la distanță. *Chemoembolizarea* este recomandată pacienților cu stadiul B după BCLC, cu multiple formațiuni de focar, fără invazie vasculară și răspândire extrahepatică. Chemoembolizarea nu se recomandă pacienților cu maladii hepatice decompensate, cu disfuncții hepatice exprimate, cu invazie vasculară macroscopică și răspândire extrahepatică a tumorii. *Tratamentul cu Sorafenib* este standardul terapiei sistemice pentru CHC. Acesta este indicat pacienților cu funcția hepatică păstrată (clasa A după Child Pugh) și în stadiul terminal al tumorii (BCLC C), de asemenea și pacienților cu tumori ce progresează în cazul tratamentului locoregional.

Algoritm de diagnostic (depinde de dimensiunile nodulului)



Selectarea pentru TH în cazul în care pacientul cumulează criteriile Milano (formațiune nodulară cu diametru < 5 cm sau până la 3 noduli cu diametru < 3 cm fiecare), rezultatele pot fi perfecte, cu o supraviețuire de 5 ani mai mult de 70%. Mai târziu, Yao ș.a. au demonstrat că supraviețuirea pacienților cu o singură tumoră al cărei diametru este < 6,5 cm sau mai mulți noduli (cel mai mare nodul cu diametrul < 4,5 cm), iar suma diametrelor acestor noduli e mai mică de 8 cm (criteriile San Francisco [criteriile UCSF]) nu diferă mult de la pacienții selectați prin criteriile Milano. Sunt descrise și alte criterii, inclusiv criteriile cu un prognostic nefavorabil, spre exemplu, criteriile cu niveluri ridicate de AFP > 500 ng/ml sau creșterea ei cu 15 ng/ml în lună.

Criteriile de selecție

Criteriile Milano

- nodul unic < 5 cm;
- 2-3 noduli, cu diametrul < 3 cm;
- fără invazie vasculară macroscopică sau metastaze ganglionare locoregionale;
- fără metastaze ganglionare locoregionale sau la distanță.

Criteriile San Francisco

- tumoră unică având diametrul maxim de 6,5 cm;
- cel mult 3 tumori, cea mai mare cu diametrul < 4,5 cm (suma diametrelor tumorale < 8,5 cm) – sugerează scurtarea la 2-3 luni a perioadei de așteptare până la transplant pentru pacienții cu CHC.

Deoarece periodicitatea excluderii din lista de așteptare pentru TH pe motivele progresării CHC se estimează la aproximativ 15–30%, terapia de alternativă și terapia cu scop de diminuare a stadiului tumorii trebuie să fie propuse tuturor pacienților din lista de așteptare, care așteaptă mai mult de șase luni. Pacienții cu CHC neoperabil, în lipsa cirozei, în rezultatul căreia s-a dezvoltat recidiva intrahepatică după rezecția tumorală,

pot fi candidați potențiali pentru efectuarea TH doar în cazul excluderii invaziei vasculare și în lipsa metastazelor.

Studii recente au demonstrat că în cazul selectării corecte, supraviețuirea pacienților la 5 ani constituie 50–70%. În lipsa cirozei; dezvoltarea CHC se întâlnește foarte rar și atunci criteriile Milano nu sunt aplicabile în cazul TH. Ablația tumorii prin metoda de radiofrecvență sau prin injectarea cu etanol se consideră o metodă standardizată pentru tratamentul pacienților cu tumori în stadiile 0-A după BCLC, fiind imposibile pentru tratamentul chirurgical. Alte metode de ablație, inclusiv prin unde și crioablație, sunt în stadiu de cercetare.

Colangiocarcinomul ocupă locul doi după răspândire printre cancerle primare de ficat și constituie 5–20% din cazuri. Indicația de TH în cazul colangiocarcinomului este problematică din cauza riscului foarte înalt de recidivă. Un protocol ce conține terapia complexă – neoadjuvantă, chimioterapie și radioterapie – a fost pentru prima dată acceptat în cazul pacienților cu colangiocarcinom portal neoperabil. În cazul colangiocarcinomului extrahepatic, terapia de elecție se consideră rezecția chirurgicală. TH poate fi eficient în colangiocarcinomul periportal, cu o supraviețuire la 5 ani de 65%. Alte tumori maligne în lipsa metastazelor extrahepatice, spre exemplu CHC fibrolamelar și hemangioendoteliomul, se tratează cu succes și este indicat TH, cu o supraviețuire la 1, 5 și 10 ani la 90%, 82% și 64% respectiv.

Transplantul hepatic cu donator viu este o metodă de alternativă pentru pacienții cu o perioadă de așteptare mai mare de 6-7 luni, deoarece acesta deschide noi oportunități pentru cercetare.

În concluzie, menționăm că transplantul hepatic la pacienții cu CHC, în viziunea Comisiei de experți a Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL), include patru concepte: 1) politica prioritizării și excluderea din lista de așteptare; 2) terapia neoadjuvantă pentru pacienții care așteaptă un transplant; 3) extinderea criteriilor și reducerea stadiului de transplant; 4) transplantul de ficat de la donator viu.

La elaborarea recomandărilor actuale au fost luate în considerare deciziile luate la Conferința internațională de consensus privind transplantul hepatic. Grupul de experți recomandă: a) pentru pacienții cu CHC din lista de așteptare care depășesc criteriile Milano – efectuarea

unei terapii neadjuvante în timpul perioadei de așteptare, b) pacienții cu invazie macrovasculară sau cu răspândire extrahepatică a tumorii să fie excluși din listă. c) transplantul cu donator viu este o metodă de alternativă pentru bolnavii cu o perioadă de așteptare mai mare de 6-7 luni, deoarece acesta deschide noi oportunități pentru cercetare.

Conform nivelului disponibil de dovezi, dacă perioada de așteptare depășește 6 luni, atunci se recurge la terapia locoregională neadjuvantă (ablația locală sau chemoembolizarea), deoarece aceasta a demonstrat rezultate bune și eficacitate după rata răspunsului la tratament.

Bibliografie

1. Burra P., Germani G., Adam R. et al. *Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes*. In: J. Hepatol., 2013; nr. 58, p. 287-296.
2. Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T. et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria*. In: Gastroenterology, 2012; nr. 143, p. 986-994.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 56, p. j 908-943.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. In: Journal of Hepatology, 2016, vol. 64, p. 433-485.
5. Irinel Popescu. *Transplantul hepatic*. București: Editura Academiei Române, 2011, 372 p.
6. James Neuberger, James Feguzon, Philip N. Newsome. *Liver Transplantation. Clinical assessment and management*. Wiley Blackwell, 2014, 352 p.
7. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology. A Clinical Textbook. Transplant Hepatology: Comprehensive Update*. Flying Publisher, edition 2015, 649 p.
8. Paul Martin, Andrea DiMartini, Sandy Feng, Robert Brown. *Practice guideline. Evaluation for Liver Transplantation in Adults*. 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation.
9. Rosen C.B., Heimbach J.K., Gores G.J. *Liver transplantation for cholangiocarcinoma*. In: Transplant International, 2010; nr. 23, p. 692-697.

Natalia Taran,

dr. șt. med., cercetător științific superior,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel. cont. +37379257616
e-mail: natalita_taran@yahoo.com

CZU: 616.36-002:615.21.3.065

LEZIUNI HEPATICE DE ORIGINE MEDICAMENTOASĂ

Ana VESELOVSKAIA,

Catedra Medicină de Laborator,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Drug-induced liver injury

Despite of strict requirements for development of drug remedies imposed by regulatory agencies, the cases of drug-induced liver injury are one of the public health issues. Drug-induced liver pathology is a challenge for specialists in the assessment of patients not only due to its potential severity but also due to the incapacity to make the final diagnosis in the majority of cases. Acute drug-induced liver injury have a probability of approximately 10% evolution to severe, or even fulminant or chronic forms. A study of the special literature from the MEDLINE database, using the PubMed search engine, was conducted. Drugs or, more commonly, their metabolites affect liver function either directly or by triggering an autoimmune response. Currently, the most commonly used serum biomarkers to detect and monitor acute and chronic liver injury are alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and total bilirubin. Efforts are now being made to identify new biomarkers with high sensibility and high specificity of liver injury of drug origin. Proposed biomarkers include serum markers: sorbitol dehydrogenase, glutathione s-transferase, glutamate dehydrogenase. To improve the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury, it is necessary to continue the research in order to confirm the importance of new biomarkers.

Keywords: drug-induced liver injury, biomarkers, ALT, miR-122, APAP

Резюме

Поражения печени лекарственными препаратами

Несмотря на жесткие требования к разработке лекарственных препаратов, которые используются регулирующими агентствами, случаи поражения печени лекарственными препаратами являются одной из проблем общественного здоровья. Поражения печени лекарственными препаратами являются проблемой для специалистов не только из-за их потенциальной серьезности при обследовании пациентов, но и из-за трудностей, возникающих при постановке окончательного диагноза. Поражения печени лекарственными препаратами имеют вероятность около 10% перехода в тяжёлую хроническую или даже летальную форму. Изучение литературы в базе данных MEDLINE проводилось с использованием поисковой системы PubMed. Лекарственные

препараты или чаще всего их метаболиты непосредственно поражают функцию печени или вызывают аутоиммунный ответ. На данный момент, наиболее часто используемыми биомаркерами для диагностики и мониторинга острых и хронических поражений печени являются: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ) и общий билирубин. В настоящее время прилагаются усилия по выявлению новых биомаркеров поражений печени лекарственными препаратами с высокой чувствительностью и специфичностью. Новые биомаркеры включают: маркеры поражения печени (сорбитолдегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза) и митохондриальной дисфункции (глутаматдегидрогеназа). Для улучшения диагностики и прогноза поражений печени лекарственными препаратами, необходимы исследования для подтверждения важности новых биомаркеров с высокой специфичностью и чувствительностью.

Ключевые слова: поражения печени лекарственными препаратами, биомаркеры, АЛТ, микро-РНК-122, ацетоминофен

Introducere

În pofida cerințelor stricte pentru dezvoltarea remediilor medicamentoase impuse de agențiile de reglementare, cazurile de leziuni hepatice induse de medicamente reprezintă una dintre problemele sănătății publice. Patologia ficatului indusă de medicamente este o provocare pentru specialiști în evaluarea pacienților nu numai din cauza gravității sale potențiale, dar și a incapacității de a stabili un diagnostic definitiv în majoritatea cazurilor [5, 6]. Leziunile hepatice acute induse de medicamente au o probabilitate de aproximativ 10% de evoluție spre forme cronice severe sau chiar fulminante [1, 2].

Este important ca medicii-specialiști în gastroenterologie și hepatologie să țină cont de posibilitatea apariției leziunelor hepatice induse de medicamente la pacienții cu leziuni hepatice acute sau cronice de etiologie neclară. Inițial, proprietăți hepatotoxice au fost depistate la unele remedii farmacologice, însă ulterior s-a determinat că unele plante și suplimentele alimentare de asemenea pot provoca hepatotoxicitate [3, 5, 6].

Materiale și metode

A fost efectuat un studiu al literaturii de specialitate din baza de date MEDLINE, utilizând motorul de căutare PubMed. În procesul de căutare au fost folosite următoarele cuvinte-cheie: *leziuni hepatice medicamentoase, markeri ai leziunilor hepatice*.

Rezultate și discuții

Leziunile hepatice induse de xenobiotice (medicamente, plante medicinale și suplimente alimentare) reprezintă o serie de fenotipuri cu diferită severitate, de la modificări asimptomatice ale testelor de laborator la hepatite acute, sindroame autoimune, steatoză hepatică și insuficiență hepatică [2, 6, 16].

Varietatea hepatopatiilor medicamentoase cuprinde un spectru vast de patologii [16]:

- 1) necroza hepatică;
- 2) colestaza;
- 3) hepatosteatoza;
- 4) leziunile vasculare;
- 5) tumorile hepatice;
- 6) hepatita cronică.

Hepatopatiile medicamentoase sunt afecțiuni care după simptomatologie pot avea similitudini cu alte tipuri de boli hepatice acute sau cronice, de aceea patologii de origine medicamentoasă reprezintă o provocare pentru clinicieni în diagnosticul diferențial și în stabilirea diagnosticului definitiv [6–11]. Ficatul este o țintă specială pentru medicamente datorită rolului său în dezintoxicarea și metabolizarea produselor chimice. Unele medicamente sau, mai frecvent, metabolizii acestora afectează funcțiile ficatului direct sau prin intermediul declanșării unui răspuns autoimun [3].

Un șir de studii *in vitro* și *in vivo* sugerează că stresul oxidativ și sindromul de peroxidare asociat provoacă dereglări ce determină evoluția negativă a afecțiunilor hepatice cronice spre fibroză. Dezvoltarea afecțiunilor hepatice cronice este asociată cu acumularea compușilor carbonilici, 4-hidroksinonenalului și dialdehidei malonice (DAM) în ficat. Acest fenomen, care este însoțit de o creștere a numărului de celule hepatice stelate sugerează că peroxidarea lipidică poate contribui la stimularea sintezei de collagen și la proliferarea acestor celule. Oxidarea peroxidică a lipidelor cu radicali liberi dereglează funcționarea sistemelor membranare ale celulei, inclusiv ale lizozomilor, provocând creșterea permeabilității lor, fapt considerat un mecanism universal al leziunilor celulare la nivel membranar [17].

Leziunile hepatice induse de medicamente reprezintă până la 5% din toate bolile hepatobiliare, aproximativ 10% din cazurile de hepatita au origine medicamentoasă [2, 6]. Un raport al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind leziunile hepatice induse de medicamente a indicat că numărul de cazuri a crescut începând cu

anii '90 [3]. Un studiu de cohortă realizat în Franța a stabilit o incidență de 14 cazuri la 100.000 de locuitori [4, 5]. Un alt studiu, realizat în Islanda [3], a raportat o incidență de leziuni hepatice induse de medicamente de 19,1 cazuri la 100.000 de locuitori.

Aproximativ 1000 de preparatele farmaceutice au fost implicate în producerea leziunilor hepatice medicamentoase [10, 11].

Conform datelor unui studiu realizat în SUA (2012), au fost stabilite principalele grupe de medicamente care pot induce diverse leziuni hepatice [7, 9, 10, 12]:

1) preparatele antimicrobiene și antivirale – 45,5%;

2) preparatele utilizate în tratamentul afecțiunilor sistemului nervos central (antiepileptice, antidepresive, antipsihotice) – 15% ;

3) imunomodulatoarele și analgezicele – 10,5%;

4) suplimentele alimentare – 9%.

Unele studii [13–16] stipulează că leziunile hepatice induse de medicamente sunt determinate de mai mulți factori și depind de:

a) natura preparatului cu potențialul hepatotoxic (lipofilia preparatului, doza acestuia, expunerea cronică, structura chimică, greutatea moleculară);

b) factorii interni (vârstă/sex, statusul hormonal, stilul de viață, comorbidități, prezența patologiilor hepatice, medicație concomitentă, microbiome);

c) factori genetici;

d) factori imunologici (coinfecțiile virale, expunerea repetată la medicamente, prescrierea de imunomodulatori, căi tolerogene defecte);

e) factori metabolici (generarea metaboliților reactivi, modificarea clearance-ului, erori în procesul de detoxificare, inducție sau inhibare enzimatică, consumul de etanol, malnutriția).

Biomarkerii sunt analizați din sânge, urină sau alte probe biologice care ar putea oferi o perspectivă asupra severității, cauzei sau rezultatului unui episod de leziune hepatică indusă de medicamente. În plus, biomarkerii pot îmbunătăți viteza sau precizia unui diagnostic de asemenea leziuni.

În mod ideal, examinarea directă a țesutului hepatic ar oferi cea mai complexă înțelegere a mecanismelor fiziopatologice implicate în leziunile hepatice induse de medicamente, însă este mai dificil de realizat. Actualmente, cel mai frecvent utilizați biomarkeri serici pentru a detecta și

a monitoriza leziunile hepatice acute și cronice sunt: alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), fosfataza alcalină (FA) și bilirubina totală [5, 6, 18].

Alaninaminotransferaza serică este mai specifică leziunilor hepatice decât AST, dar nu reflectă etiologia leziunilor și poate prezenta niveluri crescute și la subiecții cu alte patologii [5, 6, 16]. În mod similar, și activitatea serică a fosfatazei alcaline nu este specifică leziunilor hepatice. Nivelul bilirubinei totale este un marker nespecific pentru majoritatea formelor de boală hepatică, deoarece crește numai în situațiile în care sunt prezente leziuni hepatice extinse sau prin inhibiția directă a transportorilor biliari [5, 6].

Hipoalbuminemia la pacienții cu lupus eritematos sistemic și artrită reumatoidă juvenilă este un factor de risc bine documentat în leziunile hepatice [5].

Noi biomarkeri ai leziunilor hepatice [5]

<i>Analit</i>	<i>Sursă și semnificație</i>	<i>Eficacitatea testării</i>
1. Sorbitol dehidrogenază (SDH)	Leziunile specifice hepatocitelor	Markerul leziunilor hepatice acute
2. Glutathion S-transferază alfa (GSTa)	Leziunile hepatice și renale	Indicator timpuriu al leziunii hepatice acute și leziunii renale
3. Glutamat dehidrogenaza (GLDH)	Distrugerea mitocondriilor hepatocitare	Crește în patologii cronice ale ficatului
4. Micro-ARN-uri (miR-122, miR-192)	Eliberarea specifică din hepatocite deteriorate	Se eliberează în plasmă în leziuni acute și cronice ale ficatului
5. HMGB 1	Indicatorul de necroză hepatocitară	Este specific nu numai pentru ficat
6. Fragmente de citokeratin 18	Markerul apoptozei celulare	Este specific nu numai pentru ficat
7. M-30	Markerul apoptozei	
8. M-65	Indicator de apoptoză și necroză hepatocitară	
9. Serum Cys-APAP adducts	Indicator de supradozaj cu APAP (paracetamol)	Monitorizarea tratamentului

Actualmente se depun eforturi de identificare a noilor biomarkeri cu sensibilitate și specificitate înaltă ai leziunilor hepatice de origine medicamentoasă. Biomarkerii propuși includ markeri serici ai leziunilor hepatice (sorbitol dehidrogenază – SDH, glutatión s-transferază – GSTa) și ai disfuncției mitocondriale (glutamat dehidrogenază sau GLDH). De asemenea, descoperirea micro-ARN-ului circulant în ser a demonstrat o nouă specificitate tisulară a miR-122 pentru leziunile hepatice [5, 6].

Nivelurile serice ale keratinei-18 (K-18) și alarminei (high mobility group box 1 – HMGB-1) – proteină nucleară cu mobilitate crescută și numeroase funcții desfășurate la nivelul nucleului, dar care – surprinzător – deține un rol extracelular foarte important, reprezentat de capacitatea de a semnaliza distrugerea celulară și tisulară, pot fi utilizate în calitate de biomarkeri de apoptoză sau necroză. Cu toate acestea, niciunul dintre acești biomarkeri nu este specific leziunilor țesutului hepatic. M-30 este o proteină serică ce recunoaște selectiv neoepitopii scindați de caspază ai K-18 eliberați din hepatocitele supuse procesului de apoptoză, în timp ce nivelul seric al M-65 reflectă moartea totală a hepatocitelor (apoptoză și necroză). Biomarkerul M-30, în combinație cu alți parametri de laborator, recent a fost dovedit a fi superior criteriilor King's College Criteria în predicția supraviețuirii spontane în insuficiența hepatică acută [5].

Citokinele și chemokinele serice de asemenea s-au dovedit a fi utile ca biomarkeri în diagnosticul și/sau prognosticul leziunilor hepatice induse de medicamente. Recent, Drug-induced liver injury network a finalizat un studiu a 27 analiți imuni la 78 de subiecți care au fost investigați în termen de două săptămâni de la debutul patologiei respective și peste 6 luni. În rezultatul studiului s-au obținut valori scăzute ale IL-9, IL-17, iar în combinație cu albumina serică au fost stabiliți ca factori de predicție a necrozei hepatocitare. Nivelurile scăzute ale citokinelor IL-9 și IL-17 reflectă un prognostic nefavorabil al leziunilor hepatice de origine medicamentoasă [5, 6].

Heparinele sunt o clasă de preparate utilizate pe larg, iar administrarea acestora este frecvent asociată cu creșteri ușoare și nonprogresive ale valorilor serice ale ALT, însă fără repercusiuni negative asupra funcțiilor hepatice. Un studiu recent, realizat pe 48 de bărbați sănătoși care au

folosit timp de cinci zile heparină, a demonstrat o creștere a nivelului AST și ALT în 90% cazuri. Totodată, s-au menționat creșteri semnificative și ale nivelurilor serice de SDH, GLDH, miR-122 și HMGB-1, cu toate acestea, concentrația serică a K-18 ca indicator al apoptozei nu s-a modificat semnificativ [5].

Un alt studiu realizat, în care au fost utilizate doze terapeutice de acetaminofen (APAP) timp de cinci zile la voluntari sănătoși, a evidențiat că aproximativ 30% din persoanele tratate au prezentat o creștere a nivelurilor serice de ALT. De asemenea, s-a înregistrat o creștere a SDH și GLDH serice [5, 6]. Combinația nivelurilor înalte de miR-122, HMGB1 și K-18 a fost determinată ca predictor al leziunilor hepatice cu un grad înalt de precizie, comparativ cu activitatea serică a ALT, a INR (raport internațional normalizat) și nivelul APAP plasmatic [5].

Toxicitatea aspirinei pentru ficat se manifestă mai des într-o formă anicterică (icter la mai puțin de 5%) și valorile transaminazelor se corelează cu concentrația serică a salicilatului (> 25 mg / 100 ml) [2, 5, 6]. Necroză focală nespecifică, degenerarea hepatocelulară sunt frecvent observate în histologia ficatului [5]. Aspirina afectează de asemenea și funcțiile mitocondrii, ce duce la acumularea acizilor grași liberi în hepatocite și, ulterior, apare disfuncția metabolică severă, asociată cu microsteatoză. Un studiu experimental efectuat pe șobolani sugerează că acidul salicilic ar putea declanșa disfuncția mitocondrială, ce cauzează o scădere marcată a ATP intracelular, care, la rândul său, duce la o leziune hepatocelulară letală, prin mecanismul de peroxidare a lipidelor [5, 6].

Diclofenacul este medicamentul cel mai des utilizat în lume dintre *antiinflamatoarele nesteroidiene* [6]. Majoritatea datelor despre reacțiile hepatice la diclofenac provin din studiile retrospective. Diclofenacul este un exemplu tipic al combinației de factori cu hepatotoxicitate (metabolizarea medicamentului, formarea metaboliților reactivi și clearance-ul lor) ce determină severitatea afectării ficatului. Reacțiile hepatice severe și rata de spitalizare după administrarea diclofenacului sunt mai puțin frecvente, creșterea activității ALT se observă în doar 3% din cazuri [5].

Pentru a îmbunătăți diagnosticul și prognosticul leziunilor hepatice induse de medicamente, este necesară continuarea cercetărilor, în scopul de a stabili noi biomarkeri cu specificitate și sensibilitate înalte.

Concluzii

1. Cazurile leziunilor hepatice de origine medicamentasă reprezintă una dintre problemele sănătății publice, deoarece au probabilitate de evoluție spre forme cronice severe sau chiar fulminante.

2. Biomarkerii serici care sunt utilizați în diagnosticul și prognosticul patologiei respective sunt de generație precedentă: ALT, AST, FA și bilirubina totală.

3. Pentru a îmbunătăți diagnosticul și prognosticul leziunilor hepatice de origine medicamentoasă, sunt necesare studierea și elaborarea biomarkerilor noi, cu sensibilitate și specificitate înalte.

Bibliografie

- Abboud G., Kaplowitz N. *Drug-induced liver injury*. In: Drug Safety, nr. 30, 2007, p. 277–294.
- Bessone Fernando. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage?* In: World J. Gastroenterol., 2010, Dec. 7; nr. 16(45), p. 5651–5661.
- N. Chalasani, R.J. Fontana, H.L. Bonkovsky et al. *Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States*. In: Gastroenterology, nr. 135 (2008), p. 1924–1934.
- Devarbhavi Harshad *An Update on Drug-induced Liver Injury*. In: J. Clin. Exp. Hepatol., 2012, Sep.; nr. 2(3), p. 247–259.
- Fontana Robert J. *Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives*. In: Gastroenterology, 2014, Apr.; nr. 146(4), p. 914–928.
- Kaplowitz Neil and Laurie D. DeLeve. *Drug-Induced Liver Disease*. Third Edition, 2013, ISBN: 978-0-12-387817-5.
- A. Larsen, J. Polson, R. Fontana et al. *Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study*. In: Hepatology, nr. 42, 2005, p. 1364–1372.
- Liao K., Karlson E. *Rheumatoid Arthritis in Rheumatology*. 5th edition, Mosby-Elsevier, 2011, p. 823–971.
- Y. Meier, M. Cavallaro, M. Roos, et al. *Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients*. In: Eur. J. Clin. Pharm., nr. 61 (2005), p. 135–143.
- A.L. Mindikoglu, L.S. Magder, A. Regev *Outcome of liver transplantation for drug-induced acute liver failure in the United States: analysis of the United Network for Organ Sharing database*. In: Liver Transpl., nr. 15, 2009, p. 719–729.
- G. Ostapowicz, R.J. Fontana, F.V. Schiødt, et al. *Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States*. In: Ann. Intern. Med., nr. 137, 2002, p. 947–954.
- C. Sgro, F. Clinard, K. Ouazir, et al. *Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study*. In: Hepatology, nr. 36 (2002), p. 451–455.
- J.B. Singer, S. Lewitzky, E. Leroy, et al. *A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury*. In: Nat. Genet., nr. 42, 2010, p. 711–714.
- C.F. Spraggs, L.R. Budde, L.P. Briley, et al. *HLA-DQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer*. In: J. Clin. Oncol., nr. 29, 2011, p. 667–673.
- A. Suzuki, R.J. Andrade, E. Bjornsson, et al. *Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase: unified list based on international collaborative work*. In: Drug. Saf., nr. 33, 2010, p. 503–522.
- H. Zimmerman. *Drug Hepatotoxicity*. (2nd ed.). Lippincott, Philadelphia, 1999.
- Lilia Andronache, Olga Tagadiuc, Veronica Sardari, Olga Știrba, Veaceslav Popa, Valentin Gudumac. *Modificările proceselor de oxidare cu radicali liberi și protecției antioxidante în intoxicația cu CCl₄ și influența polizaharidelor sulfatate din spirulină*. library.usmf.md:8080/jspui/bitstream/123456789/913/1/.
- Protocol clinic național *Artrita reumatoidă la adult*. PCN-75, 2014.

Ana Veselovskaia, asistent universitar,
Catedra Medicină de Laborator,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 022733824; mob.: 069548013
e-mail: ana.veselovskaia@usmf.md

CZU: 616.36–006.04–089

MANAGEMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL
AL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR

Serghei BURGOCI,

Catedra Chirurgie 2,

USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Medical-surgical management of hepatocellular carcinoma

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most prevalent malignancies with increased incidence. With remarkable advances in surgical and instrumental techniques, as well as the development of molecular treatment, a large number of potentially curative treatments have become available. Management of CHC patients totally depends on the stage of the tumor and the involvement of the main vessels. Hepatic resection remains the first choice for the early stages of CHC, as it is challenged by local ablative therapy in more advanced stages. In the early stages of CHC, meeting the Milano criteria, it is possible to perform liver transplantation, which still gives good results; however, local ablation therapy may be a substitute when transplantation is not feasible. Local ablation is also used as a «bridge» therapy for liver transplantation. Recurrence of CHC is the main obstacle to successful treatment and there is currently no effective means of preventing or treating recurrence of CHC. Transarterial therapy is considered appropriate for intermediate stages of CHC, while sorafenib is recommended for advanced CHC stages. This step-based approach to therapy not only provides acceptable results but also improves the quality of life of CHC patients. Due to the complexity of CHC, therapeutic approaches need to be tailored to the characteristics of each individual patient. This review discusses current standards and trends in the treatment of CHC.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver resection, liver transplantation

Резюме

Медико-хирургический менеджмент гепатоцеллюлярной карциномы

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной злокачественной опухолью. Одновременно с существенными прогрессами хирургической техники, лечения данного заболевания на молекулярном уровне, стали возможными и другие лечебные процедуры. Успешный менеджмент в полной мере зависит от стадии заболевания и сосудистой инвазии. Резекция печени остается методом выбора в начальной стадии заболевания с компенсированной функцией печени. С другой стороны, в начальной стадии ГЦК с некомпенсированной функцией печени оптимальным методом является трансплантация печени, с условием, что ГЦК отвечает критериям Милано. При всем этом локальная абляция опухоли также может предоставить относительно хороший результат и

заменить хирургическое лечение, когда оно не может быть выполнено. Также местную абляцию можно выполнить как терапию «мост» к трансплантации печени. Рецидивирование ГЦК остается основным барьером к успешному лечению и в настоящее время не существует ни одного метода, способного предотвратить или излечить в полной мере рецидив заболевания. Трансартериальное лечение считается адекватным при промежуточной стадии ГЦК, тогда как сорафениб рекомендован в поздних стадиях. В связи с большими сложностями ГЦК, терапевтический подход должен быть адаптирован в каждом случае отдельно для каждого пациента. В данном ревью рассмотрены стандарты и современные тенденции лечения ГЦК.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, резекция печени, трансплантация печени

Introducere

Carcinomul hepatocelular (CHC) ocupă locul cinci printre cele mai des întâlnite forme de cancer și este a treia cauză de deces cauzat de cancer la nivel mondial [1]. Se prognozează că numărul de cazuri diagnosticate de CHC o să crească în țările occidentale [2]. Abordările terapeutice pentru tratamentul CHC pot fi clasificate în trei categorii: *potențial curativ, paliativ și simptomatic*. Tratamentul potențial curativ, inclusiv rezecția hepatică, transplantul de ficat și ablația locală, sunt asociate cu o perspectivă a ratei de supraviețuire la 5 ani de până la 75% [3]. Cu toate acestea, din cauza lipsei de donatori de ficat, în stadiul tumoral avansat sau în disfuncția hepatică, mai puțin de 20% din pacienții cu CHC sunt eligibili pentru astfel de tratament [4].

Majoritatea bolnavilor cu CHC sunt supuși unei terapii paliative sau simptomatice. Rata de supraviețuire la 3 ani după tratamentul paliativ este de 10-40%, iar durata de supraviețuire pentru pacienții care primesc tratament simptomatic este < 3 luni [5]. Alegerea terapiei se bazează în principal pe stadiul CHC, pe severitatea bolii de bază a ficatului, pe disponibilitatea resurselor de tratament și expertiza clinică [6]. Criteriile de selecție pentru aceste tratamente au fost recomandate de Bruix, Sherman și colab. [7]. Aprecierea corectă a stadiului CHC este esențială pentru a evalua rezecabilitatea masei tumorale, alegerea unui tip de tratament adecvat și prognosticul pacienților cu CHC. Au fost propuse și aplicate numeroase sisteme de evaluare și stadializare în practica clinică, inclusiv scorul Cancer Hepatic al Programului Italian (CLIP), stadializarea Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), clasificarea Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GETCH) etc. Deși aceste date nu sugerează niciun consens, sistemul de stadializare BCLC a fost propus ca un standard pentru evaluarea prognosticului în Europa și în Statele Unite ale Americii [6]. Excluderea

factorilor de risc în sistemele actuale de stadializare pot reduce precizia prognosticului.

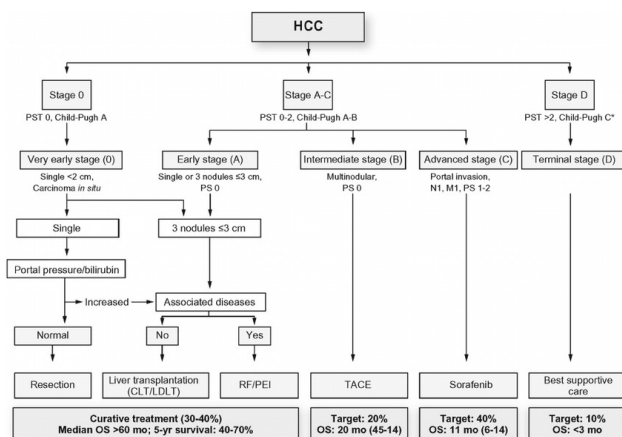


Figura 1. Clasificarea BCLC a CHC

Strategii terapeutice bazate pe stadiul CHC

Stadiul foarte incipient (very early stage)

Stadiul foarte incipient al CHC presupune o tumoră solitară asimptomatică, cu un diametru <2 cm. Rezecția chirurgicală este recomandată de Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului – Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (EASL–AASLD) pentru pacienții care prezintă CHC în stadiul foarte incipient și funcție hepatică Child-Pugh A. Supraviețuirea la 5 ani și rata recidivei după rezecția hepatică în stadiile foarte incipiente ale CHC sunt raportate de 70% și 68% respectiv. Prezența nodulilor limfatici măriți și numărul de trombocite <150.000/pl sunt independent asociate cu supraviețuirea, în timp ce prezența nodulilor limfatici, ciroza și efectuarea rezecției hepatice nonatomice sunt independent asociate cu recidiva tumorii [8].

Ablația percutanată poate oferi un rezultat acceptabil în stadiile foarte incipiente ale CHC: rata de supraviețuire la 5 ani fără recidivă este de 62% și rata de supraviețuire generală la 5 ani – de 78% [9]. Unele studii au sugerat că RFA (ablația prin radiofrecvență) ar trebui să fie considerată ca primă linie de tratament, chiar și atunci când rezecția este posibilă, deoarece este asociată cu mai puține efecte secundare [10]. Întrebarea dacă rezecția chirurgicală este superioară RFA rămâne controversată. Wang și colab. sugerează că, deși rezecția chirurgicală este echivalentă cu RFA în termeni de supraviețuire generală, ea a cedat supraviețuirii mai îndelungate fără recidivă [11]. Analiza modelului Markov de asemenea a arătat că rezecția chirurgicală este mai preferată decât RFA în termeni de supraviețuire generală [12].

Stadiul incipient al CHC

Stadiul incipient al CHC este definit în conformitate cu criteriile Milano după cum urmează: un singur nodul tumoral ≤5 cm în diametru sau ≤3 noduli ≤3

cm [14]. Aproximativ 25% din toți pacienții cu CHC sunt diagnosticați în stadiul incipient al CHC [15]. În conformitate cu recomandările EASL–AASLD, stadiul incipient al CHC are o indicație pentru transplant de ficat (TH) sau RFA [8]. TH este o abordare optimă, dar ablația locală poate fi un substitut atunci când transplantul de ficat nu este fezabil. Rezecția hepatică ar trebui să fie luată în considerare atunci când pacienții prezintă o tumoră solitară și nu este prezentă hipertensiunea portală [7]. Rata de 4 și 5 ani de supraviețuire a pacienților care îndeplinesc criteriile Milano și supuși ulterior unui transplant de ficat este de 85% și 70% respectiv.

Farinati și colab. au raportat că pentru pacienții cu stadiu incipient al CHC, TH oferă cele mai bune șanse de supraviețuire (106 luni), comparativ cu rezecția chirurgicală (52 luni), RFA (62 luni), injectarea percutanată cu etanol (PEI, 44 luni) și chemoembolizarea transarterială (TACE, 34 luni). În ciuda eficacității excelente a TH în tratamentul CHC în stadiu incipient, deficitul de donatori sau progresarea tumorii în timpul perioadei de așteptare duce în mod inevitabil la abandonarea din lista de așteptare. Rata lunară de abandonare este de aproximativ 4% [14].

Terapiile ablative locale, în primul rând RFA, au fost deci investigate ca tratamente de alternativă pentru stadiul incipient al CHC, care îndeplinește criteriile Milano. Deși o metaanaliză recentă a arătat că rezecția chirurgicală este superioară RFA, deoarece duce la supraviețuire generală și la o rată scăzută de recidive locale. Analiza dată s-a bazat în principal pe studii controlate nerandomizate și nu a inclus cele mai recente date de supraviețuire la 3 ani [15].

Stadiul intermediar al CHC

Pacienții cu CHC și funcția hepatică Child-Pugh A sau B, care prezintă o masă tumorală mare sau tumoră multifocală asimptomatică (legate de cancer), fără invazie macrovasculară sau răspândire extrahepatică, sunt diagnosticați cu stadiu intermediar al CHC. Terapia transarterială, mai ales TACE (Trans Arterial Chemoembolization) este recomandată pentru acest stadiu al CHC (recomandările EASL–AASLD).

Aproximativ 20-30% din pacienții cu CHC sunt diagnosticați în etapa intermediară a CHC. Pentru a elucida eficacitatea terapiei transarteriale la acești pacienți, sunt necesare mai multe studii. O abordare chirurgicală a fost adoptată în acest grup de pacienți: Vitale și colab. au raportat că rata de supraviețuire la 3 ani la bolnavii cu stadiu intermediar al CHC care au suportat intervenție chirurgicală a fost de 56%, față de 13% în rândul celor care nu au fost supuși rezecției chirurgicale [16]. S-a sugerat că transplantul de ficat ar trebui să fie considerat critic în stadiul intermediar al CHC. Cu toate acestea, rezecția chirurgicală în acest stadiu este asociată cu o rată scăzută de supraviețuire

pe termen lung; la 3, 5 și 10 ani, rata de supraviețuire după rezecția chirurgicală este de 35,1%, 18,2% și 3,5%, respectiv [17].

Stadiul avansat și stadiul terminal ale CHC

CHC simptomatic (legat de cancer), invazia vasculară sau răspândirea extrahepatică sunt considerate ca stadiu avansat. Recomandarea terapeutică în această etapă este tratamentul cu *sorafenib* oral. În ciuda îmbunătățirii supraviețuirii după administrarea sorafenibului, prognosticul pentru pacienții în această etapă a CHC este încă rezervat, cu o rată medie de supraviețuire generală de la 6.5 până la 10.7 luni [18].

Stadiul terminal al CHC include o deteriorare severă a capacității fizice și simptome legate de insuficiența hepatică, invazie vasculară sau răspândire extrahepatică. În această etapă este disponibil doar tratamentul simptomatic, iar valoarea medie a supraviețuirii este de <3 luni [7].

Metode de tratament al CHC

Rezecția hepatică

Rezecția chirurgicală este considerată un tratament potențial curativ și oferă un rezultat acceptabil în CHC pentru pacienți selectați. Optimizarea tehnicilor chirurgicale și a sistemelor de stadializare a permis de a atinge o rată de supraviețuire de 5 ani la aproximativ 50-70% bolnavi după rezecția chirurgicală [19]. Aplicarea tehnicilor chirurgicale și a instrumentelor avansate scade hemoragia intra- și postoperatorie, crește rezultatele de supraviețuire și calitatea vieții, scade nevoia de manevră Pringle, ce reduce timpul de ischemie a țesutului hepatic, se micșorează rata complicațiilor postoperatorii [20]. După cum s-a menționat mai sus, cei mai buni candidați pentru rezecția chirurgicală sunt pacienții cu stadiu foarte incipient sau stadiu incipient, deși rezecția hepatică la pacienți cu stadii avansate ale CHC de asemenea a avut rezultate acceptabile. Dimensiunea tumorii, numărul nodulilor tumorali, funcția hepatică și hipertensiunea portală au fost identificați ca predicatori de prognostic după o rezecție de ficat [21].

Rezecția chirurgicală va rămâne, probabil, o abordare principală pentru pacienții cu CHC în stadiul foarte incipient și stadiul incipient, având în vedere superioritatea evidentă a transplantului de ficat. Cu toate că transplantul de ficat oferă un rezultat mai bun, lipsa de donatori rămâne o problemă foarte serioasă. Rezecția chirurgicală permite de asemenea o analiză completă morfopatologică a cancerului, care nu poate fi obținută prin tratament ablativ local. Rezecția completă (R0) este indispensabilă pentru reducerea recidivei, dar și cantitatea și calitatea de ficat sunt necesare pentru a evita disfuncția hepatică postoperatorie [22].

Rezecția hepatică majoră este posibilă până la 70% dintr-un ficat noncrotic și poate fi rezecat, considerând că are loc regenerarea organului, ce restabilește masa și funcția hepatică după rezecție. Volumul minim critic de ficat rezecat restant este de aproximativ 25% pentru un ficat funcțional normal și 50% pentru un ficat crotic [23]. În cazul în care volumul estimat al ficatului restant nu îndeplinește aceste criterii, este recomandată embolizarea preoperatorie a venei porte (PVE – portal vein embolization) sau ligaturarea ramului portal (când PVE nu este posibilă). PVE preoperatorie scade rata complicațiilor postoperatorii la pacienții cu ciroză hepatică [24].

Recidivarea CHC după rezecția hepatică rămâne principalul obstacol în calea obținerii supraviețuirii ideale, rata de recidivă la 5 ani fiind de aproximativ 70% [25]. Prognosticul pentru pacienții cu CHC după rezecție hepatică este influențat în principal de recidiva CHC, fie o recidivă reală sau o creștere de novo a tumorii într-un ficat crotic. Factorii de risc ce conduc la recidivarea CHC după o rezecție curativă încă nu au fost elucidați. Răspândirea intrahepatică a CHC în ficatul rezecat este atribuită recidivei cancerului primar (în termen de doi ani de la rezecție), în timp ce leziunile precanceroase la nivelul ficatului după rezecție pot fi implicate în reapariția tardivă a CHC [26].

Re-rezecția, RFA și transplantul hepatic reprezintă posibile abordări terapeutice de salvare în recidiva intrahepatică. Chan și colab. au raportat 1, 3 și 5 ani de supraviețuire generală la 89,7%, 56,5% și 35,2% după re-rezecție și 83,7%, 43,1%, și 29,1% după RFA la pacienții cu CHC recidivant [27]. În cazul în care recidiva CHC îndeplinește criteriile Milano, transplantul de ficat de asemenea poate fi luat în considerare. Pentru pacienți atent selecționați, transplantul de ficat poate asigura o rată de supraviețuire de 5 ani în aproximativ 70% cazuri, ceea ce este similar cu procentul obținut în transplantul de ficat la CHC primar [28].

Deși rezecția hepatică este o procedură chirurgicală complicată, utilizarea bisturiului cu ultrasunet, aspiratorului Cavitron cu ultrasunete (CUSA™), sistemului de sudare a vaselor (Ligasure™) și foarfecelor cu ultraincizie (Autosonix™) scade hemoragia intraoperatorie, facilitează secționarea parenchimului și crește posibilitățile de divizare a sistemului vascular și biliar în condiții de siguranță; se reduc necesitatea în hemotransfuzie, frecvența manevrei Pringle, morbiditatea postoperatorie, timpul de însănătoșire și reabilitare. Complicațiile potențiale includ bilioragie, hemoragie, disfuncție hepatică, infecții.

Transplantul hepatic (TH)

Transplantul de ficat oferă un rezultat oncologic mai bun decât rezecția chirurgicală, deoarece nu

numai că îndepărtează toate leziunile canceroase și precanceroase din ficat, ci de asemenea vindecă boala hepatică coexistentă. La început, rezultatele transplantului hepatic pentru CHC au fost modeste, cu rata de supraviețuire la 5 ani de 15-40%. Dar după stabilirea criteriilor Milano, rata de supraviețuire la 5 ani a crescut la 70-80 % [29]. Cu toate acestea, există o tendință de a extinde criteriile Milano pentru transplantul de ficat, iar rata de supraviețuire la 5 ani de 45-55% este considerată acceptabilă, chiar dacă o astfel de extindere a criteriilor Milano crește incidența de recurență a CHC [30]. Rezultatele transplantului hepatic la pacienții cu CHC care au depășit criteriile Milano au fost comparabile cu cele ale pacienților încadrați în aceste criterii [31].

Deficitul de donatori rămâne obstacolul principal pentru acești pacienți și mărește timpul de așteptare pentru transplant. Progresarea bolii în timpul așteptării duce la abandonarea din lista de așteptare; rata lunară a abandonării este de 4% [15]. O posibilă soluție pentru această problemă este creșterea numărului donatorilor vii, care este practică deseori în Asia, folosind terapia de corelare, cum ar fi tratamentele locale ablativă pentru pacienții cu CHC pe lista de așteptare și aplicarea politicii de prioritate [32].

Transplantul hepatic de la donator viu (THDV) este acum efectuat la nivel mondial și a devenit o alternativă pentru TH de la donator aflat în moarte cerebrală (THDM). Protocoalele chirurgicale și criteriile de evaluare pentru donatori, precum și cele pentru recipienți, sunt acum bine stabilite [33]. Rapoartele recente sugerează că rezultatele THDV sunt similare cu cele pentru THDM în termeni de supraviețuire generală și rată de recidivare, dar timpul de așteptare este mai mic în THDV decât în THDM [34]. THDV trebuie să fie analizat cu atenție, deoarece continuă să existe morbiditatea și mortalitatea donatorilor vii, probleme legate de dimensiunea grefei și complicații postoperatorii, care nu pot fi evitate [35].

Progresarea CHC în timpul așteptării transplantului de ficat este inevitabilă și poate duce la abandonarea listei de așteptare. Strategia actuală este utilizarea RFA sau TACE ca terapie-„punte” spre TH și de reducere a progresării tumorii, atunci când timpul estimat de așteptare a transplantului hepatic este mai mare de șase luni. Utilizarea RFA ca o punte spre transplantul hepatic preconizat le permite pacienților cu CHC să rămână pe lista de așteptare pentru mai mult timp, fără a influența asupra rezultatelor post-transplant [36]. Mai mult decât atât, un răspuns slab la TACE pre-transplant este un indicator al recidivării post-transplant [37]. Deminuarea stadiului de CHC pentru criteriile Milano ar putea fi un alt beneficiu pentru acești pacienți, cu o rată acceptabilă de supraviețuire [38].

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) este un model de stadiu final al bolii hepatice, care se utilizează pentru a determina necesitatea și prioritatea transplantului hepatic. Este un sistem de alocare acceptat pe larg, care reduce timpul de așteptare și rata de abandonare din lista de așteptare. O analiză recentă a arătat că MELD prevede rezonabil supraviețuirea bolnavilor și a grefei, dar au crescut povara financiară și morbiditatea după transplant [39]. A fost propus un nou sistem de alocare – sistemul BAR, care pare să prezică mai bine supraviețuirea. Acest sistem include principalii șase predictorii ai supraviețuirii post-transplant: 1) scorul MELD al recipientului; 2) durata ischemiei reci; 3) vârsta recipientului; 4) vârsta donatorului; 5) transplantul hepatic ortotopic anterior; 6) susținerea vieții înainte de transplant. Cu toate acestea, eficacitatea sa trebuie să fie validată clinic.

Terapia ablativă locală

Terapia ablativă locală poate fi clasificată în două categorii: ablație *chimică* și ablație *termică*. Substanțele folosite în ablația chimică sunt etanolul (PEI – percutaneum ethanol injection) și acidul acetic (PAI – percutaneum acetic injection), în timp ce ablația termică folosește radiofrecvența, micro-unde, crioablație, laser și ultrasunete. Ablația locală se recomandă pacienților cu CHC mici, limitate la ficat, și CHC inoperabil din cauza funcției hepatice compromise. Terapia ablativă locală, mai ales RFA, deja și-a dovedit eficiența, în special pentru CHC în stadiu foarte incipient și în stadiu incipient.

Au fost rezumate datele literaturii bazate pe dovezi, concluziile metaanalizei unor astfel de comparații: RFA pare să fie superioară tuturor celorlalte tratamente ablativă locale. Pentru CHC inoperabil, terapia ablativă locală de asemenea este dovedită ca eficientă atunci când este combinată cu TACE. Lubienski și colab. au raportat că rata de supraviețuire de 3 ani a fost mai mare la o combinație de TACE și PEI (22%) decât la TACE monoterapie (4%) la pacienții cu CHC masiv și inoperabil [40].

Terapia transarterială

Diferența dintre fluxul sangvin în ficat și CHC constituie baza teoretică a terapiei transarteriale. Ficatul primește 25% din aprovizionarea sangvină din artera hepatică și 75% din vena portă, în timp ce CHC primește 90% de sânge necesar din artera hepatică și numai 10% din vena portă [41]. Această diferență oferă o oportunitate pentru obstrucția transarterială cu sau fără chimioterapie regională, pentru a bloca alimentarea cu sânge a CHC și a induce necroza tumorală, fără a influența în mod semnificativ distribuția sangvină la ficat [42]. Terapia transarterială include chemoembolizare transarterială (TACE), embolizare transarterială (TAE), chimio-

rapie transarterială și radioembolizare transarterială, dar procedura optimă rămâne încă controversată. Eficacitatea terapiei transarteriale rămâne, de asemenea, discutabilă.

Ultimele metaanalize, care au inclus șase studii de evaluare TACE comparativ cu grupa de control și trei studii de evaluare TAE versus grupa de control, au concluzionat că TACE sau TAE nu a crescut în mod semnificativ supraviețuirea la pacienții cu CHC inoperabil, comparativ cu lotul de control, și nu era nicio dovadă fermă de a susține sau de a respinge utilizarea TACE sau TAE [43]. Este necesar de notat că în unele cazuri terapia transarterială provoacă disfuncție hepatică din cauza blocului arterial și scăderea bruscă a aportului de oxigen în ficat.

Preparatul Sorafenib

Sorafenibul se utilizează în stadiul avansat al CHC, fiind un inhibitor de tirozin kinază a receptorilor factorilor endoteliali vasculari de creștere (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) și inhibitor al tirozin kinazei receptorilor factorului de creștere h – derivați trombocitar (PDGFRh) [44]. Un studiu prospectiv, randomizat, controlat a ajuns la concluzia că sorafenibul mărește semnificativ supraviețuirea generală, timpul mediu până la progresarea radiologică la pacienții cu CHC avansat [18].

Sorafenibul a fost aprobat de FDA pentru tratamentul CHC inoperabil și este recomandat ca terapie de primă linie pentru cei cu CHC care nu pot beneficia de alt tratament și la care este mai eficient decât TACE sau terapia ablativă locală [7]. A fost realizată o subanaliză pentru evaluarea mai multor factori de risc implicați în oncogeneza CHC, care a arătat că sorafenibul de asemenea poate fi benefic pentru pacienții cu CHC legat de consumul de alcool sau de hepatita B sau C [45].

Deoarece prognosticul pentru pacienții cu CHC avansat este rezervat, iar răspunsul la sorafenib rămâne scăzut și supraviețuirea globală mediană este extinsă doar cu 2.8 luni [18], pentru a optimiza efectele benefice ale sorafenibului s-au propus terapii combinate, care cuprind sorafenibul și chimioterapia convențională sau TACE. Un studiu randomizat a comparat combinația de sorafenib și doxorubicină cu doxorubicina singură și s-a dovedit că timpul mediu până la progresare a fost de 6,4 luni față de 2.8 luni, media supraviețuirii generale – de 13.7 luni versus 6.5 luni, iar supraviețuirea fără progresarea bolii – de 6.0 luni față de 2.7 luni, respectiv. Aceste constatări confirmă eficacitatea sorafenibului pentru CHC avansat, dar nu dovedesc că combinația de sorafenib și doxorubicină este superioară față de sorafenibul singur. Mai mult decât atât, doxorubicina a fost deja

exclusă din schema de chimioterapie pentru CHC de un alt studiu randomizat controlat [46].

A fost raportat că pacienții cu CHC care răspund la TACE nu necesită un tratament suplimentar cu sorafenib. Cu toate acestea, un studiu randomizat care a inclus 80 de pacienți cu infecție cronică VHC a descoperit că TACE convențională, urmată de sorafenib, are rezultat într-un timp semnificativ mai lung până la progresarea bolii [47]. Având în vedere aceste rezultate controversate, sunt necesare studii suplimentare cu un număr mai mare de pacienți, pentru a valida efectele tratamentului cu sorafenib după TACE. Terapia sincronă cu sorafenib și TACE de asemenea a fost analizată retrospectiv, și cercetătorii au descoperit că supraviețuirea generală medie în grupul cu tratament combinat a fost de 27 luni, comparativ cu 17 luni în grupul doar cu TACE [48].

Chimioterapia

Alegerea chimioterapiei pentru CHC este extrem de limitată. Chimioterapia sistemică cu doxorubicină, gemcitabină sau cu regimuri combinate este aplicată în îngrijirile paliative și oferă doar o îmbunătățire minimă a supraviețuirii pacienților cu CHC. Rezistența CHC la preparate este principala cauză de eșec în chimioterapia sistemică. Doxorubicina este un agent anticancerigen utilizat frecvent în practica clinică. Cu toate acestea, tratamentul intravenos cu doxorubicină are o eficacitate destul de limitată la pacienții cu CHC [49].

Un studiu prospectiv, randomizat, controlat a arătat că doxorubicina în monoterapie a oferit o creștere doar de 3 săptămâni în valoarea medie de supraviețuire, în comparație cu absența chimioterapiei. Mai mult decât atât, tratamentul cu doxorubicină a provocat complicații severe, cum ar fi septicemia și cardiotoxicitatea, care nu puteau să fie tolerate de către pacienți [50]. Toxicitatea gemcitabinei este mai puțin severă decât cea a doxorubicinei, dar eficiența terapeutică a medicamentului este similară.

Un studiu de fază II cu gemcitabină la pacienții cu CHC avansat a arătat că gemcitabina a avut doar efecte antitumorale minime. Un studiu randomizat de fază III a fost efectuat pentru a investiga dacă combinația de cisplatin, interferon, doxorubicină și fluorouracil (PIAF) a fost mai eficientă în tratamentul CHC, comparativ cu doxorubicina singură. Rata de supraviețuire medie în grupul cu doxorubicină și în grupul PIAF a fost de 6.83 luni și 8.67 luni, respectiv, și nu s-a detectat nicio diferență semnificativă. Cu toate acestea, tratamentul cu combinația PIAF a crescut în mod semnificativ incidența complicațiilor chimioterapice, cum ar fi neutropenie, trombocitopenie și hipokaliemie. Împreună, aceste rezultate demonstrează că chimioterapia convențională este ineficientă în CHC [48].

Concluzii

CHC este o boală complicată, asociată cu mulți factori de risc, care au un impact negativ direct asupra sănătății pacienților, terapiei alese, decursului și prognosticului bolii.

Datele actuale demonstrează că tratamentul potențial curativ duce la rezultate bune în stadiul foarte incipient și în stadiul incipient al CHC. Cu toate acestea, eficiența terapeutică pentru marea majoritate a pacienților cu CHC trebuie să fie intensificată în timp foarte scurt.

Bibliografie

1. Caldwell S., Park S.H. *The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology*. In: J. Gastroenterol., 2009; nr. 44 (Suppl. 19), p. 96–101.
2. Venook A.P., Papandreou C., Furuse J. et al. *The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective*. In: Oncologist, 2010; nr. 15 (Suppl. 4), p. 5–13.
3. El-Serag H.B., Marrero J.A., Rudolph L. et al. *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. In: Gastroenterology, 2008; nr. 134, p. 1752–1763.
4. Davila J.A., Duan Z., McGlynn K.A. et al. *Utilization and Outcomes of Palliative Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Population-based Study in the United States*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2012; nr. 46, p. 71–77.
5. Cabrera R., Nelson D.R. *Review article: the management of hepatocellular carcinoma*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2010; nr. 31, p. 461–476.
6. El-Serag H.B. *Hepatocellular carcinoma*. In: N. Engl. J. Med., 2011; nr. 365, p. 1118–1127.
7. Bruix J., Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. In: Hepatology, 2011; nr. 53, p. 1020–1022.
8. Roayaie S., Obeidat K., Sposito C. et al. *Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two western centers*. In: Hepatology 2012.
9. Kuang M., Xie X.Y., Huang C. et al. *Long-term outcome of percutaneous ablation in very early-stage hepatocellular carcinoma*. In: J. Gastrointest. Surg., 2011; nr. 15, p. 2165–2171.
10. Livraghi T., Meloni F., Di Stasi M. et al. *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?* In: Hepatology, 2008; nr. 47, p. 82–89.
11. Wang J.H., Wang C.C., Hung C.H. et al. *Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma*. In: J. Hepatol., 2012; nr. 56, p. 412–418.
12. Cho Y.K., Kim J.K., Kim W.T. et al. *Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis*. In: Hepatology, 2010; nr. 51, p. 1284–1290.
13. Peng Z.W., Lin X.J., Zhang Y.J. et al. *Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study*. In: Radiology, 2012; nr. 262, p. 1022–1033.
14. Farinati F., Sergio A., Baldan A. et al. *Early and very early hepatocellular carcinoma: when and how much do staging and choice of treatment really matter? A multi-center study*. In: BMC Cancer, 2009; nr. 9, p. 33.
15. Li L., Zhang J., Liu X. et al. *Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2012; nr. 27, p. 51–58.
16. Vitale A., Saracino E., Boccagni P. et al. *Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients*. In: Transplant. Proc., 2009; nr. 41, p. 1260–1263.
17. Choi J.Y. *Treatment algorithm for intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma: Korea*. In: Oncology, 2011; nr. 81 (Suppl. 1), p. 141–147.
18. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. In: N. Engl. J. Med., 2008; nr. 359, p. 378–390.
19. Young A.L., Adair R., Prasad K.R. et al. *Hepatocellular carcinoma within a noncirrhotic, nonfibrotic, seronegative liver: surgical approaches and outcomes*. In: J. Am. Coll. Surg., 2012; nr. 214, p. 174–183.
20. Rahbari N.N., Wente M.N., Schemmer P. et al. *Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection*. In: Br. J. Surg., 2008; nr. 95, p. 424–432.
21. Ng K.K., Vauthey J.N., Pawlik T.M. et al. *Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database*. In: Ann. Surg. Oncol., 2005; nr. 12, p. 364–373.
22. Jarnagin W.R. *Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation*. In: Ann. Surg. Oncol., 2010; nr. 17, p. 1226–1233.
23. Breitenstein S., Apestegui C., Petrowsky H. et al. *“State of the art” in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers*. In: World J. Surg., 2009; nr. 33, p. 797–803.
24. Thakrar P.D., Madoff D.C. *Preoperative portal vein embolization: an approach to improve the safety of major hepatic resection*. In: Semin. Roentgenol., 2011; nr. 46, p. 142–153.
25. Chang W.T., Kao W.Y., Chau G.Y. et al. *Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: Extending the Indication for resection?* In: Surgery, 2012; nr. 152, p. 809–820.
26. Kudo M. *Adjuvant therapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma*. In: Oncology, 2011; nr. 81 (Suppl. 1), p. 50–55.
27. Chan A.C., Poon R.T., Cheung T.T. et al. *Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. In: World J. Surg., 2012; nr. 36, p. 151–156.
28. Hu Z., Zhou J., Xu X. et al. *Salvage liver transplantation is a reasonable option for selected patients who have recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection*. In: PLoS ONE, 2012; nr. 7, p. e36587.
29. Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R. et al. *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. In: Lancet. Oncol., 2009; nr. 10, p. 35–43.

30. Lee S.G., Hwang S., Moon D.B. et al. *Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center.* In: Liver Transpl., 2008; nr. 14, p. 935–945.
31. Hoffmann K., Hinz U., Hillebrand N. et al. *Risk factors of survival after liver transplantation for HCC: a multivariate single-center analysis.* In: Clin. Transplant., 2011; nr. 25, p. E541–E551.
32. de Lope C.R., Tremosini S., Forner A. et al. *Management of HCC.* In: J. Hepatol., 2012; nr. 56 (Suppl. 1), p. S75–S87.
33. Sauer P., Schemmer P., Uhl W., Encke J. *Living-donor liver transplantation: evaluation of donor and recipient.* In: Nephrol. Dial. Transplant., 2004; nr. 19 (Suppl. 4), p. iv11–iv15.
34. Sandhu L., Sandroussi C., Guba M. et al. *Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparable survival and recurrence.* In: Liver Transpl., 2012; nr. 18, p. 315–322.
35. Taketomi A., Shirabe K., Toshima T. et al. *The long-term outcomes of patients with hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation: a comparison of right and left lobe grafts.* In: Surg. Today, 2012; nr. 42, p. 559–564.
36. DuBay D.A., Sandroussi C., Kachura J.R. et al. *Radio-frequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation.* In: HPB (Oxford), 2011; nr. 13, p. 24–32.
37. Bouchard-Fortier A., Lapointe R., Perreault P. et al. *Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation: a retrospective study.* In: Int. J. Hepatol., 2011; p. 974514.
38. De Luna W., Sze D.Y., Ahmed A. et al. *Transarterial chemo-infusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation.* In: Am. J. Transplant., 2009; nr. 9, p. 1158–1168.
39. Dutkowski P., Oberkofler C.E., Bechir M. et al. *The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis.* In: Liver Transpl., 2011; nr. 17, p. 674–684.
40. Dutkowski P., Oberkofler C.E., Slankamenac K. et al. *Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era.* In: Ann. Surg., 2011; nr. 254, p. 745–753, discussion 753.
41. Zhang Z.M., Guo J.X., Zhang Z.C. et al. *Therapeutic options for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma.* In: World J. Gastroenterol., 2011; nr. 17, p. 1685–1689.
42. Tsochatzis E.A., Germani G., Burroughs A.K. *Transarterial chemoembolization, transarterial chemotherapy, and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma treatment.* In: Semin. Oncol., 2010; nr. 37, p. 89–93.
43. Oliveri R.S., Wetterslev J., Gluud C. *Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma.* In: Cochrane Database Syst. Rev., 2011; p. CD004787.
44. Wilhelm S.M., Adnane L., Newell P. et al. *Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling.* In: Mol. Cancer Ther., 2008; nr. 7, p. 3129–3140.
45. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M. et al. *Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Subanalyses of a Phase III Trial.* In: J. Hepatol., 2012.
46. Hoffmann K., Franz C., Xiao Z. et al. *Sorafenib modulates the gene expression of multi-drug resistance mediating ATP-binding cassette proteins in experimental hepatocellular carcinoma.* In: Anticancer Res., 2010; nr. 30, p. 4503–4508.
47. Sansonno D., Lauletta G., Russi S. et al. *Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial.* In: Oncologist, 2012; nr. 17, p. 359–366.
48. Qu X.D., Chen C., Wang J. et al. *The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma.* In: BMC Cancer, 2012; nr. 12, p. 263.
49. Thomas M.B., O'Beirne J.P., Furuse J. et al. *Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy.* In: Ann. Surg. Oncol., 2008; nr. 15, p. 1008–1014.
50. Sanyal A.J., Yoon S.K., Lencioni R. *The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment.* In: Oncologist, 2010; nr. 15 (Suppl. 4), p. 14–22.

Serghei Burgoci, cercetător științific,
Laboratorul de cercetări științifice
Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37368470434,
e-mail: serghei81@mail.ru

■ CZU: 616.361–007.271–089.844
REZULTATELE LA DISTANȚĂ
ȘI CALITATEA VIEȚII PACIENȚILOR
CE AU SUPTAT OPERAȚII RECONSTRUCTIVE
PENTRU STRICTURI BILIARE BENIGNE
Alexandru FERDOHLEB,
Catedra Chirurgie nr. 2,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Remote results and quality of life of patients who underwent reconstructive surgery for benign biliary strictures

The aim of the study was to evaluate remote outcomes of the treatment of benign biliary strictures (BBS) through Roux-en-Y hepaticojejunostomosis, analysis of patients' quality of life and elaboration of an optimal surgical approach for the future to ensure a functional long term bilio-enteral flux. Remote results were analyzed in 203 patients who underwent bilio-digestive reconstruction, aa. 1989-2017. There were investigated indicators of Quality of Life of the patients after the surgery, at different stages, based on SF-36 score. Results: the reconstructive treatment included the following surgical techniques: choledocojejunostomy –

86 (42,4%) cases, hepaticojejunostomy – 102 (50,2%) cases and bihepaticojejunostomy – 15 (7,4%) cases. Based on clinic-evolutive classification, were found following remote outcomes „very good” in 123 (60,6%) cases; „good” in 39 (19,2%) cases; „relative satisfactory” – 18 (8,9%) cases and „unsatisfactory” in 23 (11,3%) cases. SF-36 allowed a global evaluation of quality of life of the patient with biliary benign stricture, assessing meticulously any deviation of indicators at different clinical stages. The clinical efficiency of reconstructive interventions performed in 88,67% observations was demonstrated. Score SF-36 is a predictive factor for assessing QoL at patients with reconstructive interventions of BBS, allows clinicians to identify persons with risks of remote postoperative complications.

Keywords: quality life, benign biliary strictures, choledochojejunostomy, hepaticojejunostomy, bihepaticojejunostomy

Резюме

Отдалённые результаты и качество жизни пациентов после реконструктивных операций из-за доброкачественных стриктур в желчных протоках

Целью исследования была оценка результатов лечения доброкачественных стриктур желчных протоков (ДСЖП) с помощью гепатикоjeюноанастомоза на Ру, анализ качества жизни пациентов и разработка оптимальных хирургических подходов желчно-функционального обеспечения на длительный период. Проанализированы результаты хирургического лечения 203 больных с ДСЖП в период 1989-2017 годов. Проведено исследование показателя качества жизни (КЖ) пациентов на различных послеоперационных этапах на основе оценки SF-36. Реконструктивное хирургическое лечение ДСЖП, которые были структурированы согласно классификации Bismuth, включили следующие хирургические методики: холедохоjeюноанастомоз – 86 (42,4%) случаев, гепатикоjeюноанастомоз – 102 (50,2%) случаев и бигепатикоjeюноанастомоз – 15 (7,4%) случаев. Установили следующие результаты: «очень хороший» в 123 (60,6%) случаях; «хороший» в 39 (19,2%) случаях; «относительно удовлетворительный» – 18 (8,9%) случаев и «неудовлетворительный» в 23 (11,3%) случаях. Оценка SF-36 позволила провести системную оценку КЖ больных с ДСЖП, тщательно проанализировав любое отклонение от нормы показателей на разных стадиях заболевания. Анализ отдалённых результатов показал клиническую эффективность реконструктивных вмешательств в 88,67% наблюдений. Оценка SF-36 является оптимальным прогностическим тестом для аттестации КЖ у пациентов с реконструктивными вмешательствами на желчное дерево по поводу ДСЖП, что позволяет непосредственно клиницистам идентифицировать субъектов с риском развития отдалённых послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: качество жизни, доброкачественные билиарные стриктуры, холедохоjeюноанастомоз, гепатикоjeюноанастомоз, бигепатикоjeюноанастомоз

Introducere

Abordarea chirurgicală a stricturilor benigne este cel mai important factor determinant al rezultatelor postoperatorii pe termen lung. Tratatamentul stenozelor postoperatorii este exclusiv unul chirurgical. Scopul tratamentului reconstructiv al stricturilor biliare postoperatorii este asigurarea pe termen lung a unui flux biliar-enteral prin intermediul hepaticojejunooanastomozei (HJA) și evitarea unei restricturi ulterioare. HJA a devenit deja un standard în reconstrucțiile biliare pentru stricturi biliare benigne (SBB), recunoscut la nivel mondial. Majoritatea studiilor dedicate impactului HJA pe ansa Roux prezintă o rată de succes postoperatoriu de 90-98%. Există cercetări de evaluare la o distanță de peste 10 ani postoperatorii, ce ne demonstrează o eficacitate clinică înaltă a metodei, stabilind rezultate bune de la 82% până la 98% cazuri. Este un rezultat de performanță al tehnologiilor de realizare a stomelor contemporane, bazate pe o conduită și o evaluare clinică bine ajustate pentru aceste cazuri dificile. O analiză comparativă a publicațiilor din ultimul deceniu evidențiază un declin evident spre zero al mortalității postoperatorii, fapt explicat prin perfecționarea tehnicilor de realizare a HJA și prin pregătirea calitativă preoperatorie a pacienților cu stricturi [2, 14].

În mai multe studii bibliografice constatăm că 10-35% din cazurile de intervenții chirurgicale pe ductul biliar sunt însoțite de dezvoltarea complicațiilor postoperatorii tardive. Stenoza anastomozelor biliodigestive aplicate survine, conform datelor prezentate de numeroși autori, în 8,3-30,0% cazuri [10, 17]. Ea este cea mai severă complicație dintre cele posibile la distanță. Cea mai frecventă complicație la distanță, după HJA, este angiocolita, fiind un semn primar al dezvoltării unor probleme cu funcționalitatea anastomozei, la început doar funcționale, apoi cicatriceale, ireversibile.

Motivul principal pentru apariția colangitei postoperatorii, deseori asociate cu icterul tranzitor, este dezvoltarea stenozei HJA. Desigur că sunt și alți factori, cum ar fi stricturile segmentare de canale biliare intrahepatice, prezența calculilor biliari formați supranastomotice. O evaluare corectă a rezultatelor operațiilor reconstructive necesită o lungă supraveghere, deoarece unele complicații, cum sunt stricturile anastomotice sau ciroza biliară secundară, pot să apară la un interval de mai mulți ani după intervenția reconstructivă [4, 10].

Printre factorii etiologici care stau la baza stricturii HJA, apărute foarte devreme după operația reconstructivă, se află: deficiențele tehnice intraoperatorii, tehnica chirurgicală necorespunzătoare situației clinice, materialele de sutură necorespun-

zătoare, tensiunea la nivel de parteneri de anastomoză, electrocauterizarea excesivă a țesuturilor, dezvoltarea infecției în toate țesuturile implicate în actul operatoriu. Aceste fenomene necesită o reevaluare științifică minuțioasă, deoarece ridică o serie de întrebări fără răspunsuri sugestive [3, 5].

În ceea ce privește cauzele apariției stricturilor anastomotice cu un debut clinic târziu, putem evidenția următoarele: cicatricile fibroase, care rezultă din ischemie de bont biliar; materialele de sutură de calitate joasă, ce mențin un proces inflamator cronic; dehiscențele parțiale de anastomoză în perioada nemijlocită postoperatorie, ce duc ulterior la un proces fibroplastic sever; bilioragiile tranzitorii; colangitele de reflux. Aceste probleme sunt studiate incomplet și ridică în fața chirurgiei practice multe întrebări [7, 12].

În prezent, evaluarea eficacității tratamentului chirurgical reconstructiv al stricturilor biliare benigne se efectuează în baza rezultatelor pe termen lung, care reprezintă dovezi obiective de manifestare a bolii, a indicatorilor de laborator și a metodelor de cercetare imagistică. În ultimii ani, cercetările științifice au implementat pe scară largă metodologia studierii calității vieții (CV) postoperatorii în diferite intervale de timp, fiind percepută ca un instrument nou și inovator de cercetare. Studiul calității vieții ne permite să facem o analiză mai profundă a componentelor sănătății umane cu mai multe fațete, în conformitate cu criteriile OMS, și anume a problemelor fiziologice, psihologice și sociale ale persoanei bolnave.

Marea experiență internațională în studierea calității vieții reprezintă posibilități promițătoare ale acestei metode pentru toate sectoarele medicinei clinice și pot fi utilizate împreună cu indicatorii clinici tradiționali de monitorizare a eficacității tratamentului chirurgical. Prin urmare, considerăm că este important de a studia calitatea vieții la pacienții cu stricturi biliare benigne. Eficacitatea implementării anastomozelor biliodigestive trebuie să fie evaluată în perioada postoperatorie imediată și la distanță. Investigarea complexă ne poate ajuta la rezolvarea problemei de reabilitare a pacienților și de revenire a lor la o viață normală [1, 8, 9, 11, 13].

Material și metode

Studiul de tip transversal, cu etape retrospectivă și prospectivă, a fost realizat la Catedra *Chirurgie* nr. 2 a USMF *Nicolae Testemițanu*, în perioada 1989-2017. Pacienții incluși în eșantionul etapei „studiu clinic controlat” au fost evaluați într-o perioadă de 2-5 ani. Ei au fost informați detaliat asupra riscurilor și beneficiilor fiecărei etape de investigație a studiului și au semnat consimțământul informat specific. În cadrul acestei cercetări au fost respectate principiile etice

fundamentale de cercetare și cele ale Declarației de la Helsinki. Metodologia cercetării a fost aprobată pozitiv de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF *Nicolae Testemițanu*.

Eșantionul de studiu transversal descriptiv-analitic a cuprins 203 pacienți cu stricturi biliare benigne ale căilor biliare principale (CBP).

Reprezentativitatea și fezabilitatea eșantionului au fost estimate prin intermediul formulei clasice statistice a incidenței lezării iatrogene a căilor biliare: la colecistectomia tradițională (0,55%); la colecistectomia laparoscopică (1,95%); la rezecția stomacului (1,70%).

Rezultate obținute

Vârsta medie a celor 203 pacienți a fost de $49,15 \pm 0,94$ de ani, cuprinsă în intervalul de 21-78 ani, din ei 37 (18,2%) au fost bărbați și 166 (81,8%) – femei. La momentul internării pacienților cu stricturi biliare postoperatorii pentru intervenția reconstructivă s-a constatat următorul tablou clinic, în funcție de simptomatologia și manifestările clinice: colică biliară în 103 ($50,7 \pm 4,93\%$) cazuri; icter – 157 ($77,3 \pm 3,34\%$) cazuri; prurit cutanat – 104 ($51,2 \pm 7,36\%$); hepatomegalie – 32 ($15,8 \pm 6,45\%$); fatigabilitate – 140 ($69,0 \pm 3,91\%$) cazuri; fistule biliare externe – 137 ($67,5 \pm 4,01\%$) cazuri. Simptomatologia descrisă este direct proporțională cu intensitatea suferinței biliohepatice cronice, motivate de leziunea biliară suportată, de operațiile reparatorii sau de drenarea arborelui biliar. Iar intensitatea semnelor clinice este explicată prin gradul de drenaj al arborelui biliar, volumul de bilă care nimerea în tractul digestiv, prezența complicațiilor septice locale sau a angiolitei, icterul mecanic tranzitor sau persistent, gradul de insuficiență hepatică.

Examenul imagistic efectuat a permis o sistematizare a nivelului de strictură a CBP. Ca bază pentru sistematizarea cazurilor de stricturi biliare a fost folosită clasificarea profesorului Bismuth. Așadar, în studiu s-au apreciat 6 (3,0%) pacienți de tip I, 92 (45,3%) de tip II, 90 (44,3%) de tip III, de tip IV – 15 (7,4%) cazuri și de tip V – 0 cazuri.

Menționăm că în cazul stricturilor Bismuth tipurile I și II, în coledocojejunostomia (ChJA) terminolaterală am aplicat ca partener anastotic coledocul și ansa Roux, ca standard de tehnică chirurgicală gastrobiliară. Aceasta a fost realizată în 86 (42,4%) din cazuri.

În cazul „stricturilor înalte” – Bismuth tip III – s-a realizat hepaticojunostomia (HJA). Acest procedeu s-a confruntat cu faptul că bontul biliar a avut dimensiuni mici și a avut în continuare incizii longitudinale pe canalul stâng, iar uneori pe ambele canale hepatice. De regulă, aceste derivații înalte

necesită drenarea gurii de anastomoză. Drenarea s-a realizat după procedeul Veolker, separat pentru fiecare canal biliar, pentru un termen de 2-3 luni. HJA a fost realizată în 102 (50,20%) cazuri, din ele 47 (23,15%) au fost cu incizii prelungite pe ambele canale hepatice.

Pentru stricturile de tip IV, când joncțiunea canalelor hepatice este distrusă totalmente, lăsând ambele canale separate în plagă, efectuând operația de reconstrucție, am avut mari dificultăți tehnice. Intraoperatoriu am eliberat canalele hepatice din parenchimul hepatic și țesutul fibros. Elementul esențial care ne-a ghidat intervenția chirurgicală a fost rezecția până la țesut sănătos. Am realizat anastomoze separate ale fiecărui canal biliar cu ansa Roux, folosind sutură rezorbabilă 6/0 ordinară într-un singur plan, sub control de optică chirurgicală în 15 (7,4%) cazuri. Au fost situații când canalul hepatic drept era foarte scurt și am fost nevoiți să-l sectionăm și să anastomozăm canalul paramedian drept și cel lateral drept separat cu ansa jejunală. Anastomozele s-au finalizat cu o drenare separată a canalelor după procedeul Veolker pe un termen de cel puțin 6 luni.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă în majoritatea cazurilor, în medie durata spitalizării a fost de $11,97 \pm 0,16$ zile pe întregul eșantion, cu amplitudinea de la 8 până la 20 de zile. Mortalitatea postoperatorie în etapa operațiilor reconstructive a fost de „zero” cazuri. Complicații imediate postoperatorii după operațiile chirurgicale de reconstrucție au fost înregistrate în 69 (34,0%) de cazuri.

Complicația postoperatorie cea mai de temut a fost abcesul postoperatoriu, depistat la 1 (1,4%) pacient. Situația a fost rezolvată prin drenaj percutanat ECO-ghidat, fără necesitatea de a interveni clasic. Cu cea mai mare frecvență a fost biliografia tranzitorie în primele 72 de ore postoperatorii, apreciată la 24 (34,8%) pacienți, care nu au necesitat intervenții adăugătoare, fiind clarificată odată cu restabilirea pasajului intestinal postoperatoriu. Supurarea de plagă a fost înregistrată la 15 (21,7%) bolnavi și a fost rezolvată conservativ prin pansamente aseptice. Cele mai alarmante complicații postoperatorii au fost dehiscențele parțiale de anastomoză, stabilite la 12 (17,4%) pacienți. Aceste cazuri s-au soluționat conservativ, datorită unei drenări intraoperatorii cu un sistem de drenaj atât posterior, cât și anterior de anastomoză, în ansamblu cu drenajul transanastomotic după Veolker.

Complicații hemoragice postoperatorii au fost întâlnite în varianta de hematom de plagă la 9 (13,0%) bolnavi, rezolvate prin asanare la pansamente lărgite, cu potențare anesteziologică. Complicații pulmonare postoperatorii au fost înregistrate în 7 (10,1%)

cazuri, majoritatea pneumoniei sau bronhopneumonii datorate intubației prelungite. Consecințele infecției biliare grave suportate au fost marcate ca episoade de colangită la 1 (1,4%) pacient. Clinica a fost soluționată prin terapie antibacterială țintită și tratament infuzional și hepatoprotector. Corelarea statistică a statusului clinic analizat, a indicilor biochimici, a nivelului de strictură cu toate morbiditățile postoperatorii a arătat că acestea au influențat direct probabilitatea apariției complicațiilor.

Toți pacienții au fost observați ambulatoriu pe termen de 3 luni de la intervenția inițială și apoi o dată la fiecare 6 luni. Au fost monitorizate simptomele clinice: pierderea sau creșterea în greutate, intoleranța la alimente, ictericitatea tegumentară, episoadele de colică biliară sau acutizările angiocolitei. Toți pacienții, la fiecare vizită de supraveghere, au fost examinați clinic prin teste funcționale hepatice, prin examene cu ultrasunet și, la necesitate, prin colangio-RMN, pentru o evaluare a anastomozei biliodigestive.

Pentru a atinge dezideratul postoperatoriu de eficiență clinico-funcțională a tratamentului chirurgical reconstructiv al SBB, sunt indispensabile două elemente de bază: primul va include un program diagnostic-curativ de evaluare al stricturilor biliare benigne pre- și postoperatorii în diferite etape clinice; al doilea va prezenta evaluarea la distanță atât a bilanțului clinic, cât și a calității vieții postoperatorii în diferite etape.

Analiza timpului scurs până la apariția complicațiilor la distanță în funcție de tehnica chirurgicală aplicată a permis elucidarea următorului raport: coledocojejunoanastomoza – $13,64 \pm 0,69$ luni, hepaticojejunoanastomoza – $13,27 \pm 0,73$ luni, bihepaticojejunostomia – $12,50 \pm 2,5$ luni. Observăm un fenomen obiectiv: cu cât strictura a fost mai severă, cu atât mai repede au apărut complicațiile la distanță. Acest fenomen este lămurit în primul rând prin: starea bontului biliar la momentul reconstrucției, diametrul CBP și particularitățile pereților biliari la anastomozare, eficiența drenării arborelui biliar, persistența angiocolitei după operație, dehiscențele de anastomoze postoperatorii. Recurgem la studierea fiecărui factor, pentru a obiectiviza impactul lor în particular și tipul complicației dezvoltate la distanță, iar analiza detaliată ne va permite să evităm complicațiile pe viitor.

Analiza calității vieții în eșantionul cu stricturi biliare benigne cu chestionarul SF-36 în studiul clinic controlat

Evaluarea aspectelor legate de calitatea vieții pacienților cu stricturi biliare benigne este utilizată pe scară largă în studii clinice, însă este necesar de subliniat importanța acestor mijloace de evaluare

în practica clinică. Pentru clinicieni, scopul evaluării calității vieții la pacienții cu stricturi biliare benigne constă în evaluarea efectelor operațiilor reconstructive asupra simptomatologiei și identificarea impactului negativ al bolii asupra activităților zilnice [6, 15]. În zilele noastre se subliniază tot mai mult aspectele legate de calitatea vieții și de mijloacele de evaluare a acesteia, precizându-se instrumente cât mai complexe de apreciere, cu aplicabilitate clinică, studii ulterioare rămânând însă de a elucida acest deziderat pe viitor.

Chestionarul-formular 36 (SF-36) este un instrument răspândit printre chestionarele privind calitatea generală a vieții în învățământul primar sau de îngrijire medicală, precum și în diferite boli cronice, inclusiv în SBB. SF-36 este considerat cel mai universal scor pentru măsurarea calității vieții, utilizat pentru compararea diferitelor subgrupuri de pacienți din rândul populației. Se compune din 36 de întrebări, grupate în 8 categorii, în cazul în care un criteriu primar este dimensiunea fizică și cea psihică a persoanei examinate. Rezultatele SF-36 permit concluzii adecvate, în intervalul de la 0 la 100, care indică nivelul actual al calității vieții pacientului. Zero puncte înseamnă cel mai prost rezultat posibil; pentru a obține cel mai bun rezultat sunt necesare 100 de puncte. Cu cât numărul de puncte obținute e mai mare, cu atât este mai bună calitatea vieții subiectului. Formă-standard, SF-36 analizează calitatea vieții în baza ultimelor 4 săptămâni.

Rezultatele tratamentului chirurgical au fost analizate prin prisma autoevaluării calității vieții pacienților în studiul de caz controlat (L_1), evaluând-o în comparație cu grupul de control (L_0). Grupul caz clinic a fost estimat la un nivel de reprezentativitate statistică și a cuprins un lot de 48 de pacienți și, respectiv, grupul control – 49 de pacienți fără stricturi biliare. Rezultatele obținute în urma cercetării calității vieții (CV) pacienților operați în cadrul clinicii universitare sunt destul de reprezentative. Chestionarul aplicat de noi în cercetarea calității vieții a fost *Short Form Health Survey* SF-36, fiind standardizat de OMS, care este la moment oficial tradus în limbă română și aplicat în alte cercetări la nivel național.

Menționăm că în grupul de comparare au intrat pacienții după colecistectomie, dar fără așa complicații precum stricturile biliare postoperatorii. Grupul caz clinic (48 de pacienți) a cuprins trei subgrupuri clinice, aranjate în funcție de operația reconstructivă: choledochojunostomia (ChJA), hepaticojunostomia (HJA) și bihepaticojunostomia (BHJA).

Aceste chestionare au fost completate de pacienți cu următoarea periodicitate: preoperatoriu, 3 luni, 6 luni și 12 luni după intervenția chirurgicală.

Din considerente de etică, chestionarul preoperatoriu (baze-line) a fost completat la externare din staționar. Aplicarea analogului român al chestionarului universal SF-36 a inclus 36 de întrebări, sistematizate tipic și grupate în 8 grupe de itemi.

Evaluarea la parametrul clinico-funcțional a rezultatelor la distanță ne-a permis cumulara datelor într-o bază de date. Analiza datelor cumulate a fost realizată în baza clasificării propuse de profesorul John Terblanche și colab. (1990), ce reprezintă un standard acceptat pentru serviciile chirurgicale la nivel mondial [16]:

- gradul I: nu există simptome biliare;
- gradul II: simptome tranzitorii, în prezent – nici un simptom;
- gradul III: simptome clare, care necesită terapie medicală;
- gradul IV: strictură recurentă, care necesită corecție, sau deces corelat.

Gradele I și II au avut rezultate „excelente” și „bune”, gradul III – „rezonabile”, gradul IV – „slabe”. Acest scor este foarte răspândit în comunitatea medicală, este folosit în exclusivitate pentru evaluarea calității vieții prin aspectele clinice la pacienții cu reconstrucții biliare și constituie o scară de referință bine adaptată. Calitatea vieții legată de sănătate este deci reprezentarea mentală sau percepția pacientului de a trăi și a percepe boala sa sau simptomele sale ca un handicap. Această apreciere apelează la date obiective și subiective, ce țin cont de dimensiunile clinico-somatice, fizice, psihice și sociale, care va fi pentru noi temă de cercetare pe viitor.

Perioada medie de supraveghere la distanță a fost de $29,89 \pm 0,48$ de luni, cu amplitudinea de interval de la 2 până la 68 de luni. Rezultate excelente sau bune s-au obținut la 134 (66,01%) de pacienți, pe când cei 69 (33,99%) pacienți rămași au prezentat rezultate rezonabile sau slabe. Pentru evaluarea calității vieții în stadiul postoperatoriu la distanță cu o periodicitate de 3, apoi respectiv la fiecare 6 luni postoperatorii s-a utilizat scorul de apreciere prezentat de J. Terblanche. Menționăm patru grupe fundamentale pentru scala de evaluare. Toate rezultatele au fost măsurate cu ajutorul unei baze de date numerice.

În cadrul acestei evaluări am remarcat că evoluțiile cele mai bune din punct de vedere al indicatorilor cercetați au fost stabilite pentru grupul I, apreciat în 123 ($60,6 \pm 4,41\%$) cazuri cu o veridicitate de $p 1,2 < 0,001$; $t=5,38$. Acești pacienți au manifestat o însănătoșire durabilă și o lipsă de acuze din partea sistemului hepatobiliar, cu o reîncadrare integrală în activitatea socială. Grupul II a cumulat rezultate satisfăcătoare, constatate în 39 ($19,2 \pm 6,31\%$) cazuri, cu o veridicitate de $p 2,3 > 0,05$; $t=1,10$. Toți bolnavii

au avut o stare de sănătate foarte bună, doar episodic au prezentat semne clinice, tranzitorii după evoluție, pentru o hepatobiliopatie cronică. Ultimele nu au avut niciun impact serios asupra stării de sănătate. Stările acestea erau corijate prin dietoterapie, hepatoprotectoare, pe care le primeau episodic ambulatoriu.

Grupul III a cuprins pacienții ce au prezentat acuze în momentul examenului cu teste ce confirmau dereglarea funcției hepatobiliare. Acest grup a inclus 18 (8,9±6,91%) pacienți ($p\ 3,4 > 0,05$; $t=0,25$). Toți aceștia au necesitat spitalizări episodice în staționar chirurgical, cu realizarea unor tratamente infuzionale, hepatoprotectoare sub un control multidisciplinar, ce includea chirurgul hepatobiliar, hepatologul, gastroenterologul, endoscopistul, imagistul. Tratamentul aplicat permitea o compensare a stării de sănătate și evitarea progresării suferinței hepatobiliare. Un moment nefericit a fost că marea majoritatea din ei și-au schimbat profilul și regimul activității sociale.

Grupul IV a fost reprezentat de pacienții cu recidivă de strictură de cale biliară și dereglarea esențială a funcției hepatobiliare pe un fundal de angiocolită de reflux sau hepatită colestatică severă. Aceste situații le-am sesizat la 23 (11,3±6,75%) pacienți cu o veridicitate de $p\ 1,4 < 0,001$; $t=6,12$. În toate 23 de cazuri au fost constatate stricturi ale HJA și ca urmare am fost impuși de a efectua plastia gurii de anastomoză cu elemente de tip Heineke-Mikulicz. Intervenția a avut drept scop lichidarea stricturii și refacerea anastomozei în limitele țesuturilor sănătoase, prezente pe linia de anastomoză. Toate cazurile au prezentat intraoperatoriu un proces fibroplastic la nivel de hepatojejunostomie, iar însuși ductul biliar nu era implicat în cicatrice, prezentând țesut normal sub aspect macroscopic. Acest moment a fost decisiv în omiterea necesității de a reface integral anastomoza și de a realiza doar o plastie a gurii de anastomoză, folosind sutură atraumatică de tipul PDS 5/0-6/0, amplasată într-un singur plan, și cu drenare separată a ambelor canale hepatice. Drenurile au fost menținute până la 6 luni, având rol de carcasă pentru stabilizarea formării gurii de anastomoză.

În urma studiilor efectuate în cadrul cercetării CV prin intermediul scorului SF-36, am identificat chiar și variațiile minime ale indicatorilor calității vieții la pacienții cu stricturi biliare benigne. Evoluția detaliată per element a scorului SF-36 a constatat că grupul de control al pacienților care au completat SF-36 au un scor al calității vieții foarte înalt. Totodată, rezultatele în urma autoevaluării din partea pacienților sunt convingătoare (vezi tabelul).

Rezultatele preoperatorii privind calitatea vieții (SF-36) subiecților din lotul de studiu în funcție de operația efectuată

Parametri / Scale CV:	Lotul-caz (L) (n=48)			Lotul-control (L ₀)
	ChJS $P_{LA} \pm ES_{LA}$ (n=10)	HJS $P_{LB} \pm ES_{LB}$ (n=34)	BHJS $P_{LC} \pm ES_{LC}$ (n=4)	$P_{L0} \pm ES_{L0}$ (n=49)
Funcția fizică (PF)	46,7±16,63	41,2±8,44	31,2±26,74	90,4±4,21
	$p < 0,05$; $t_{LIA-L0}=2,54$	$p < 0,001$; $t_{LIB-L0}=5,22$	$p < 0,05$; $t_{LIC-L0}=2,19$	semnificația statistică
Rol fizic (RP)	51,1±16,66	48,3±8,57	29,4±26,30	82,8±5,39
	$p > 0,05$; $t_{LIA-L0}=1,81$	$p < 0,001$; $t_{LIB-L0}=3,41$	$p > 0,05$; $t_{LIC-L0}=1,99$	semnificația statistică
Durere somatică (BP)	36,1±16,01	42,1±8,46	28,1±25,95	70,7±6,50
	$p < 0,05$; $t_{LIA-L0}=2,00$	$p < 0,01$; $t_{LIB-L0}=2,68$	$p > 0,05$; $t_{LIC-L0}=1,59$	semnificația statistică
Sănătate generală (GH)	36,7±16,06	34,7±8,16	27,8±25,86	65,5±6,79
	$p > 0,05$; $t_{LIA-L0}=1,65$	$p < 0,01$; $t_{LIB-L0}=2,90$	$p > 0,05$; $t_{LIC-L0}=1,41$	semnificația statistică
Vitalitate (VT)	40,1±16,33	40,1±8,40	31,3±26,77	67,4±6,69
	$p > 0,05$; $t_{LIA-L0}=1,54$	$p < 0,05$; $t_{LIB-L0}=2,54$	$p > 0,05$; $t_{LIC-L0}=1,31$	semnificația statistică
Funcția socială (SF)	47,2±16,64	44,2±8,51	26,3±25,42	84,2±5,21
	$p < 0,05$; $t_{LIA-L0}=2,12$	$p < 0,001$; $t_{LIB-L0}=4,01$	$p < 0,05$; $t_{LIC-L0}=2,23$	semnificația statistică
Rol emoțional (RE)	60,7±16,28	60,3±8,39	37,4±27,93	83,2±5,34
	$p > 0,05$; $t_{LIA-L0}=1,31$	$p < 0,05$; $t_{LIB-L0}=2,30$	$p > 0,05$; $t_{LIC-L0}=1,61$	semnificația statistică
Sănătate mentală (SM)	53,1±16,63	52,1±8,56	20,4±23,14	63,1±6,89
	$p > 0,05$; $t_{LIA-L0}=0,56$	$p > 0,05$; $t_{LIB-L0}=1,00$	$p > 0,05$; $t_{LIC-L0}=1,78$	semnificația statistică

Rezultatele și datele evaluării parametrului *Funcția fizică* (PF) din lotul-caz au evidențiat că pacienții care au suportat operații reconstructive de tipul BHJA au prezentat un scor de trei mai mic comparativ cu lotul de control (31,2%). În acest subgrup au fost incluși 4 pacienți. Totodată, menționăm că parametrul PF este cu 10% mai înalt la pacienții cu HJA și cu 15,5% la cei cu ChJA (la 41,2% și respectiv la 46,7%), cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$, $p < 0,001$ și respectiv $p < 0,05$).

Parametrii calității vieții din compartimentul *Sănătate fizică* au cuprins parametrii de *Funcție fizică* (PF), *Rol fizic* (RP), *Durere somatică* (BP) și *Sănătate ge-*

nerală (GH). În etapa preoperatorie, acești parametri au fost evaluați, stabilind un nivel la limita de jos, având indicatorii sub 35% și în medie evoluând în limitele de 35-65%. La toți acești parametri pacienții cu BHJA au înregistrat un scor la nivelul cel mai de jos și de trei ori mai mic, comparativ cu cel înregistrat pentru lotul de control.

Parametrii calității vieții din compartimentul *Sănătate mentală* au cuprins următorii parametri: *Vitalitatea* (VT), *Funcția socială* (SF), *Rolul emoțional* (RE) și *Sănătatea mentală* (SM). Au fost evaluați integral la toți bolnavii din ambele grupuri de cercetare. Pacienții cu BHJA, în etapa preoperatorie, au prezentat un scor la limitele joase (sub 35%), cu diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$), pentru doi din acești parametri. Bolnavii cu HJA, în etapa preoperatorie, au avut un scor de nivel mediu (35-65%) la trei parametri de cercetare și de nivel înalt (peste 65%) doar la RE, cu o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$ și $p < 0,001$) pentru doi parametri. În subgrupul pacienților cu ChJA, la fel ca și în etapa preoperatorie, am atestat un scor mediu (35-65%) la trei parametri și un scor înalt (peste 65%) la RE, cu o diferență statistic semnificativă (figura 1).

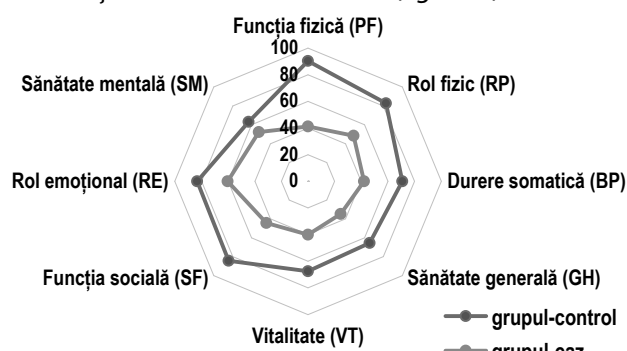


Figura 1. Parametrii calității vieții la pacienții cu SBB în etapa preoperatorie reconstructivă, chestionarul SF-36 (%)

Pacienții din grupul-caz au fost supravegheați la distanță și invitați la controlul medical la trei luni după operația reconstructivă. Pacienții au completat forma SF-36 și rezultatele autoevaluării s-au comparat cu datele preoperatorii. Cele mai semnificative schimbări pozitive au fost înregistrate la parametrii legați de sfera emoțională (RE): pacienții după ChJA au o creștere cu 17% la scor; pacienții după HJA au o creștere cu 15% la scor; bolnavii după BHJA au o creștere cu 10% la scor. Totodată, constatăm descreșteri ne semnificative (2-3%) la scorul „Sănătatea mentală” la pacienții după ChJA și HJA.

Analiza rezultatelor chestionarului SF-36 aplicat la șase luni a evidențiat îmbunătățirea tuturor scorurilor calității vieții. Totodată, se menține raportul scorurilor dintre parametrii din etapele precedente de evaluare a calității vieții. Scorurile compartimentului

Sănătate mentală au avut o creștere mai rapidă în dinamică. Menționăm că scorul *Funcției sociale*, *Rolului emoțional* a crescut semnificativ în comparație cu indicii din etapa preoperatorie.

La un an după intervenția chirurgicală reconstructivă, putem să observăm dinamica pozitivă și aceeași tendință de îmbunătățire, ce marchează majoritatea pacienților în urma ChJA, HJA, BHJA. Rezultatele obținute tind la maximum spre indicii de normalitate, perceput pentru grupul de control, dar nici în unul din cazuri nu le-au depășit. Pacienții cu operații reconstructive pe căile biliare principale au scoruri mai joase, în comparație cu pacienții după colecistectomie fără complicații. O atenție specială trebuie acordată elementului *Durere somatică*, care s-a ameliorat spectaculos în etapele postoperatorii. De asemenea, scorul referitor la *Funcția socială* s-a ameliorat simțitor, probabil datorită reabilitării somatice și de recuperare activă, care au fost parte a unui program de conduită postoperatorie extrem de bine pus la punct, realizat nemijlocit în clinică (figura 2).

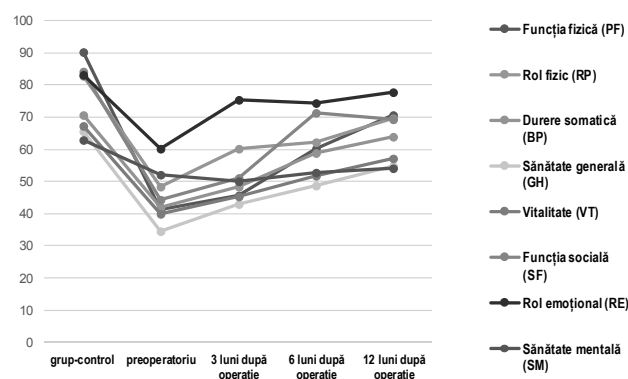


Figura 2. Evoluția generală a scorului SF-36: ameliorare liniară a indicatorilor la 6 și la 12 luni postoperatorii

Această ameliorare rezultă în mod direct din dispariția sau diminuarea handicapului motivat de stricturile biliare benigne, consecutiv unei intervenții chirurgicale reconstructive. În realitate, chirurgul îi propune pacientului să-i rezolve o disfuncționalitate organică severă la nivel de CBP, în cazul nostru – de înlocuire protetică a sectorului de strictură de cale biliară print-o anastomoză funcțională, în scopul de a ameliora o incapacitate biliohepatică ce stă la originea acestui handicap. Totodată, handicapul, cu răsunet multiplu pe planurile personal, social și profesional, necesită un număr mai mare de criterii de evaluare mai mult sau mai puțin cu tentă subiectivă – moment evaluat excelent prin intermediul scorului SF-36.

Calitatea vieții legată de sănătate, în viziunea noastră, este deci reprezentarea mentală sau percepția pacientului de a fi trăit și a fi perceput un handicap legat de stricturile biliare benigne (în cazul nostru) sau de simptomele sale (icter, angiolit, angiolit,

ciroză biliară). Această apreciere apelează la date subiective ce țin cont de dimensiunile fizice, psihice și sociale. Evaluarea calității vieții are un caracter multidimensional și face apel la tehnici ce țin de psihometrie și sociologie, adaptate pentru cercetarea clinică. SF-36 permite o mai bună evaluare globală a calității vieții pacientului cu stricturi biliare benigne, asigură diminuarea riscului efectului-plafon al unui scor funcțional specific cu evaluare limitată a acestei probleme de cercetare. Chestionarul SF-36 este deci adaptat evaluării calității vieții în chirurgia hepatobiliară.

Concluzii

Un tratament chirurgical reconstructiv de performanță este posibil doar în condițiile unor centre chirurgicale specializate în chirurgia hepatobiliară, element indiscutabil în micșorarea complicațiilor postoperatorii și în evitarea recidivelor de stricturi biliare. Scopul final al tratamentului reconstructiv al stricturilor biliare postoperatorii este asigurarea pe termen lung a unui flux biliar-enteral prin intermediul HJA. Analiza rezultatelor la distanță a demonstrat eficiența clinică a intervențiilor reconstructive realizate în 88,67% din cazuri.

Rezultatele cercetării au demonstrat că intervențiile reconstructive, având ca bază anastomozele biliojeunale pe ansa Roux, în modificările Catedrei *Chirurgie* nr. 2, au fost tehnici chirurgicale eficiente pentru tratamentul stricturilor biliare benigne. Respectarea indicațiilor operatorii, a pregătirii preoperatorii, a tehnicii chirurgicale poate face din HJA, în cazul stricturilor biliare postoperatorii, o intervenție sigură. Pentru a evalua HJA, chirurgul are la îndemână un scor standardizat, elaborat de profesorul Terblanche, care permite evidențierea eficacității privind funcționalitatea și calitatea vieții somatice, datorate operației reconstructive. Chirurgul trebuie să aibă posibilitatea de a-și evalua pacientul, în scopul de a asigura o adaptare terapeutică eficientă și noneconomică a rezultatelor postoperatorii obținute.

Conform datelor obținute în studiul nostru, calitatea vieții pacienților a fost considerabil ameliorată printr-un program de recuperare special al clinicii noastre, care debutează chiar în perioada preoperatorie, prin consilierea pacientului în legătură cu starea sa postoperatorie și durata recuperării. Deși principiile acestui mod de recuperare au fost dezvoltate pe parcursul mai multor ani, inițial au fost aplicate limitat, iar apoi au fost integrate pentru intervențiile chirurgicale reconstructive la arborele biliar la nivelul serviciilor naționale de chirurgie specializată.

În viziunea noastră, SF-36 este un factor predictiv pentru evaluarea calității vieții la pacienții cu intervenții reconstructive pentru SBB, le permite clinicienilor și sistemelor de sănătate să identifice persoanele cu risc de complicații postoperatorii la distanță, care necesită spitalizări și corecții chirurgicale. SF-36 este un instrument de calitate de evaluare a CV, universal și bine ajustat pentru pacienții cu stricturi biliare benigne.

Bibliografie

1. Boerma D., Rauws E. *Impaired quality of life 5 years after bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy – a prospective analysis*. In: Ann. Surg., 2001, no. 234, p. 750-757.
2. Han Liu, Sheng Shen, Yueqi Wang, Houbao Liu. *Biliary reconstruction and Roux-en-Y hepaticojejunostomy for the management of complicated biliary strictures after bile duct injury*. In: International Surgery Journal, 2015, vol 2, Issue 2, p.179-186.
3. Han Liu, Sheng Shen, Yueqi Wang, Houbao Liu. *Biliary reconstruction and Roux-en-Y hepaticojejunostomy for the management of complicated biliary strictures after bile duct injury*. In: Int. Surg. J., 2015, no. 2(2), p. 179-186.
4. Ji-Qi Yan, Cheng-Hong Peng, Jia-Zeng Ding, Wei-Ping Yang, et al. *Surgical management in biliary restructure after Roux-en-Y hepaticojejunostomy for bile duct injury*. In: World Journal of Gastroenterology, 2007, no. 13(48), p. 6598-6602.
5. Johnson S.R., Koehler A., Pennington L.K. Hanto D.W. *Long-term results of surgical repair of bile duct injuries following laparoscopic cholecystectomy*. In: Surgery, 2000, no. 128(4), p. 668-677.
6. Juan M. Sarmiento, Michael B. Farnell, David M. Nagorney, et al. *Quality-of-Life Assessment of Surgical Reconstruction After Laparoscopic Cholecystectomy-Induced Bile Duct Injuries What Happens at 5 Years and Beyond*. In: Arch. Surg., 2004, no. 139(5), p. 483-489.
7. Leslie H. Blumgart. *Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. In: Philadelphia, 2012, p. 2322.
8. Lillemoe K.D., Martin S.A., Cameron J.L. *Major bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Follow-up after combined surgical and radiologic management*. In: Annals of Surgery, 1997, no. 225(5), p. 459-471.
9. Melton G.B., Lillemoe K.D., Cameron J.L., Sauter P.A., Coleman J., Yeo C.J. *Major bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: effect of surgical repair on quality of life*. In: Ann. Surg., 2002, no. 235, p. 888-895.
10. Michael F. Byrne. *Management of Benign Biliary Strictures*. In: Gastroenterology Hepatology (NY), 2008, no. 4(10), p. 694-697.
11. Moore D.E., Feurer I.D., Holzman M.D., et al. *Long-term detrimental effect of bile duct injury on health-related quality of life*. In: Arch. Surg., 2004, no. 139, p. 476-481.
12. Robert J. Moraca, Faye T., Lee, R.N., John A., Ryan Jr., L. William Traverso. *Long-term biliary function after reconstruction of major bile duct injuries with hepaticoduodenostomy or hepaticojejunostomy*. In: Arch. Surg., 2002, no. 137(8), p. 889-894.

13. Sarmiento J.M., Farnell M.B., Nagorney D.M., Hodge D.O., Harrington J.R. *Quality-of-life assessment of surgical reconstruction after laparoscopic cholecystectomy – induced bile duct injuries. What happens at 5 years and beyond.* In: Arch. Surg., 2004, nr. 139(5), p. 483-488.
14. Satoshi Hirano, Eiichi Tanaka, Takahiro Tsuchikawa. *Techniques of biliary reconstruction following bile duct resection.* In: Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2012, no. 19, p. 203-209.
15. Schmidt S.C., Langrehr J.M., Hintze R.E. *Long-term results and risk factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy.* In: Brit. J. of Surgery, 2005, no. 1, p. 76-82.
16. Terblanche J., Worthley C.S., Spence R.A., Krige J.E. *High or low hepaticojejunostomy for bile duct strictures?* In: Surgery, 1990, no. 108(5), p. 828-834.
17. Tocchi A., Costa G., Lepre L., Liotta G., Mazzoni G., Sita A. *The long-term outcome of hepaticojejunostomy in the treatment of benign bile duct strictures.* In: Ann. Surg., 1996, no. 224, p. 162-167.

Alexandru Ferdohleb,
Catedra Chirurgie nr. 2,
mob. 079401361

■ CZU: 616.34–002.44+616.36–002
COLITA ULCEROASĂ ȘI PATOLOGIA
HEPATICĂ VIRALĂ (ARTICOL DE SINTEZĂ)
Alina JUCOV,
Disciplina Gastroenterologie,
Departamentul Medicină Internă,
USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Ulcerative colitis and viral liver diseases

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is associated with various hepatobiliary disorders, reported in both ulcerative colitis and Crohn's disease. The few epidemiological studies on UC and the interrelations with viral hepatic pathology which have been published, established the data not to be currently clear and represent a challenge for any researcher. The information generated from the studies on the analysis of HBV and / or HCV interrelationship in UC evolution conducted so far are unique and requires a new approach in the gastroenterologists' practice. The need for the conduct of such study occurred due to the lack of data available so far on the interrelation of viral hepatic pathology in the evolution of UC in patients in the Republic of Moldova.

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

Резюме

Неспецифический язвенный колит и болезни печени

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) ассоциируются с различными гепатобилиарными нарушениями,

как при неспецифическом язвенном колите (ЯК), так и при болезни Крона. Немногочисленные публикации эпидемиологических исследований ЯК и его связи с вирусной патологией печени не проясняют данную ситуацию, вызывающую трудности у всех исследователей. Информация, полученная на основе исследований по анализу связи между ВГБ и/или ВГС с эволюцией ЯК, не систематизирована и предполагает иной подход в практике гастроэнтерологов. Необходимость проведения подобного исследования исходит из недостатка до настоящего времени имеющихся данных о взаимосвязи вирусной патологии печени и течения ЯК у пациентов в Республике Молдова.

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, гепатобилиарная патология, гепатит В, гепатит С

Introducere

Actualmente, asocierea dintre colita ulceroasă (CU) și bolile hepatice virale este studiată insuficient. Publicațiile privind analiza interrelației patologiei hepatice virale cu evoluția CU sunt puține la număr.

Primele cazuri de reactivare a VHB în bolile inflamatorii intestinale (BII) au fost descrise după tratamentul cu infliximab în combinație cu prednisolonul și/sau azatioprina [1]. În literatura de specialitate se atestă un singur caz raportat cu privire la reactivarea VHB la un pacient cu BC tratat cu metronidazol și mesalamină [2]; alt caz privind reactivarea VHB la un bolnav cu colită ulcerativă, tratat cu prednisolon și azatioprină, a avut ca urmare o insuficiență hepatică fulminantă, care a necesitat transplant de ficat [3].

Situația din țările în curs de dezvoltare, mai ales cea din China, este și mai gravă. S-a raportat că rata prevalenței infecției cu VHB în China de Sud constituie 16,7%, acesta fiind cel mai crescut indice din întreaga țară [4], mult mai mare decât indicii raportați în statele occidentale [5].

În studiul retrospectiv chinez au fost incluși 675 de pacienți cu BII – 449 cu boală coronariană (BC) și 226 cu CU – consecutiv în perioada iulie 2006 – iulie 2012. Pacienții cu BC/CU au fost divizați în două grupuri, în funcție de detectarea markerului serologic HBsAg: grupul HBsAg pozitiv și grupul HBsAg negativ. Bolnavii cu BII cu hepatită cronică HVB aveau, de regulă, o vârstă mai înaintată comparativ cu cei cu infecție cronică VHB. Ratele infecției cu HBV (HBsAg pozitiv) au fost de 13,6%, 16,8% și 13,8% la BC și CU, comparativ cu populația generală ($P = 0,418$). Nu a fost constatată o diferență semnificativă în ceea ce privește evoluția clinică între pacienții cu HBsAg pozitiv și HBsAg negativ. Funcția hepatică nu a fost afectată de aplicarea terapiei imunosupresoare la pacienții cu BII, HBsAg pozitiv.

Rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), proteina C reactivă (HsCRP) și trombocitele au fost

semnificativ mai scăzute la bolnavii cu BC cu HBsAg pozitiv, în comparație cu pacienții cu BC cu HBsAg negativ ($P < 0,05$). S-a constatat că infecția VHB nu afectează evoluția clinică la bolnavii cu BC și/sau CU. Pacienții cu BC cu HBsAg pozitiv au avut un număr mai redus de trombocite și au utilizat mai puțin infliximab decât cei cu BC cu HBsAg negativ [6]. De asemenea, nu a fost depistată o diferență semnificativă în ceea ce privește extinderea procesului patologic clasificat după Montreal [7] între grupurile cercetate ($P = 0.108$).

Studiul multicentric efectuat în Spania, în anul 2010 [8], a dovedit că disfuncția hepatică la pacienții cu BII tratați cu imunosupresoare a fost mai frecventă și mai severă la purtătorii VHB, iar imunosupresorul a fost un predictor independent al reactivării VHB la acești pacienți. Totodată, studiul coreean efectuat recent de S.H. Park și coaut. [9] a determinat că disfuncția hepatică la pacienții cu BII, HBsAg pozitiv, a fost mai frecventă la cei cu utilizare a imunosupresiei mai mult de 3 luni. De asemenea, au fost raportate reactivări virale cu insuficiențe hepatice fatale în cadrul unor terapii, cum ar fi azatioprină sau factorul de necroză antitumorală a (anti-TNF- α).

Nu există informații concludente cu privire la interrelația cu VHC în rândul pacienților cu BII. Analizând datele din literatura de specialitate și luând în considerație cele expuse anterior, am efectuat o cercetare pentru a estima interrelațiile activității colitei ulcerose cu patologia hepatică virală.

Scopul acestei cercetări constă în analiza interrelațiilor activității colitei ulcerose cu patologia hepatică virală.

Material și metode

Studiul a fost desfășurat în secția de gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican, or. Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2014-2016. Au fost examinați 130 de bolnavi cu colită ulcerativă cu sau fără hepatite cronice virale asociate. Pacienții au fost divizați în două loturi: 1 – *de cercetare*, ce a cuprins 65 de bolnavi cu colită ulcerativă și patologie hepatică virală, diagnosticul de CU fiind confirmat conform criteriilor recomandate de ECCO [10]; 2 – *de control*, 65 de pacienți diagnosticați cu colită ulcerativă fără patologie hepatică.

Au fost analizate statistic cazurile adresate staționar sau ambulatoriu la baza Spitalului Clinic Republican, secția de gastroenterologie. Pentru fiecare pacient înrolat în studiu a fost completat un formular standardizat de înregistrare a datelor.

Numărul de persoane în fiecare lot a fost calculat prin aplicarea formulei pentru cercetările prospectiv-analitice:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \text{ unde:}$$

P_0 – conform datelor bibliografice, în medie în 32,5% cazuri ($P_0 = 0.325$) se întâlnește o asociere între colită și hepatită;

P_1 – presupunem că în lotul de cercetare valoarea va fi de 65,0% ($P_1 = 0,65$);

$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.4875$;

Z_{α} – valoarea tabelară; pentru semnificație statistică a rezultatelor de 95,0%, coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$;

Z_{β} – valoarea tabelară; pentru puterea statistică a comparației de 90,0%, coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$;

f – proporția persoanelor care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Introducem datele în formulă și obținem:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 1.28)^2 \times 0.4875 \times 0.5125}{(0.325 - 0.65)^2} = 55$$

În concluzie, L1 (lotul de studiu) a inclus 65 de pacienți cu colită asociată cu hepatită; L0 (lotul de control) a inclus 65 de bolnavi cu colită.

Pentru a aprecia severitatea bolii, am aplicat indicele de severitate modificat, care include mai multe criterii la analiza cărora se obține un scor final.

Extinderea procesului patologic a fost evaluată conform clasificării Montreal, 2005 [20], care include: proctita (extinderea inflamației conform tabloului macroscopic, limitată la rect), colita pe stânga (extinderea inflamației distal de flexura lienală), colita extensivă (răspândirea inflamației proximal de flexura lienală).

Analiza endoscopică a fost evaluată în conformitate cu scorul Mayo endoscopic.

Pentru evaluarea sindromului imunoinflamator au fost analizate: VSH, numărul de leucocite, neutrofile (nsegmentate și segmentate), trombocite și proteina C reactivă.

Sindromul hepatopriv a fost evaluat prin examinarea proteinei totale, albuminelor serice și protrombinei.

Materialul acumulat a fost analizat statistic prin metodele: media variabilei statistice, eroarea-standard, intervalul de încredere, nivelurile de semnificație, gradele de libertate, frecvența absolută, frecvența relativă, testul χ^2 , analiza dispersională, ceea ce a permis analiza datelor obținute.

Rezultate și discuții

Repartizarea pacienților în funcție de sex nu a scos în evidență o diferență statistică, fiecare grup conținând 29 (44,6%) de femei și 31 (55,4%) de bărbați.

Am determinat o diferență de vârstă între pacienții din loturile studiate: în lotul de cercetare, vârsta medie constituie $47,2 \pm 1,51$ ani, iar în lotul de control – $39,3 \pm 1,78$ ani ($p < 0,001$). Datele obținute coincid cu datele altor cercetători, care au determinat că pacienții cu BII cu infecție HVB au avut o vârstă mai înaintată, comparativ cu cei care au fost infectați cu VHB.

Comparând loturile de studiu, am determinat că localizarea porțiunii intestinale afectate de boală este relativ uniformă. Cea mai afectată este localizarea E2: 42 cazuri (64,6%; ÎI 95% [53,0-76,2]) în lotul de cercetare și 47 cazuri (72,3%; ÎI 95% [61,4-83,2]) în cel de control. Următoarea poziție după frecvența afectării este E3: 20 cazuri (30,8%; ÎI 95% [19,5-42,0]) în lotul de cercetare și 16 (24,6%; ÎI 95% [14,1-35,1]) în lotul de control. Nu a fost atestată o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2 = 0,925$, gl = 2, $p > 0,05$).

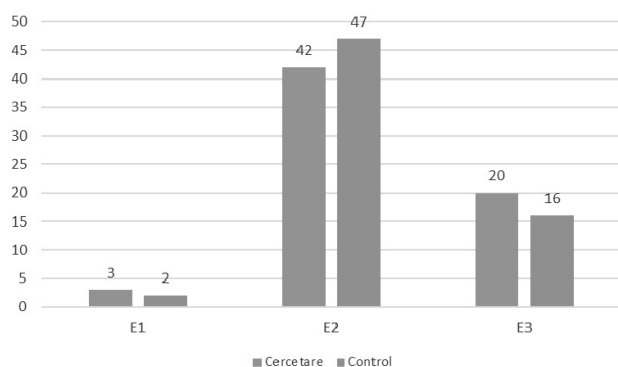


Figura 1. Repartizarea pacienților în funcție de localizarea CU și lotul de studiu (abs.)

Pentru aprecierea indicelui de severitate modificat după Truelove Witts, parametrii constituitori au fost analizați separat. În ceea ce privește numărul de defecații pe zi, nu există o diferență statistic semnificativă între loturi.

În lotul de cercetare, diaree nocturnă au avut 32 pacienți (49,2%; ÎI 95% [37,1-61,4]); în lotul de control mai puțini – 25 (38,5%; ÎI 95% [26,6-50,3]), însă o diferență statistic semnificativă nu se atestă ($\chi^2 = 1,531$, gl=1, $p > 0,05$).

Privind prezența sângelui în scaun, loturile de studiu nu diferă semnificativ din punct de vedere statistic. În ambele loturi de studiu, la majoritatea pacienților se atestă absența totală sau prezența ocazională a sângelui în scaun. Totuși, în lotul de cercetare mai mulți bolnavi menționează incontinența fecală – 22 cazuri (33,8%; ÎI 95% [22,3-45,3]) față de 15 în cel de control (23,1%; ÎI 95% [12,8-33,3]), dar fără diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2 = 1,863$, gl=1, $p > 0,05$).

Durere abdominală severă s-a depistat la 1 pacient din lotul de cercetare și la 3 din lotul de control,

pe când durerea moderată este mai frecvent atestată în lotul de cercetare – 26 cazuri (40,0%; ÎI 95% [28,1-51,9]), comparativ cu 20 (30,8%; ÎI 95% [19,5-42,0]) în cel de control.

Starea generală a pacienților este apreciată în ambele loturi drept „excelentă” sau „bună” de același număr de persoane, însă în lotul de cercetare sunt mai puțini bolnavi cu stare „satisfăcătoare” – 37 cazuri (56,9%; ÎI 95% [44,9-69,0]), comparativ cu 45 cazuri (69,2%; ÎI 95% [58,0-80,5]) în lotul de control. Totodată, în lotul de cercetare sunt de două ori mai mulți bolnavi cu stare generală de „gravitate medie” (21,5%; ÎI 95% [11,5-31,5]) decât în lotul de control (9,2%; ÎI 95% [2,2-16,3]). În procesul de desfășurare a studiului, stare generală „extrem de gravă” nu a fost atestată în niciun lot.

Administrare de preparate antidiareice sau narcotice au necesitat doar 3 pacienți din lotul de cercetare (4,6%; ÎI 95% [-0,5-9,7]), dar aceste date nu creează o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2 = 3,071$, gl=2, $p > 0,05$).

În loturile de studiu nu a fost observat defansul muscular sever, iar defansul ușor-moderat localizat sau difuz s-a întâlnit în ambele loturi în proporții egale.

În baza parametrilor descriși mai sus am apreciat gradul de severitate a CU conform indicelui modificat Truelove & Witts. Am determinat că în lotul de cercetare sunt mai mulți bolnavi cu grad de severitate ușor-mediu – 42 cazuri (64,6%; ÎI 95% [53,0-76,2]), iar în lotul de control – 38 cazuri (58,5%; ÎI 95% [46,5-70,4]). Totodată, în lotul de control sunt mai mulți pacienți cu grad sever al maladiei – 10 cazuri (15,4%; ÎI 95% [6,6-24,2]) – decât în lotul de cercetare (10,8%; ÎI 95% [3,2-18,3]) (figura 2). Între loturi nu există o diferență statistic semnificativă ($\chi^2 = 0,760$, gl=2, $p > 0,05$).

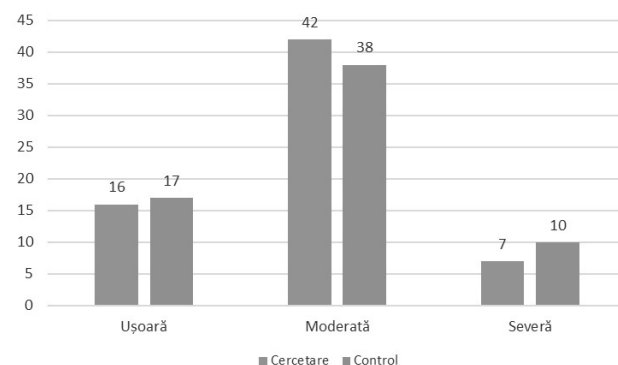


Figura 2. Repartizarea pacienților în funcție de lotul de studiu și gradul de severitate a maladiei conform indicelui modificat Truelove & Witts (abs.)

Indicele Mayo include: numărul de defecații în zi, prezența sângelui în scaun, starea generală a pacientului analizată în cadrul indicelui modificat

Truelove & Witts, precum și datele endoscopice. Tabloul endoscopic asigură o evaluare obiectivă a manifestărilor colitei ulcerative. În lotul de control sunt de două ori mai mulți pacienți cu tablou endoscopic normal, comparativ cu lotul de cercetare, și mai mulți bolnavi cu friabilitate și eroziuni – 30 versus 27. Totodată, în lotul de cercetare sunt de două ori mai mulți pacienți cu ulceratii și hemoragii decât în cel de control. Aceste diferențe între loturile de studiu nu sunt însă statistic semnificative (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea pacienților conform tabloului endoscopic pentru aprecierea scorului Mayo în funcție de lotul de studiu

	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		P
	abs.	%	abs.	%	
Normal	2	3,1	4	6,2	$\chi^2=3,245$, gl=3, p>0,05
Eritem, edem	22	33,8	24	36,9	
Friabilitate, eroziuni	27	41,5	30	46,2	
Ulceratii, hemoragii	14	21,5	7	10,8	

Pentru evaluarea sindromului imunoinflamator au fost analizate: VSH, numărul de leucocite, de neutrofile (nsegmentate și segmentate), de trombocite și proteina C reactivă. În loturile de studiu, o diferență statistic semnificativă între valorile medii a fost observată doar la parametrul VSH și la numărul de neutrofile segmentate (tabelul 2).

Accelerarea VSH la pacienții cu CU poate fi explicată prin activitatea bolii. Compararea valorilor celorlalți indici ce caracterizează sindromul imunoinflamator (leucocite, trombocite și proteina C reactivă) nu a atestat prezența diferenței veridice între loturi.

Tabelul 2

Valorile medii ale parametrilor sindromului imunoinflamator în funcție de lotul de studiu

	Lotul de cercetare	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
VSH, mm/oră	17,2±1,58	11,5±1,26	8,022	p<0,01
Leucocite, x 10 ⁹ /l	5,05±0,38	4,8±0,47	1,002	p>0,05
Nesegmentate, %	9,2±2,65	9,9±1,91	0,053	p>0,05
Segmentate, %	52,8±1,85	58,6±1,44	6,317	p<0,05
Trombocite, %	280,1±14,56	286,1±11,86	0,102	p>0,05
Proteina C reactivă, mg/l	22,0±5,428	18,96±5,37	0,160	p>0,05

Parametrii sindromului hepatopriv – proteina totală, albuminele serice, protrombina – și ureea nu diferă în loturile de studiu (tabelul 3).

Tabelul 3

Valorile medii ale parametrilor sindromului hepatopriv în funcție de lotul de studiu

	Lotul de cercetare	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
Proteină totală, g/l	68,1±0,99	69,5±1,62	0,547	p>0,05
Albuminele serice, g/l	49,9±1,38	38,9±1,18	0,832	p>0,05
Protrombina, %	85,5±2,71	89,3±1,74	1,421	p>0,05

De maladii concomitente suferă 56 de pacienți (86,2%; Îl 95% [77,8-94,6]) din lotul de cercetare și 47 (72,3%; Îl 95% [61,4-83,2]) din cel de control. Dintre comorbidități, în ambele loturi predomină afecțiunile tractului gastrointestinal, dar în cel de cercetare este foarte frecventă gastroduodenita – 30 de cazuri versus 2 în lotul de control.

Bolnavii incluși în studiu mai suferă de maladii endocrine (diabet zaharat, tireoidită autoimună și obezitate). În lotul de cercetare am depistat 4 pacienți cu hipertensiune arterială și insuficiență renală cronică (figura 3).

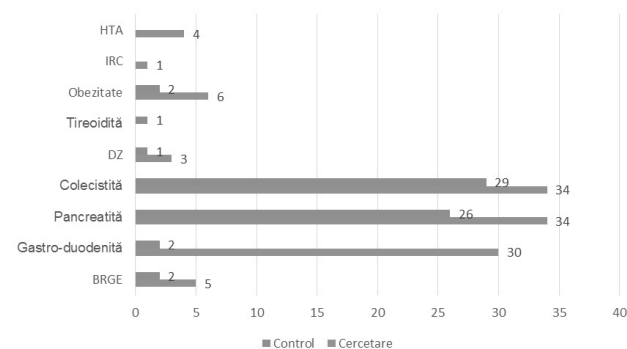


Figura 3. Prezența comorbidităților la pacienți în funcție de lotul de studiu (abs.)

Pentru tratamentul specific al colitei ulcerative au fost utilizate câteva grupe de medicamente cu diferită formă de prezentare: antiinflamatoare, corticosteroizi și citostatice. Dintre antiinflamatoarele intestinale am utilizat sulfasalazină în pastile și mesalazină sub diferite forme: pastile, supozitoare, clisme. Câte 56 pacienți (86,2%; Îl 95% [77,8-94,6]) din fiecare lot au primit sulfasalazină în pastile. Urmatatorul preparat după frecvența administrării a fost mesalazina în supozitoare – 36 de pacienți în lotul de cercetare și 35 în cel de control.

În ambele loturi au fost indicate și alte preparate în proporții relativ egale. Citostaticul azathioprine a fost prescris pentru 7 pacienți din lotul de cercetare și 3 din cel de control. Probiotice și antibiotice nu au fost administrate. O diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (tabelul 6).

Tabelul 6

Medicația prescrisă pacienților cu colită ulcerativă în funcție de lotul de studiu

Preparatul	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		P
	abs.	%	abs.	%	
5 ASA oral	56	86,2	58	89,2	$\chi^2=1,87$, gl=4, p>0,05
5 ASA rectal	40	61,5	41	63,1	
Corticosteroizi oral	9	13,8	8	12,3	
Corticosteroizi parenteral	11	16,9	13	20,0	
Azathioprine	7	10,8	3	4,6	

Concluzii

1. În studiul prospectiv analitic au fost incluși 65 de pacienți cu colită ulcerativă și patologie hepatică virală. Lotul de control a fost constituit din 65 de pacienți diagnosticați cu colită ulcerativă fără patologie hepatică; pentru fiecare pacient inclus în studiu a fost completat protocolul clinic standardizat.

2. Vârsta medie la momentul includerii în studiu a constituit $47,2 \pm 1,51$ ani în lotul de cercetare și $39,3 \pm 1,78$ ani în cel de control și această diferență a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$).

3. A fost constatată o corelație certă între activitatea, caracterul evoluției CU și activitatea și caracterul leziunii hepatice virale la bolnavii cercetați.

4. La pacienții cu patologie asociată colitei ulcerative cu boli hepatice virale, sindromul imuno-inflamator este mai pronunțat, fapt confirmat prin factorul VSH majorat ($F=8,022$, $p < 0,01$) și numărul neutrofilelor segmentate ($F=6,317$, $p < 0,05$).

Bibliografie

- Colbert C., Chavarria A., Berkelhammer C. *Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab – treated*

Chrons diseases. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2007, nr. 13, p. 1453-1454.

- Esteve M., Loras C., Gonzalez-Huiz F. *Lamivudine resistance and exacerbation of hepatitis B on infliximab – treated Chrons diseases patient*. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2007, nr. 13, p. 1450-1451.
- Zeits J., Mullhaupt B., Fruehauf H. et al. *Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone*. In: *Hepatology*, 2009, nr. 50, p. 653-654.
- Beasley R.P., Lin C.C., Chien C.S., Chen C.J., Hwang L.Y. *Geographic distribution of HBsAg carriers in China*. In: *Hepatology*, 1982, nr. 2, p. 553-556.
- 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, nr. 30, p. 2212-2219.
- Yao He, Pingping Xu, Yujun Chen, et al. *Prevalence and influences of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China*. In: *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, nr. 8(5), p. 8078-8085.
- Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., et al. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease*. Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. In: *Can. J. Gastroenterol.*, 2005, nr. 19, suppl. A, p. 5A-36A.
- Loras C., Gisbert J.P., Minguez M., et al. *Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy*. In: *Gut*, 2010, nr. 59, p. 1340-1346.
- Park S.H., Yang S.K., Lim Y.S., et al. *Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases*. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2012, nr. 18, p. 2004-2010.
- Dignass A., Eliakim R., Magro F. et al. *Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions and diagnosis*. In: *J. Crohn's and Colitis*, 2012, nr. 6(10), p. 965-990.
- Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease*. Report of a working party of the 2005.

CZU: 613.22

ASPECTE IGIENICE
ALE ALIMENTAȚIEI PREȘCOLARILORAngela CAZACU-STRATU^{1,3},Cătălina CROITORU^{2,3}, Elena CIOBANU²,¹Catedra Igienă, USMF Nicolae Testemițanu,²Catedra Igienă Generală, USMF Nicolae Testemițanu,³Centrul Național de Sănătate Publică**Summary****Hygiene aspects of children's nutrition**

The purpose of the study was to evaluate the distribution menus in the canteens of pre-school institutions in Chisinau, Republic of Moldova. Twenty distribution menus from two preschool educational institutions with a capacity of 210 children aged 3-7 years between 2016 and 2017 were studied. It was calculated the quantitative of proteins, lipids, carbohydrates, mineral salts and vitamins for main meals (breakfast, lunch, quinces and dinner), with the help of the "Chemical composition and energy value of food" tables. The protein consumption during meals was insufficient – 58.7-62.3 g, that is 86.3% and 91.5% from the norm – 68 g (100%). The children consumed lipids – 39.4 g (57.9%) and 47.3 g (69.6%), the deficiency was 42.1% and 30.4%, respectively, compared to the daily norm of lipids (68 g). The amount of carbohydrate consumed per day is equal to 373 g and 348 g, showing an overdose of the norm. So, children are provided with an insufficient amount of proteins and lipids and excess of carbohydrates, that can lead to various problems in the process of harmonious growth and development of children.

Keywords: diet, distribution menu, pre-school institutions, preschool children

Резюме**Гигиенические аспекты питания дошкольников**

Цель исследования состояла в оценке меню-раскладок в дошкольных учреждениях города Кишинэу, Республика Молдова. Были изучены 20 меню-раскладок в двух дошкольных образовательных учреждениях вместимостью 210 детей в возрасте от 3 до 7 лет в течение 2016 и 2017 годов. Было подсчитано содержание белков, жиров, углеводов, минералов и витаминов для основных приемов пищи (завтрак, обед, полдник и ужин), с использованием таблицы «Химический состав и энергетическая ценность продуктов питания». Потребление белков было недостаточным – 58,7-62,3 г, что составляет 86,3% и 91,5% от нормы в 68 г (100%). Потребление жиров – 39,4 г (57,9%) и 47,3 г (69,6%), соответственно недостаток составил 42,1% и 30,4%, по сравнению с суточной нормой жиров (68 г). Количество углеводов, потребляемых в течение дня, составляло 373 г и 348 г, что свидетельствует об избытке. Таким образом, меню-раскладки характеризуются недостаточным содержанием белков и жиров, и избытком углеводов, что может привести к различным проблемам роста и развития детей.

Ключевые слова: питание, меню-раскладка, дошкольные учреждения, дошкольники

Introducere

Alimentația rațională este una dintre principalele condiții în menținerea sănătății organismului uman, de asemenea un factor important în dezvoltarea armonioasă a organismului copiilor și adolescenților. În condiții de carență sau supraalimentație, influența negativă se face simțită prin nivelul redus statural și ponderal. La vârsta tânără, ambele efecte se materializează în timp scurt, afectând sănătatea pe termen lung [8, 9].

Alimentația corectă favorizează dezvoltarea creierului, intelectului și ameliorează starea funcțională a sistemului nervos. Creierul are nevoi speciale. El nu se poate contracta la fel ca țesutul adipos sau ficatul, pentru a-și crea rezerve de grăsimi, glicogen. Creierul poate fi alimentat cu oxigen, glucoză și alte nutrimente necesare transportate prin sânge. Printr-o alimentație corectă se realizează aportul suficient de aminoacizi – pentru sinteza mesagerilor și neurotransmițătorilor; de lipide – pentru repararea membranelor celulare; de ioni – pentru transmiterea impulsurilor nervoase; de vitamine – pentru facilitarea proceselor de sinteză și transmitere; aportul de apă e necesar pentru a menține fluidele în care au loc procesele chimice [3]. Cantitatea insuficientă și calitatea inferioară a hranei au un efect negativ asupra dezvoltării fizice și neuropsihice a copiilor.

Organismul copilului interacționează încontinuu cu mediul înconjurător. Alimentația corectă îl face pe copil rezistent la bolile contagioase și la factorii nefavorabili ai mediului ambiant [2, 6].

Produsele alimentare participă la acoperirea necesarului nutrițional al copiilor. Alimentele, indiferent de modul lor de preparare și prezentare, sunt alcătuite din câteva componente de bază – substanțe nutritive. Deoarece nu există un aliment care să cuprindă toate substanțele nutritive în proporții echilibrate, optime pentru organismul copilului, alimentația zilnică trebuie alcătuită prin asocierea mai multor alimente, astfel încât să se satisfacă nevoile nutritive ale copilului.

Organismul copilului se deosebește prin dezvoltare continuă, plasticitate, predispunere la acțiunea diferitor factori de risc. Din toate grupurile vulnerabile, copiii reprezintă cea mai sensibilă pătură a populației. Din aceste considerente, crearea condițiilor favorabile pentru sporirea posibilităților de adaptare la cele mai diverse acțiuni nefavorabile este o sarcină prioritară a igienei.

Datorită atât imaturității funcționale a sistemului nervos central și altor organe și sisteme, cât și intensității sporite a proceselor metabolice, organismul copilului reacționează prompt la insuficiența sau surplusul în rația alimentară a unor sau a altor substanțe nutritive. Se manifestă această reacție prin

modificarea celor mai importante funcții, în special prin dereglarea dezvoltării fizice și psihice, prin perturbarea funcției organelor care suportă principala povară în asigurarea homeostazei.

Se produce de asemenea suprimarea imunității naturale și celei achiziționate. Din aceste considerente, alimentația copiilor trebuie să corespundă prin compoziția sa, prin cantitatea și calitatea tuturor componentelor (proteine, lipide, glucide, vitamine, macro- și microelemente) cerințelor fiziologice ale copilului. Prin urmare, alimentația este factorul de bază care determină sănătatea copiilor și influențează bariera imunologică a organismului, capacitatea de muncă etc. [10].

Așadar, alimentația nerațională, neechilibrată, excesivă sau deficitară reprezintă un factor de risc major pentru sănătatea și nivelul dezvoltării fizice a copiilor. Din multiplele necesități pentru asigurarea activității vitale a ființei umane, în special a dezvoltării armonioase a organismului, *alimentația*, deopotrivă cu aerul atmosferic și apa, este de o importanță majoră, fiind o necesitate fizică a omului.

Material și metode

Au fost analizate 20 de meniuri de repartitie ale copiilor din două instituții de învățământ preșcolar din municipiul Chișinău, cu capacitatea de 210 copii, cu vârstele cuprinse între 3 și 7 ani, în perioada 2016-2017. La studierea meniurilor s-a utilizat metoda de prelucrare statistică a datelor, ce prevede folosirea tabelelor *Compoziția chimică și valoarea energetică a produselor alimentare*, în scopul calculării conținutului de proteine, lipide, glucide, săruri minerale și vitamine pentru mesele principale (dejun, prânz, gustare, cină) [1, 11, 12].

Metodele folosite în cercetare sunt: sociologică, istorică, analitică, matematică, biostatistică și igienică. Rezultatele aprecierilor cantitative ale valorilor parametrilor studiați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective, cu aprecierea mediilor aritmetice și a erorilor lor.

Rezultate și discuții

Știința despre alimentația rațională prevede analiza profundă a particularităților nutritive și biologice ale produselor alimentare, studierea interrelațiilor anumitor componente nutritive și a influenței acestora asupra proceselor de transformare a substanțelor în organism, studiază influența eventual sinergică sau antagonistă a nutrimenților în procesele biologice.

O rație alimentară adecvată trebuie să aibă în primul rând o compoziție chimică bine echilibrată, adică să conțină în cantități optime proteine, lipide, glucide, minerale și vitamine. O astfel de alimentație

poate fi organizată prin includerea în rația alimentară a unei varietăți mari de produse alimentare, astfel atingându-se normativele fiziologice ale alimentației și respectându-se formula alimentației echilibrate.

Formula de alimentație echilibrată se prezintă ca un raport între proteine, lipide, glucide, unitatea de bază fiind *cantitatea de proteine*. Studiile din ultimii ani au stabilit că o acțiune biologică optimă, particularități anabolice maxime pot fi realizate printr-o alimentație cu conținut suficient și constant de proteine și vitamina C.

Așadar, alimentația rațională trebuie să satisfacă cerințele energetice, plastice și alte cerințe ale organismului, să asigure un nivel necesar al metabolismului. Elementele de bază ale unei asemenea alimentații sunt echilibrul *cantitate – calitate* și *regimul corect*.

În baza rezultatelor obținute privind consumul de proteine în timpul meselor și comparându-le cu valoarea normativă, am observat un consum insuficient de proteine – 58,7-62,3 g, ceea ce constituie 86,3% și 91,5% la cele două grădinițe. Pentru vârsta respectivă, norma de proteine însă constituie 68 g. Asigurarea insuficientă a organismului copilului cu proteine poate duce la diverse probleme în procesul de creștere și dezvoltare armonioasă (*figura 1*).

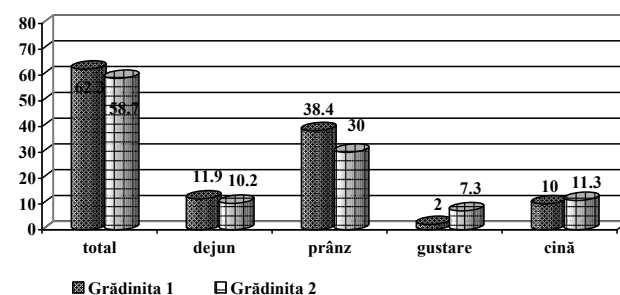


Figura 1. Consumul zilnic de proteine (g) și repartizarea conform meselor de bază

S-a constatat o insuficiență a lipidelor în rația diurnă a preșcolarilor (*figura 2*). În total pe zi, copiii consumă o cantitate de lipide egală cu 39,4 g (57,9%) și 47,3 g (69,6%). Se înregistrează o insuficiență de 42,1% și 30,4% respectiv, norma zilnică de lipide constituind 68 g.

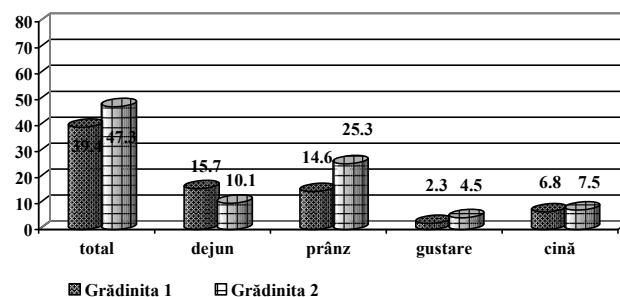


Figura 2. Consumul zilnic de lipide (g) și repartizarea conform meselor de bază

Analiza cantităților de glucide în meniurile zilnice de repartitie ale preșcolarilor a evidențiat contrariul cantităților de proteine și lipide oferite copiilor. Astfel, se înregistrează o cantitate de glucide peste norma zilnică (272 g) necesară la vârstele respective. Cantitatea de glucide consumată în zi constituie 373 g și 348 g respectiv. În ambele cazuri, aceste valori depășesc norma de glucide necesară a fi consumată zilnic.

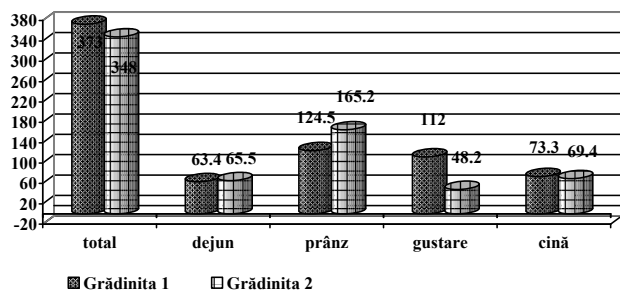


Figura 3. Consumul zilnic de glucide (g) și repartizarea conform meselor de bază

Au fost calculate și cantitățile pentru vitamina C și săruri minerale (calciu, fosfor) după meniurile de repartitie.

Vitamina C este necesară creșterii și dezvoltării normale a organismului copiilor la această vârstă, dar este și un factor stimulator al proceselor imune ce contribuie la prevenirea îmbolnăvirilor și a apariției complicațiilor. Atât excesul, cât și insuficiența vitaminei C pot avea consecințe grave asupra stării de sănătate a copiilor [7].

Într-o grădiniță, meniurile de repartitie presupun acoperirea necesarului de vitamina C cu bucatele consumate pe parcursul zilei. Valoarea acesteia a fost de 115,4 mg/zi, ceea ce reprezintă o cantitate dublă față de normă (50 mg/zi). Pe când în a doua grădiniță situația era opusă – copiii erau asigurați cu o cantitate insuficientă de vitamina C – 41 mg/zi.

Calciul este unul dintre mineralele indispensabile organismului uman pe tot parcursul vieții, asigurând dezvoltarea sistemului osos, a celui muscular, dar și a dinților, alături de fosfor, magneziu și vitamina D. Copiii mici au nevoie de o cantitate de calciu constantă, deoarece sunt în proces de creștere și de formare a oaselor și a dinților [2].

Evaluând cantitățile zilnice de calciu asigurate prin produsele alimentare prezente în meniurile de repartitie, s-a constatat doar o jumătate din norma diurnă. Valoarea normativă pentru preșcolari este de 1200 mg/zi. Meniurile calculate presupun consumul a 586,7 mg/zi (48,8%) și 609,1 mg/zi (50,7%) de calciu.

Valoarea normată a cantității diurne de fosfor pentru preșcolari este de 1450 mg. Calculele au estimat o cantitate de aproximativ $\frac{3}{4}$ din normă. În prima grădiniță analizată, meniurile au evidențiat

un consum de 1088,4 mg/zi (75,1%) și 1160,4 mg/zi (80,0%) în a doua grădiniță.

Calculele efectuate au permis estimarea valorii calorice totale a rației alimentare a preșcolarilor. Literatura de specialitate susține repartizarea valorii calorice la diferite mese în modul următor: dejun – 25%; prânz – 35-40%; gustare – 10-15%, cină – 20-25%. Cantitativ, valoarea calorică a rației alimentare trebuie să constituie 1970 kcal/zi pentru copiii de vârstă preșcolară [4, 5].

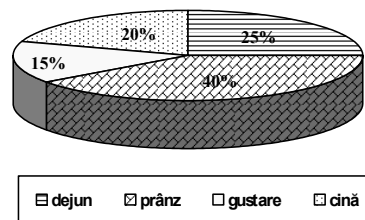


Figura 4. Repartizarea valorii calorice conform cerințelor igienice

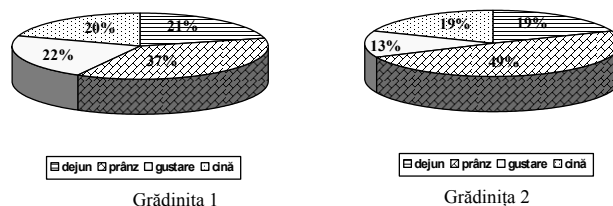


Figura 5. Repartizarea procentuală a valorii calorice a meniurilor preșcolarilor la mesele de bază

În grădinița 1, în timpul dejunului, copiii au consumat bucate cu o valoare energetică de 21% (461,9 kcal), la prânz – 36,7% (775,6 kcal), la gustare – 22% (470,9 kcal) și în timpul cinei – 19% (410,5 kcal). În grădinița 2, la dejun copiii au consumat 19% (392,9 kcal), la prânz – 49% (1012,2 kcal), la gustare – 13% (266,9 kcal) și la cină – 19% (403,7 kcal) din valoarea calorică a zilei.

Analiza efectuată a meniurilor din grădinița 1 demonstrează necesitatea redistribuirii valorii calorice a gustării în mici cantități către dejun și cină. În grădinița 2 se cere redistribuirea valorii calorice de la prânz către cină.

Valoarea calorică totală a rației alimentare în ambele grădinițe a depășit valoarea normată pentru preșcolari, constituind 2119 kcal și respectiv 2075,8 kcal.

Concluzii

Analiza meniurilor de repartitie demonstrează necoresponderea valorii calorice și a compoziției chimice a alimentației preșcolarilor. Copiii sunt asigurați cu o cantitate insuficientă de proteine și lipide și cu un exces de glucide, ceea ce poate duce la diverse probleme în procesul de creștere și dezvoltare armonioasă a copiilor. Acest fapt impune necesitatea de a recomanda administrației instituțiilor preșcolare să

reevalueze meniurile de repartiție, iar părinților – să suplimenteze alimentația copiilor în zilele de odihnă și seara cu produse bogate în proteine, lipide, săruri minerale și vitamine și să minimizeze sau chiar să excludă cantitatea produselor bogate în glucide.

Bibliografie

1. Chirlici A., Jalbă U. *Igiena alimentației. Compendiu de lucrări practice*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2001, 521 p.
2. Ețco C., Calmic V., Bahnarel I. *Promovarea sănătății și educația pentru sănătate*. Chișinău: Editura „Epigraf”, 2013, 600 p.
3. Habricht J.P., Pelletier D.L. *The importance of context in choosing nutritional indicators*. In: Journal of Nutrition, 1990; nr. 120 (11), p. 1519-1524.
4. Hăbășescu I., Moraru M. *Igiena copiilor și adolescenților*. Chișinău: CEP „Medicina”, 1999, 404 p.
5. Hăbășescu I. *Igiena copiilor și adolescenților (lucrări practice)*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2009, 476 p.
6. Prejbeanu I. *Igiena alimentației*. Craiova: Editura Medicală Universitară, 2004, 192 p.
7. Rădulescu E. *Alimentație inteligentă*. București: Editura „Viață și sănătate”, 2003, 375 p.
8. Report Monitoring Public Health Nutrition in Europe. *Nutritional indicators and determinants of health status*. 2003, 35 p., no. SI2.291742.
9. Suci O., Doroftei S., Vlaicu B. et al. *Particularități ale comportamentului alimentar la adolescenți*. În: Revista de Igienă și Sănătate Publică, 2008; nr. 58(3), p. 124-132.
10. Vasilachi A. *Alimentația rațională și dietetică a copiilor*. Chișinău: CEP „Medicina”, 2004, 406 p.
11. Петровский К., Ванханен В. *Гигиена питания*. Москва, 1982, 180 с.
12. Покровский А. *Химический состав пищевых продуктов. Пищевая промышленность*. Москва, 1976, 226 с.

Angela Cazacu-Stratu,

Catedra Igienă, USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 022205462; mob.: 068026026,
e-mail: angela.cazacu@usmf.md

CZU: [616.28-008.14+616.8]-07-053.2/4

PARTICULARITĂȚILE DE DIAGNOSTIC TIMPURIU AL SURDITĂȚII NEUROSENZORIALE LA COPII ÎN BAZA POTENȚIALELOR EVOCATE AUDITIV

Doina CHIABURU-CHIOSA,

Anghelina CHIABURU, Mihail MANIUC,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Catedra Otorinolaringologie

Summary

BERA in diagnostics of sensorineural hearing loss in children with the perinatal CNS pathology

We have examined and followed up 110 children with sensorineural hearing loss and perinatal pathology of central nervous system, and 30 children with normal hearing by

BERA. The audiometric work up included impedance audiometry, otoacoustic emission testing and auditory brainstem response. Analysis of this data reveals some peculiarities of curve shape depending on hearing disorder and central nervous system pathology. Registration of BERA in dynamics confirmed an influence of the different neurologic disturbances on morphology of the evoked potentials and on the electrophysiologic level of hearing.

Keywords: hearing loss; children; evoked potentials; pathology of central nervous system

Резюме

Особенности ранней диагностики сенсорноневральной тугоухости у детей с помощью КСВП

Исследованы КСВП у 110 детей с сенсорноневральной тугоухостью и перинатальной патологией ЦНС (43 пациента – в динамике до и после лечения у невропатолога) и сопоставлены с результатами 30 тестированных детей с нормальным слухом. Анализ полученных данных позволил выявить отличительные особенности кривых КСВП, связанных с нарушением слуха и с патологией ЦНС. Установлено влияние различных неврологических нарушений не только на морфологию вызванных потенциалов, но и на электрофизиологический порог слуха.

Ключевые слова: сенсорноневральная тугоухость; электрофизиологический порог слуха; слуховые вызванные потенциалы

Introducere

Surditatea la copil riscă să influențeze profund și grav nu numai dezvoltarea vorbirii, dar și formarea intelectuală și psihologică a acestuia. Criteriile Organizației Mondiale a Sănătății estimează că există o deteriorare a audiei cu un răsunet social, odată ce pragurile auditive depășesc 25 dB pe frecvențele 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz [1]. Problema surdității la copil rămâne până în prezent una din cele mai actuale în aspect medico-social, și mai actuală a devenit în ultimii ani, când condițiile socioeconomice existente în republică au favorizat în mare măsură creșterea incidenței nașterii copiilor cu factori de risc (prematunitate, asfixie, intoxicații etc.).

Întrucât reabilitarea copiilor cu deficiențe de auz este indispensabilă pentru dezvoltarea capacităților cognitive ale copilului și în achiziția vorbirii, aceasta impune o depistare timpurie și un diagnostic precis al surdității, sarcini dificile la copiii de vârstă fragedă, îndeosebi când au diverse patologii concomitente. Dificultățile legate de specificul dezvoltării neuropsihice la copii, deosebirile anatomo-fiziologice ale analizatorului auditiv în funcție de vârstă, lipsa opiniei unice despre aspectele de vârstă la care se pot aplica diverse metode de evaluare a funcției auditive lămuresc faptul că mulți medici așteaptă o vârstă mai favorabilă pentru examinare, care depășește 2-3 ani,

lucru considerat greșit. Afirmăm aceasta având în vedere experiența noastră clinică.

Asocierea surdității neurosenzoriale cu diverse tulburări neurologice nu numai că creează unele dificultăți în diagnosticul surdității la această categorie de copii, dar și agravează prognosticul dezvoltării ulterioare a acestora. *Potențialele evocate auditiv* sunt actualmente utilizate pe larg în audiologia pediatrică pentru soluționarea acestei probleme, având în vedere facilitatea tehnică în raport cu electrocochleografia transtimpanală. Metoda PEATC este o metodă fiabilă ce permite determinarea pragului audiometric pentru frecvențele cuprinse între 2000 Hz și 4000 Hz, cu o corelație satisfăcătoare cu pragul subiectiv al auzului [1, 3]. În același timp, această metodă, ca orice metodă tehnică, are limitele sale, care deseori pot fi sursă a greșelilor de diagnostic.

Scopul cercetării a fost studierea particularităților răspunsului electroencefalografic și a limitelor potențialelor evocate auditiv ale trunchiului cerebral în diagnosticul surdității neurosenzoriale la copiii cu patologie perinatală a sistemului nervos central.

Material și metode

Lotul de studiu l-au constituit 110 copii cu diverse tulburări neurologice și surditate, lotul de control – 30 de copii cu auz normal. Au fost analizate, retrospectiv, PEATC la copiii (lotul de bază) cu diverse tulburări neurologice și surditate neurosenzorială și la 30 copii (lotul de control) cu auz normal. După vârstă și sex, loturile erau comparabile, vârsta copiilor fiind cuprinsă între 1 și 36 de luni. Conform gradului de surditate, copiii din lotul de bază au fost divizați în trei grupuri: 29 copii cu surditate moderată, 51 cu surditate severă și 30 cu surditate profundă.

Înregistrarea PEATC a fost efectuată la instalația *Evostor* (Siems Nixdorf), respectându-se condițiile și parametrii necesari pentru această metodă. Examenul s-a efectuat într-o odaie insonoră și faradizată. Copiii se aflau în stare de somn medicamentos ori fiziologic, fiind culcați într-o poziție relaxantă, pentru a evita contracțiile musculare. Pentru înregistrare au fost folosiți 4 electrozi din argint clorurat sub formă de cupolă, care au fost aplicați după cum urmează: vertex – electrozii pozitivi; partea superioară a frunții – electrozii pozitivi; mactoida urechii testate – electrodul de referință; mastoida urechii contralaterale – electrodul de împământare.

Locurile de contact au fost tratate preventiv cu alcool, pentru a asigura o contactibilitate bună între piele și electrod. Valoarea impedanței nu depășea 4 kOm. Ca stimul a fost folosit clickul cu polaritate rarefiată, durata de 100 ms, frecvența de stimulare 10 Hz. Procesul de formare a traseului PEATC era constituit din sumarea a 2000 de clickuri. Pentru verificarea

reproductibilității traseului PAETC, testarea la una și aceeași intensitate se repeta de câteva ori. În mod automat, ținând cont de marcarea undelor (I, III, V), au fost determinate valorile latenței și intervalul de undă.

Rezultate și discuții

Valoarea pragului auditiv a fost criteriul de bază în repartizarea copiilor după gradul de surditate. Astfel, în grupul copiilor cu surditate moderată, pragul auditiv avea valoarea medie de $61,69 \text{ db} \pm 1,09 \text{ db}$; la copiii cu surditate severă – de $76,92 \pm 0,64 \text{ db}$, în grupul copiilor cu surditate profundă acesta a constituit $97,69 \pm 0,96 \text{ db}$. Analiza rezultatelor obținute evidențiază, în unele cazuri, o diferență a valorii pragului auditiv între ambele urechi, ceea ce este caracteristic pentru o asimetrie a audiției. În studiul nostru, în baza PEATC a fost posibil de constatat o diferență a audiției de la 5 db până la 30 db.

Întrucât cele mai stabile sunt undele I, III și V ale traseului PEATC, am studiat aceste componente pentru o analiză mai amplă a stării analizatorului auditiv. Rezultatele obținute ne relevă unele particularități ale PEATC la copiii din lotul de bază. Astfel, dacă în lotul de control traseul PEATC a avut o formă tipică, care a permis identificarea undelor I, III și V în toate cazurile fără dificultăți, atunci PEATC înregistrate la copiii din lotul de bază au fost determinate în majoritatea cazurilor de un traseu patologic, care nu avea toate componentele.

Analiza morfologiei traseului PEATC denotă că în grupurile de surditate, la stimulul de 90 db, în marea majoritate a cazurilor traseul PEATC a fost determinat de undele I și V, unda III fiind cea mai nestabilă, deoarece în toate grupurile de surditate această undă nu a fost posibil să fie identificată într-un număr mare de cazuri. Conform datelor publicate în literatura de specialitate, unda III a traseului PEATC este cea mai sensibilă în cazurile tensiunii intracraniene mărite, suferind schimbări de formă, din care cauză nu poate fi identificată. În studiile noastre, tensiunea intracraniană mărită a fost destul de răspândită printre copiii cu surditate – 50,60%, astfel o putem considera ca una din cauzele anomaliei unde III, care n-a permis detectarea acesteia în toate traseele PEATC.

În toate cazurile de surditate moderată, unda I a fost detectabilă, pe când în grupurile cu surditate severă și profundă ea a fost absentă în unele cazuri, deși nu atât de frecvent ca unda III. J. Helias, în studiile sale, consideră că lipsa unde I se poate datora schimbărilor hidrodinamicii cohleare, provocate de o creștere a presiunii intracraniene, ori de tulburarea metabolismului cohlear intervenit în urma hipoxiei. O altă explicație a lipsei unde I, formulată de A.

Dupon, este pierderea pronunțată a auzului cu predominare la frecvențele înalte. În cercetările noastre și-au găsit confirmarea ambele ipoteze, întrucât surditatea era în asociere cu diferite tulburări de la nivelul sistemului nervos central.

Un factor distinctiv pentru copiii din lotul de bază a fost nu numai lipsa undei I ori III, dar și traseul PEATC de o formă complet atipică, determinată de lipsa tuturor componentelor, ori de undele I, III și V șterse, nereproductibile. Din aceste motive, la 15,45% (34 urechi) din copiii din lotul de bază PEATC au fost considerate ca absente, față de 0,00% în lotul de control ($P < 0,05$).

Analiza comparativă a rezultatelor obținute relevă nu numai schimbări de formă ale traseului PAETC în lotul de bază, dar și o prelungire a latenței undelor I, III, V și a intervalului I-V față de lotul de control. Conform datelor din literatură, latența mărită a undelor I, III, V și a intervalului I-V poate fi legată de diverse tulburări la nivelul sistemului nervos central (hipertensiune intracraniană; o compresie ischemică; perturbări în trunchiul cerebral etc.). Rezultatele studiului nostru relevă o prelungire a latenței pentru undele I, III, V și intervalul I-V, cu mărirea pierderii de auz.

Cercetările noastre confirmă concluziile din literatură referitoare la influența leziunilor auditive și celor neurologice asupra morfologiei traseului PEATC și latenței componentelor, însă cele din urmă nu sunt o piedică în evaluarea funcției auditive în baza PEATC, după cum susțin unii autori.

Confruntarea datelor obținute la înregistrarea PEATC cu rezultatele testelor audiologice – înregistrarea produselor de distorsiune acustică, evaluarea reflexului stapedian și audiometria comportamentală – a confirmat utilitatea PEATC în confirmarea tuturor suspiciunilor la surditate.

Noi am studiat PEATC în dinamică la 43 de copii, dintre care 9 cu surditate moderată, 22 cu surditate severă și 12 cu surditate profundă. Examenul audiologic longitudinal l-am efectuat în toate cazurile după tratamentul neurologic. Analiza rezultatelor obținute relevă o ameliorare a pragului auditiv, determinat în baza PEATC (vezi tabelul).

Tabelul 1

Evaluarea în dinamică a pragului auditiv, determinat în baza PEATC

Grupurile cercetate	Valoarea inițială		Valoarea în dinamică		P
	M	m	M	m	
Surditate moderată	61,69	1,09	58,88	1,83	<0,01
Surditate severă	76,92	0,64	75,00	0,91	<0,05
Surditate profundă	97,69	0,96	97,50	1,02	-

Astfel, în grupurile cu surditate moderată și severă, evaluarea comparativă denotă o micșorare statistic semnificativă a pragului auditiv. În grupul copiilor cu surditate profundă, valoarea pragală n-a suferit practic schimbări. Diferența dintre valoarea inițială și cea finală ale pragului auditiv în grupul cu surditate moderată a fost de 6,25 db și 3,12 db pentru surditatea severă. Considerăm însă această ameliorare a pragului auditiv ca fiind o urmare nu a îmbunătățirii auzului la copil, ci a stării statusului neurologic. Numeroase studii au demonstrat că diverse tulburări ale sistemului nervos central sunt cauza ridicării pragului auditiv apreciat în baza PEATC. Cercetările noastre confirmă aceste concluzii, dar susținem în plus că o mărire a pragului auditiv constatată în baza PEATC, la un copil cu patologie la nivelul sistemului nervos central, nu exclude și o surditate. Rezultatele examinării longitudinale în studiul nostru au confirmat o surditate neurosenzorială la toți copiii examinați ce au avut diverse patologii perinatale ale sistemului nervos central.

După cum au arătat datele examenului inițial, morfologia traseului PEATC era determinată atât de leziunile auditive, cât și de cele neurologice (lipsa componentelor traseului PAETC; latența mărită a undelor I, III și V; traseul atipic etc.). Prin analiza comparativă a traseului PEATC am constatat că la examenul în dinamică identificarea undelor I și III a fost posibilă în mai multe cazuri, față de examenul inițial. Dacă în grupul cu surditate moderată unda III la examenul inițial a fost posibil de identificat numai în 25% din cazuri, atunci la examenul longitudinal în 50%, în grupul copiilor cu surditate severă – în 35,71% față de 16,67% la controlul inițial și 41,67% față de 16,67% în grupul copiilor cu surditate profundă.

La controlul longitudinal s-a observat o ameliorare în identificarea undelor, precum și a traseului PEATC în întregime, ceea ce a făcut posibilă înregistrarea PEATC în unele cazuri la care prima examinare n-a evidențiat prezența acestora. Astfel, dacă la examenul inițial în grupul cu surditate severă PEATC au fost absente în 22,73% din cazuri (10 urechi), atunci la examenul în dinamică lipsa lor s-a adeverit numai la 4,55% (2 urechi). În grupul cu surditate profundă, rezultatele sunt și mai impunătoare: din cele 75% cazuri (18 urechi) la care prima examinare n-a înregistrat PEATC, la controlul repetat s-a confirmat absența în 8,33% cazuri (2 urechi). Este de remarcat că absența PEATC la examenul repetat era determinată de o curbă plană, ceea ce este caracteristic pentru o surditate destul de importantă, spre deosebire de un traseu complet atipic la examinarea inițială. Aceste rezultate confirmă sensibilitatea PEATC față de tulburările la nivelul sistemului nervos central, remarcată și în sursele de literatură.

Rezultatele evaluării comparative a latenței undelor I, III, V și a intervalului I-V ale PEATC la examenul longitudinal cu cele inițiale nu reflectă schimbări semnificative. Traseul PEATC, în majoritatea cazurilor și la controlul în dinamică, era determinat de componente cu valori mărite ale latenței.

Așadar, rezultatele obținute la examenul longitudinal, PEATC la copiii cu surditate neurosenzorială și patologie perinatală a sistemului nervos central, confirmă importanța acestei metode în diagnosticul surdității la această categorie de copii, fiind o metodă de referință în examenul audiologic.

Confruntarea datelor obținute la înregistrarea PEATC cu rezultatele testelor audiolgice PDA; reflexul stapedian și audiometria comportamentală au confirmat utilitatea PEATC în confirmarea tuturor suspiciunilor de surditate.

Conform datelor noastre, sensibilitatea metodei de înregistrare a PEATC constituie 100%, cu specificitatea de 97,3%.

Concluzii

1. Potențialele evocate auditiv, fiind o metodă obiectivă, fiabilă, va fi folosită în diagnosticul surdității neurosenzoriale la copiii cu diverse patologii asociate, ca metodă de referință în examenul audiologic complex.

2. Diverse tulburări neurologice pot fi cauza unei ridicări a valorii pragului auditiv determinat în baza PEATC și a schimbărilor din traseul morfologic, din care motive examenul de control este necesar la această categorie de copii.

Bibliografie

1. Ababii I., A. Chiaburu., S. Diacova., E. Pruneanu. *Le diagnostic de la surdit  chez les nourrisson et les jeune enfant*. In: VII Congres Francophonie d'ORL, Roumanie, 1999, p. 20.
2. Ababii I., M. Maniuc., A. Chiaburu. *The early diagnosis and verbal rehabilitation in children with sensoroneural hearing loss*. The National Conference. Sovata, Romania, 2009.
3. Academie Nationale de Medecine. *Depistage de la surdite dans la periode neonatale precoce*. In: Bull. Acad. Natle. Med., 2008, nr. 192, p. 1233-1236.
4. Bonfils P. *Dépistage de la surdité du j ne enfant*. In: Ann. Oto-Laryng., Paris, nr. 110, 1993, p. 3-9.
5. A. Chiaburu. *Screeningul surdit tii la nou-n scu i. Recomandare metodic *. Chi in u, 2012, 17 p.
6. Roussey M. *Les principes et l'organisation du depistage neonatal en France*. In: Arch. Pediatr., 2008., nr. 15, p. 734-737.
7. Yoshinaga-Itano C. *Levels of evidence: universal newborn hearing screening (UNHS) and early hearing detection and intervention systems (EHD)*. In: J. Commun. Disord., 2004, nr. 37, p. 451-465.

Doina Chiosa-Chiaburu,
doctorand  ORL,
tel. 068888890

CZU: 616-006.04:615.277.3+602

TEHNOLOGII INOVATOARE, SUBSTAN E ACTIVE  I PREPARATE UTILIZATE

 N TERAPIA PATOLOGIIILOR CANCEROASE

Alexandru ZNAGOVAN, Iulianna LUPA CO,

Laboratorul de gastroenterologie,
IP Universitatea de Stat de Medicin   i Farmacie
Nicolae Testemi anu

Summary

Innovative technologies, active substances and preparations used in cancer diseases therapy

The article presents theoretical and practical concepts of the most innovative methods of research, development and production of biologically active substances, medicines used in treatment of oncological pathologies. Molecular engineering, nanotechnology, computer modeling, biochemical transformation of substances, etc., present some of the most commonly used methods for obtaining new biologically active substances and drugs that are so necessary in fight against one of the most serious and the complex conditions and pathologies of the 21st century.

Keywords: innovative technologies, medical biotechnologies, gene engineering, sequencing, nanotechnologies, oncological diseases, pharmaceutical companies.

Резюме

Иновационные технологии, активные субстанции и препараты, используемые в терапии раковых заболеваний

В статье представлены теоретические и практические понятия самых инновационных методов исследования, разработки и производства биологически активных веществ, лекарственных препаратов, используемых в лечении онкологических патологий. Молекулярная инженерия, нанотехнологии, компьютерное моделирование, биохимические трансформации веществ и др. являются лишь некоторыми из наиболее часто используемых методов для получения новых биологически активных веществ и лекарственных препаратов, которые так необходимы в борьбе с одними из наиболее серьезными и сложными состояниями и патологиями XXI века.

Ключевые слова: инновационные технологии, медицинские биотехнологии, генная инженерия, секвенирование, нанотехнология, онкологические заболевания, фармацевтические компании

Studiul literaturii denotă că omenirea consideră  tiin ele biotehnologice, pe bună dreptate, prioritare în era tehnologiilor avansate. Secven ierea genomilor  i validarea unor noi  inte pentru acțiunea substanțelor medicamentoase sunt direc ii de perspectivă ale  tiin elor moderne despre medicamente. Având în vedere descoperirea oportunităților principial noi pentru secven iere, se va pune şi problema certificării genetice a populației, atunci

când toată lumea va primi pașaportul său genetic cu care își va rezolva, mult mai eficient, problemele de sănătate.

Cea mai remarcabilă realizare a secolului XX a fost izolarea celulelor stem, devenită posibilă datorită dezvoltării, în primul rând, a embriologiei și citologiei. Această realizare a impus abordarea dintr-un alt punct de vedere a căilor și modurilor de creare a țesuturilor și organelor artificiale, obținerea unor noi substanțe active, specifice organelor-țintă [12, 13].

În etapa actuală de dezvoltare a biotehnologiei, un accent deosebit se pune și pe *biotehnologia medicală* prin crearea unor noi metode și procese. Acestea țin preponderent de modificarea microorganismelor, a celulelor vegetale și animale ca sursă de noi substanțe, inclusiv prin cultivarea lor separată; inginerie moleculară, nanotehnologii, modelare computerizată, transformare biocatalitică a substanțelor etc. Astfel, spre exemplu, s-a ajuns la ideea elaborării unor noi preparate medicamentoase având ca „temelie” compuși naturali derivați din microorganisme marine, modalitate devenită prioritară într-un timp scurt, în special datorită biotehnologiei. Microorganismele marine din colecția TIBOH, ca sursă de obținere a compușilor biologic activi, includ circa 800 de tulpini de bacterii, actinomicete și fungi, tulpini care pot fi ușor cultivate, ceea ce este important pentru rezolvarea unor probleme legate de menținerea echilibrului biologic [7, 9].

În procesul de producere a preparatelor medicamentoase prin metode biotehnologice pot fi identificate două căi experimentale distincte: *prima* – compuși noi obținuți prin metode biotehnologice; *a doua* – noi ținte identificate în procesul de investigare a genomilor, căi ce permit selectarea moleculelor cu noi proprietăți biologice și fiziologice, ca surse de substanțe active, de noi medicamente [17, 18].

Să revenim, mai întâi de toate, la ramura medicală a biotehnologiei. Analizând diferitele clase de compuși utilizați mai dedemult în practica medicală și obținuți prin metode biotehnologice, în primul rând trebuie menționate antibioticele – cea mai mare clasă de substanțe active farmaceutice, sintetizate de celulele microbiene. Din aceeași clasă fac parte și unele substanțe active cu efect antifungic, citostatic, unii alcaloizi. În general, producerea antibioticelor se estimează la mii de tone. Penicilinele au fost identificate în procesul de cultivare a fungilor din specia *Penicillium*. În anul 1945, dintr-o mostră de apă de mare a fost izolată *Cephalosporinum acremonium*, care sintetizează câteva antibiotice, unul dintre care – *cefalosporina C* – s-a dovedit a fi deosebit de eficient în lupta cu bacteriile gram pozitive rezistente la penicilină.

Din cele câteva mii de antibiotice descoperite cândva, cea mai mare parte revine actinomicetelor.

Dintre ele, cel mai des se întrebuințează specia *Streptomyces*; numai subspecia *Streptomyces griseus* sintetizează peste 50 de antibiotice. Începând încă cu mijlocul anilor '60, cercetătorii și-au axat studiile nu atât pe sinteza noilor antibiotice, cât pe modificarea structurii celor deja existente, atunci când s-a observat și creșterea numărului de cazuri de rezistență a florei patogene la cele mai pe larg utilizate antibiotice. Tot atunci se pune accentul și pe sporirea eficienței antibioticelor, pe găsirea modalităților de evitare a inactivării de către enzimele bacteriilor rezistente, în general, pe îmbunătățirea proprietăților lor farmacologice [8, 19].

Antibioticele, ca substanțe active, rezultă din interacțiunea produselor a 10-30 gene, prea multe ca să permită depistarea unor mutații spontane separate, capabile să sporească randamentul producerii antibioticului de la câteva mg/per litru în coloniile native până la 20,0 g/per litru. Astfel de tulpini foarte productive de *Penicillium chrysogenum* și/sau *Streptomyces auerofaciens* (producători de penicilină sau tetraciclină) au fost obținute ca urmare a etapelor succesive de mutagenезă și selecție. Anumiți mutanți, numiți *idiotrofi*, sunt capabili să sintetizeze doar jumătate din molecula unui antibiotic, iar mediul trebuie să fie completat de cealaltă jumătate. Anume această cale și formă de biosinteză mutantă a generat descoperirea unor noi antibiotice [20].

Numărul de substanțe active de origine microbiană cu efect antitumoral este destul de limitat. *Bleomicina*, izolată din culturile *Streptomyces verticillii*, este o glicopeptidă care acționează prin ruperea ADN-ului celulelor tumorale și perturbarea replicării ADN-lui și ARN-lui. Altă grupă de substanțe active cu efect antineoplazic este obținut prin combinarea grupării aminoglicozidice cu molecula de antracilină. Dezavantajul ambilor compuși este pericolul potențial sporit pentru inimă.

Antibioticele sunt utilizate pe larg și de către fungi și actinomicete în competiția lor pentru existență în habitatul natural, iar omul a utilizat acești compuși în terapia bolilor infecțioase și oncologice. În timp, aceasta a servit drept un impuls pentru transformările evolutive ale mediului microbian, dar din nou au început să apară tulpini stabile de bacterii și iarăși a apărut problema creării unor noi generații, mai eficiente, de antibiotice [11].

În prezent, standardele medicale de tratament al patologiilor infecțioase și chirurgicale includ în mod obligatoriu antibiotice. Posedând avantaje incontestabile, totuși antibioticele exercită și o influență vădit negativă asupra întregului organism: perturbază microflora tractului gastrointestinal, sunt posibile complicații în funcționarea rinichilor și a ficatului, suprimă activitatea sistemului imunitar etc.

Din acest motiv, schemele moderne de tratament sunt complexe și vizează, tot mai des, susținerea capacității umane de adaptare.

O altă direcție nouă în medicină este utilizarea preparatelor medicamentoase enzimatic de tip "container", fabricarea cărora a făcut posibilă apariția și perfecționarea metodelor de imobilizare a substanțelor. Aceste preparate reprezintă microsfele cu o membrană mai mult sau mai puțin rezistentă și permeabilă, iar destinația lor este diferită. Primul tip de "celule artificiale" sunt *microcapsulele*. Enzima este situată în interiorul membranei, nu contactează cu lichidele și țesuturile organismului, nu este scindată de proteaze, nu se inhibează și nu provoacă răspuns imun. Principalul avantaj al microcapsulelor este că ele pot fi implantate în locul, de exemplu, din imediata vecinătate a tumorii și având un conținut terapeutic corespunzător, vor scinda metaboliții participanți activ la creșterea țesutului tumoral, astfel țesutul nu va mai progresa [14, 15].

În alt caz, capsulele pot conține și porțiuni microscopice de țesut, cum se propune în terapia diabetului zaharat, când implantarea principiului medicamentos în capsule ar scuti pacienții de injecția zilnică a insulinei.

În alt caz, microcapsulele ar putea fi introduse direct în circuitul sangvin, dar trebuie ținut cont de faptul că ele pot comata venele, prin urmare pot cauza formarea trombilor. Totuși, eficiența microcapsulelor utilizate în coloanele pentru dializă, în aparatul "rinichi artificial" este incontestabilă, diminuându-se atât volumul de lucru al aparatelor, cât și numărul soluțiilor necesare, foarte scumpe.

În alte cazuri se utilizează compuși macromoleculari solubili în anumite condiții, păstrându-și rezistența înaltă a membranelor în alte condiții. Astfel se comportă acetilftalilceluloza, microcapsulele din care sunt intacte în sucul gastric, dar cedând ușor conținutul în sucurile intestinale. Cel mai intens studiate microcapsule în prezent sunt cele ale căror pereți constau din membrane eritrocitare. Se obțin din eritrocite, prin eliminarea conținutului lor și umplerea "umbrelor" cu o enzimă activă. Astfel, s-au înregistrat progrese în tratamentul cu preparatele asparaginazei aflate în membranele eritrocitare a tumorilor dependente de asparagină.

Pot fi utilizate și membranele altor celule, astfel sunt descrise substanțe medicamentoase „învelite” în membranele macrofagilor, care tind să se acumuleze anume în focarele inflamațiilor. Macrofagii în general pot transporta substanțe medicamentoase atât micro-, cât și macromoleculare. Un avantaj semnificativ al „umbrelor” celulare, în calitate de „transportori” de substanțe active, este compatibilitatea absolută cu organismul pacientului, „transportorul” fiind

obținut din celulele izolate ale sângelui pacientului și restituite tot lui, dar cu un nou conținut [5, 16].

O altă clasă importantă de substanțe active pentru tratamente sunt enzimele modificate genetic, ce corespund întocmai enzimelor umane. Ele au un șir de avantaje, în comparație cu enzimele obținute din materii prime naturale: antigenicitate scăzută, selectivitate sporită a acțiunii farmacologice, absența agenților infecțioși contaminanți. Tehnicile de inginerie genetică facilitează creșterea producției industriale de enzime, utilizate din ce în ce mai des în industria farmaceutică ca biocatalizatori.

Tehnologii biocatalitice. Modificările dirijate cu ajutorul unor tehnici de inginerie genetică deschid noi posibilități de transformare a structurii enzimelor astfel încât să se obțină enzime cu proprietăți calitativ noi. În prezent, de un interes sporit în lume se bucură posibilitatea tranziției de la grupa penicilinelor la grupa cefalosporinelor prin intermediul enzimei modificate genetic *expandaza*, prin care este unificat segmentul biotehnologic de obținere a antibioticelor. Astfel, cu ajutorul unor procese biocatalitice, combinate cu procesele chimice, poate fi obținută o nouă clasă de antibiotice pentru combaterea infecțiilor.

Abordările biocatalitice deschid un câmp larg și pentru realizarea unor noi procese biotehnologice farmaceutice. Utilizarea enzimelor genetic modificate face posibilă obținerea izomerilor optici activi ai compușilor, care constituie mai mult de 70% din totalul medicamentelor. Totodată, perioada de răscumpărare a proceselor biocatalitice este mult mai scurtă decât a sintezei chimice, de rând cu un consum redus de energie și investiții [9, 11].

Companii farmaceutice inovative. Conform estimărilor Companiilor de audit *Deloitte* și *Thomson Reuters (Measuring the return from pharmaceutical innovation)*, în domeniul R&D (cercetare și dezvoltare) se observă tendința de creștere a numărului de substanțe active, preparate inovaționale elaborate de renumitele companii farmaceutice. Pe parcursul mai multor ani, ele au investit sume mari în domeniul R&D, în top, după suma investițiilor, fiind Companiile: *Genentech* (filiala *Roche*), *Novartis*, *Merck&Co*, *Pfizer*, *Johnson & Johnson*, *Sanofi* ș.a. [4, 5].

Companiile producătoare de medicamente care au elaborat cele mai multe preparate inovative (și anticanceroase) au obținut și dreptul de a le comercializa, spre exemplu:

1) Compania *Pfizer*, SUA, a elaborat *Inlyta*® (Axitinib), comprimate 5 mg, medicament care oprește creșterea celulelor canceroase, utilizat mai ales, pentru tratarea cancerelor renale; *Bosulif*® (Bosutinib), comprimate 100 mg, 500 mg, indicate în tratamentul leucemiei mieloide cronice cu cromozom Philadelphia pozitiv (LMC Ph+).

2) Compania *Genentech*, SUA, a creat *Erivedge*[®] (Vismodegib), capsule, indicate în tratamentul cancerului bazal cu celule metastatice sau al cancerului bazocelular avansat la nivel local; *Perjeta*[®] (Pertuzumab), soluție perfuzabilă, indicată în tratamentul cancerului de sân metastatic HER2-pozitiv.

3) Compania *Sanofi-Aventis Groupe*, Franța, a elaborat *Zaltrap*[®], concentrat pentru soluție perfuzabilă, conține 25 mg/ml aflibercept*, indicat la adulți cu cancer colorectal metastatic (CCRM); *Aubagio*[®] (teriflunomide), comprimate 14 mg, utilizate în tratamentul formelor recurente de scleroză multiplă (MS), medicament eliberat în bază de prescripție medicală, ș.a.

Cele mai inovative companii farmaceutice și biotehnologice, după părerea investitorilor (acționarilor), sunt 8 companii selectate și menționate de revista *Forbes*: *Alexion Pharmaceuticals*, *Regeneron Pharmaceuticals*, *Grifols*, *CLS*, *Perrigo*, *Valeant Pharmaceuticals Intl*, *Novo Nordisk* și *Mylan*.

Și instituția americană de prestigiu Cleveland Clinic din Ohio a lansat un top al inovațiilor din medicina contemporană. Clasamentul a fost alcătuit pe baza a peste 200 de nominalizări la premii și invenții medicale aparținând unui număr de 100 de medici și cercetători. Iată câteva dintre performanțele medicale cu referire la tema abordată [1, 2, 3, 6, 10]:

1. Utilizarea *microbiomului* în prevenirea, diagnosticarea și tratarea bolilor;
2. *Imunoterapia* contra leucemiei și limfoamelor;
3. *Biopsia lichidă* pentru a găsi ADN-ul circulant al tumorilor;
4. Depistarea cancerului de col uterin printr-un *autotest HPV*,
5. Primul vaccin terapeutic aprobat de FDA împotriva cancerului de prostată – *Provenge*.

Concluzii

Studiul efectuat denotă că promovarea inovațiilor a devenit una prioritară în medicină și pentru foarte multe companii farmaceutice și biofarmaceutice. Căile principale de dezvoltare rapidă a companiilor din domeniul inovațiilor se referă îndeosebi la: competițiile în elaborarea unor noi preparate și realizarea unor tranzacții de absorbție și fuziune,

care largesc substanțial sortimentul portofoliului de preparate noi și largesc aria prezenței pe unele piețe de mare perspectivă. În final, inovațiile din domeniul producerii medicamentelor reprezintă unica cheie a succesului, de altfel, ca și în cel de a fi lider.

Bibliografie

1. <https://semneletimpului.ro/.../cele-mai-spectaculoase-inovatii-recente-din-domeniul-medicinei/>
2. <http://www.ziaruldesanatate.ro/articole/sanatate/top-10-inovatii-medice-asteptate-in-2017/>
3. newsroom.clevelandclinic.org/2016/10/26/cleveland-clinic-unveils-top-10-medical-innovations-likely-game-changers/
4. draxe.com/medical-innovations/
5. www.descopera.ro/stiinta/7977645-medicina-cele-mai-importante-inovatii-in-2011;
6. <http://www.ghidcabinet.ro/2011/02/top-10-cele-mai-importante-inovatii-in-medicina/>
7. innoros.ru/news/tags/innovatsii-...
8. medpunkt.org/innovaciimedicine.html
9. newmedic.ru
10. zdrav.expert/index.php/
11. www.istoria.md/articol/25/Descoperirile_din_medicina
12. <http://ro.wikipedia.org/wiki/Medicin%C4%83>
13. http://www.sfatulmedicului.ro/Stiri_medicale/_British_Medical_Journal_te_invita_sa_o_alegi_156.html
14. <http://www.cugetliber.ro/1206050400/articol/16262/descoperirile-anului-2007-in-medicina/>
15. <http://sorin302.blogspot.com/2008/11/retrospectiva-nobel-marile-descoperiri.html>
16. <http://blackthumbnail.wordpress.com/2009/03/10/premii-nobel-pentru-medicina-1901-2008/>
17. https://www.umftgm.ro/.../M2/.../indrumator_lp_farma_mg_.pdf
18. www.cesec.ro/pdf/_2010.pdf
19. www.veterinarypharmacon.com/docs/1594-2015_VD2_Art.2_ro..pdf

Alexandru Znagovan,

dr. șt. f., conferențiar universitar,
cercetător științific,
Laboratorul de gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 079746512,
e-mail: a.znagovan@usmf.md

CZU: 616.4(092)(478)

PANTEONUL ONOAREI:

ÎN MEMORIAM ZINAIDA ANESTIADI (1938-2017)

Iulianna LUPAȘCO, Daniella LUPAȘCO,

Laboratorul de gastroenterologie,

USMF Nicolae Testemițanu



Zinaida Anestiadi – doctor habilitat în științe medicale, profesor univesitar al USMF Nicolae Testemițanu, Om Emerit al Republicii Moldova, deținătoare a

Medaliei de Stat Nicolae Testemițanu, a Medaliei Dimitrie Cantemir, Cavaler al Ordinului Gloria Muncii, membru al Academiei de Științe din New York – a plecat din viață: pe cer s-a aprins o nouă stea.

În satul Sărătenii Vechi, raionul Telenești, pe data de 1 septembrie 1938 s-a născut o fetiță care a fost numită Zinaida. În 1952 a absolvit cu mențiune școala de 7 ani din Strătenii Vechi, în 1955 – școala medie din Orhei. Fiind o studentă deosebită, cu o gândire logică și orientare spre specialitatea clinică, în 1961 a absolvit cu mențiune Facultatea Medicină a Institutului de Stat de Medicină din orașul Chișinău.

În 1956 s-a căsătorit cu doctorul în medicină Vasile Anestiadi. Frumoasa doamnă de la Sărătenii Vechi, cu 10 ani mai tânără decât soțul, l-a cucerit pe conferențiarul Vasile Anestiadi încă din tinerețe. Reîntâlnind-o la Facultatea Medicină, el și-a adus aminte de acea fetiță din copilărie cu care se juca în ogradă, fiind prieteni buni cu părinții ei. Flacăra dragostei s-a aprins când Zinaida era studentă la anul II și Vasile Anestiadi a cerut-o în căsătorie. Această pereche deosebită a trăit împreună mai mult de jumătate de secol [2].

După ce a absolvit studiile superioare, Zinaida Anestiadi a urmat specializarea în domeniul endocrinologiei la Harkov, Moscova, Leningrad și Kiev. După finalizarea studiilor, din 1961 și-a început activitatea clinică în Spitalul Clinic Republican în calitate de medic-endocrinolog, unde a reușit să se manifeste nu numai ca un specialist capabil, ci și ca un bun organizator. În anul 1964, conform ordinului Ministerului Sănătății, a fost înființată secția de endocrinologie cu 45 de paturi și Zinaida Anestiadi a devenit șef al secției grație capacităților ei deosebite,

fiind practic fondatorul secției, activând în această funcție până în 1977 [3].

În anul 1965, secția de endocrinologie s-a lărgit cu 15 paturi, inclusiv 10 paturi pentru tratament cu iod radioactiv. Totodată, în acest an a fost creată Societatea Medicilor-Endocrinologi din Republica Moldova, primul ei președinte fiind conferențiarul Coșciug, cu care Zinaida Anestiadi a colaborat fructuos până în anul 1974, când a preluat postul de președinte.

În anii 1966–1969, Z. Anestiadi a fost doctorandă la Catedra Fiziologie a Omului și a Animalelor din cadrul Universității de Stat din Moldova. Concomitent cu activitatea sa științifică și-a prelungit munca de zi cu zi în clinică. Anume în acea perioadă și-a luat startul serviciul endocrinologic din republică, atunci când această femeie fragilă, împreună cu colaboratorii (V. Dumbrava etc.), au aplicat primele metode de diagnostic în domeniul endocrinologiei, au cercetat metode de diagnostic și tratament cu iod radioactiv, performante pe atunci. În anul 1969, Zinaida Anestiadi a susținut prima teză de doctor în științe medicale cu tema *Динамика СБИ и БЭИ крови при лечении больных диффузным токсическим зобом I¹³¹ на фоне «поддерживающих доз мерказолила»*.



Lucrul de zi cu zi al Zinaidei Anestiadi dedicat pacienților nu s-a redus doar la clinică și știință, ea a fost pilonul actelor normative în domeniul endocrinologiei pe teritoriul Moldovei. În anul 1974 l-a înlocuit pe Gr. Silchis în postul de endocrinolog principal al Ministerului Sănătății, își îndeplinea funcția cu mare responsabilitate, lucrând cu un volum enorm de acte, uitând de somn și zile de odihnă.

În 1977, Spitalul Clinic Republican a trecut în edificiu nou, iar secția de endocrinologie a fost extinsă până la 85 de paturi, cu subsecție separată de radiologie cu 7 paturi.



Pasul următor a fost crearea Catedrei *Endocrinologie* în anul 1978 sub conducerea doctorului în științe medicale Zinaida Anestiadi. Primii colaboratori ai catedrei au fost: N. Migali, V. Rusnak, L. Alexeev, toți fiind doctoranzi ai Institutului de Endocrinologie din Moscova, fosta URSS [1]. Lucrul efectuat la catedră a crescut în volum (se adaugă activitatea didactică și organizatorică), douăzeci și patru de ore în zi erau insuficiente.

Profesorul Z. Anestiadi a condus Catedra *Endocrinologie* până în anul 2009, când a fost creată clinica de endocrinologie, în fruntea căreia a fost numită Zinaida Anestiadi, iar șef al catedrei a devenit doctorul în științe medicale, conferențiarul universitar Lorina Vudu.

Zinaida Anestiadi s-a manifestat ca o persoană puternică, cu un caracter neobișnuit, care îi permitea să comunice cu înțelepciune cu multe personalități. Ea întreținea contactele vechi din perioada formării sale ca specialist-endocrinolog și a prelungit cercetările științifice sub conducerea endocrinologului-diabetologului principal al Ucrainei, academicianului Academiei Naționale și al Academiei Naționale de Științe Medicale din Ucraina; academicianului Academiei de Științe Medicale a URSS, Omului Emerit în știință și tehnologie din Ucraina, laureat al Premiului de Stat al URSS; academicianului Academiei de Științe din Rusia, doctorului în științe medicale, profesorului A.S. Efimov. Această colaborare fructuoasă a dus la dezvoltarea unei baze științifice pentru studierea patogenezei și direcțiilor noi în diagnosticul și tratamentul diabetului zaharat. O atenție deosebită a fost acordată studierii mecanismelor de dezvoltare a complicațiilor diabetice.

În anul 1981, Zinaida Anestiadi a susținut la Kiev teza de doctor habilitat cu tema *Роль возрастного фактора в распространении сахарного диабета и его влияние на регресс патологического процесса*. Este de menționat că a fost printre primii reprezentanți din Moldova care au susținut cu brio teza în cadrul Centrului Specializat de Endocrinolo-

gie din Ucraina. Aceste studii științifice au abordat o viziune nouă în înțelegerea diabetului zaharat și au stabilit criterii de tratament bazate pe stadiile inițiale, în diferite perioade de vârstă, și criterii de apreciere a remisiunilor, concepții care până în ziua de azi rămân reale în combaterea diabetului zaharat.

În 1984, doctorul habilitat în științe medicale Zinaida Anestiadi a devenit profesor universitar. Universitatea de Medicină a apreciat capacitățile ei excelente și i-a încredințat un volum mai mare de muncă, pe care a reușit să-l efectueze. Z. Anestiadi s-a afirmat drept un bun profesionist în medicina internă, conducând Catedra *Medicină Internă și Endocrinologie* în anii 1988-1993 a Facultății *Pediatrie*. Printre rezultatele științifice fundamentale, o apreciere înaltă au obținut: demonstrarea efectului maximal al radioterapiei în prevenirea complicațiilor – criza tireotoxică și hipotiroidia, care poate fi obținut prin atingerea prealabilă a eutiroidiei cu preparate anti-tiroidiene și prin utilizarea concomitentă a dozelor "mici" de mercazolil cu I^{131} ; stabilirea particularităților de diagnostic și de tratament în stadiile diabetului zaharat în funcție de vârstă, a modificărilor secreției de insulină; caracterul acțiunii factorilor antiinsulinici de origine hormonală și lipidică și sensibilității către insulină; elucidarea mecanismelor scăderii toleranței la glucoză odată cu vârsta, ca urmare a modificării reglării proceselor metabolice, scăderii efectului metabolic al insulinei, dezvoltării hiperinsulinismului compensator, epuizării funcției b-celulelor; elaborarea algoritmului de tratament al formelor inițiale ale diabetului [5].

Câte lucruri poate realiza o personalitate! De exemplu: elaborarea Programului Național de combatere a diabetului zaharat în Republica Moldova *MoldDiab*, aprobat de guvern pentru anii 1998-2001, 2001-2006 și 2006-2010, și Programului Național de eradicare a maladiilor iododeficitare ale glandei tiroide în Republica Moldova, aprobat de guvern pentru anii 2001-2005, 2006-2010. Pe parcursul activității sale la Ministerul Sănătății, au fost elaborate următoarele protocoale clinice naționale în anul 2008: *Hipotiroidia. Protocol clinic național, PCN-34*; *Tireotoxicoza. Protocol clinic național, PCN-15*; *Diabetul zaharat necomplicat. Protocol clinic național, PCN-33*.

În 1992, profesorul Z. Anestiadi a devenit membru al prezidiului Societății Endocrinologilor din Rusia; în 1993 – președinte al Consiliului Științific Specializat *Medicină Internă* al USMF *Nicolae Testemițanu*. Pe parcursul activității sale în această funcție, a ajutat mai multe persoane să se realizeze în știință, obținând grade de doctor în științe medicale sau doctor habilitat de științe medicale.

În anul 1994, Zinaida Anestiadi a devenit membru al Academiei de Științe Medicale din New York, SUA.

Viața unui medic este plină de idei bazate pe practică, astfel Z. Anestiadi a publicat peste 200 de lucrări științifice în domeniul de studiu, a înaripat și a inspirat cu geniul său viitorii savanți. Sub conducerea sa au fost susținute mai multe teze de doctor și de doctor habilitat în științe medicale: *Диагностическое и прогностическое значение исследования обмена серотонина у больных различными формами сахарного диабета*, anul 1982, teza de doctor în științe medicale a lui Alexei Sofroni; *Interrelațiile diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale*, anul 1993, teza de doctor în științe medicale a lui Vasile Fedas; *Большие и множественные дуоденальные язвы*, anul 1993, teza de doctor în medicină a lui Alexandru Babin; *Reabilitarea bolnavilor cu gușă difuză toxică după radioiodoterapie*, anul 1994, teză de doctor în științe medicale a lui Gheorghe Caradja; *Particularitățile clinice și hormonal-imunologice în evoluția și tratamentul bolii ulceroase a stomacului și duodenului la femei*, anul 1996, teza de doctor în științe medicale a Mariei Rusu, sub conducerea comună cu profesorul universitar Constantin Babiuc; *Tiroidita autoimună primar depistată (aspecte clinice, hormonale, imune și opțiuni terapeutice)*, anul 1997, teza de doctor în științe medicale a Lorinei Vudu; *Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică*, anul 2000, teza de doctor în științe medicale a Iulianei Lupașco; *Psoriazis la copii: studiu clinic, imunologic, hormonal, tratamentul*, anul 2000, teza de doctor în științe medicale a lui Vladislav Gogu, sub conducerea comună cu profesorul universitar Gheorghe Mușet; *Particularitățile clinico-imunologice și hormonale ale artritei reumatoide în perioada de debut*, anul 2002, teza de doctor în științe medicale a Svetlanei Agachi, sub conducerea comună cu profesorul universitar Liliana Groppa; *Tratamentul chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide, asociate cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian*, anul 2006, teza de doctor în medicină a lui Oleg Dubinin; *Particularitățile clinice, hormonal-metabolice și opțiuni de tratament al diabetului zaharat primar depistat la maturi cu vârsta de 30–45 ani*, anul 2008, teza de doctor în științe medicale a Zinaidei Alexa; *Aspecte clinico-patogenetice și opțiuni de tratament al tireotoxicozei la pacienții cu gușă toxică difuză primar depistată*, anul 2010, teza de doctor în științe medicale a lui Dumitru Harea [6].

În toată perioada activității sale, Z. Anestiadi a împărtășit din cunoștințele-i profunde și din vasta-i experiență discipolilor săi, reușind astfel să creeze

o școală națională de endocrinologie, în care se pregădesc medici și savanți talentați, ce ne duc faima peste hotarele țării.

Fiind într-o stare de sănătate precară, Zinaida Anestiadi a prelungit totuși activitatea științifică în calitate de consultant științific al tezei de doctor habilitat a discipolei sale Iulianna Lupașco cu tema *Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament)*, care a fost susținută în iunie 2017 și a devenit ultima teză sub conducerea talentului și energiei marelui savant.

Pe parcursul activității sale științifice, Z. Anestiadi a devenit consultant științific, participând în cercetări științifice la intersecție cu diferite domenii ale medicinei interne:

- **cu gastroenterologia:** *Bolile cronice difuze ale ficatului și diabetul zaharat (explorări clinice, de laborator și instrumentale)*, teza de doctor habilitat în științe medicale, anul 1993, Vlada-Tatiana Dumbrava (în calitate de consultant științific); *Hepatita cronică C și funcția glandei tiroide*, anul 2004, Mukhtar Abdul-elah Saeid Al-Shargabi, conducător – profesorul universitar Vlada-Tatiana Dumbrava;

- **cu oftalmologia:** *Diagnosticul și tratamentul patologiei oculare la copiii cu diabet zaharat*, anul 2005, Corina Magdei, conducător – profesorul universitar Valeriu Cușnir;

- **cu obstetrica și ginecologia (la femei gravide):** *Screeningul, profilaxia și tratamentul hipotiroidismului în sarcină*, anul 2007, Vera Dorogoi, conducător – profesorul cercetător Ludmila Ețco;

- **cu cardiologia și reumatologia:** *Artrita reumatoidă la bărbați: aspecte clinico-evolutive și para-clinice*, anul 2007, Laura Vremiș, conducător – profesorul universitar Liliana Groppa; *Prognosticul pacienților cu sindrom coronarian acut fără supradenivelarea segmentului ST, asociat cu diabetul zaharat tip 2 la supraviețuirea de durată*, anul 2008, Veronica Țurcanu, conducător – profesorul universitar Aurel Grosu; *Aspectele clinice și particularitățile evoluției fibrilației atriale în hiperfuncția glandei tiroide*, anul 2009, Cristina Gratii, conducător – profesorul universitar Aurel Grosu; *Particularitățile afectării aparatului locomotor la pacienții cu diabet zaharat tip 2*, anul 2011, Lia Chișlari, conducător științific – profesorul universitar Liliana Groppa; *Infarctul miocardic acut și tulburările glicemice: aspecte clinico-hemodinamice, evolutive, prognostice și fiziopatologice*, anul 2014, teza de doctor habilitat în medicină a Liliei David, consultant științific – profesorul universitar Aurel Grosu;

- **cu pulmonologia:** Particularitățile clinico-evolutive ale pneumoniilor la bolnavii cu diabet zaharat, anul 2008, Cornelia Talmaci, conducător – profesorul universitar Sergiu Matcovschi;

- **cu nefrologia:** Particularitățile de diagnostic și tratament al pielonefritei acute la pacienții cu diabet zaharat, anul 2012, teza de doctor în medicină a lui Eduard Pleșca, conducător – profesorul universitar Adrian Tănase.

Astăzi nu există vreun specialist, în Alma Mater sau în alte instituții medicale, care nu ar cunoaște această personalitate. Conform datelor CNAA din Republica Moldova, legături științifice din anul 2004 au avut: doctorul habilitat, profesorul universitar de la USMF Vlada-Tatiana Dumbrava (12 teze); doctorul habilitat, profesorul universitar de la IMSPIC Aurel Grosu (5 teze); doctorul habilitat, profesorul universitar de la USMF Ion Țibîrnă (10 teze); doctorul habilitat, profesorul universitar de la USMF Sergiu Matcovschi (8 teze); doctorul, profesorul universitar de la USMF Constantin Babiuc (17 teze); doctorul habilitat, profesorul universitar de la USMF Valeriu Revenco (6 teze); doctorul habilitat, profesorul universitar de la USMF Liliana Groppa (4 teze); doctorul habilitat, profesorul universitar de la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc Victor Botnaru (9 teze); doctorul habilitat, profesorul cercetător de la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc Constantin lavorschi (7 teze); doctorul habilitat, profesorul cercetător Alexandru Carauș (5 teze); doctorul habilitat, profesorul universitar de la USMF Ion Butorov (8 teze); doctorul habilitat, conferențiarul universitar Liviu Grib (3 teze); doctorul habilitat, profesorul cercetător de la IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc Serghei Ghindă (3 teze); doctorul habilitat, profesorul cercetător de la aceeași instituție Dumitru Sain (5 teze); doctorul habilitat, profesorul universitar de la USMF Valeriu Istrati (3 teze) [4].

În ultimii 39 de ani de activitate didactică a Zinaidei Anestiadi au fost în premieră elaborate curriculumul specialității de endocrinologie, indicațiile metodice pentru lecții practice în domeniu, cursurile pentru pregătirea studenților Facultăților *Medicină Generală și Pediatrie în Endocrinologie*. A fost efectuată traducerea și redactarea manualului *Endocrinologie în limba română*, au fost pregătite și editate două manuale, unul din care în limba engleză. Profesorul Zinaida Anestiadi, savant de o erudiție excepțională, a citit prelegeri în patru limbi. Circa 20.000 de studenți au audiat cursurile sale de endocrinologie. Medicii cărora Z. Anestiadi le-a predat cursuri de performanță continuă sunt adânc impresionați de cunoștințele profunde, de maniera de prezentare a materialului și păstrează până acum conspectele prelegerilor în specialitatea de endocrinologie.



Republica Moldova

PREȘEDINTELE REPUBLICII MOLDOVA

DECRET Nr. 1004
din 11.05.1999

Privind conferirea de distincții de stat
unor cadre didactice universitare

Publicat : 13.05.1999 în Monitorul Oficial Nr. 048 art Nr : 228

Titlul onorific "Om Emerit" următorilor:

ANESTIADI Zinaida - șef de catedră la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

BUȘAN Mihail - șef de catedră la Universitatea Liberă Internațională din Moldova.

PREȘEDINTELE
REPUBLICII MOLDOVA Petru LUCINSCHI
Chișinău, 11 mai 1999.
Nr. 1004-II.

Pe parcursul perioadei lungi de activitate clinică de aproximativ 55 de ani, profesorul Zinaida Anestiadi a consultat și a tratat mii de pacienți cu patologii endocrine, ușa cabinetului său fiind deschisă permanent pentru cei suferinzi.

Astăzi, Clinica de Endocrinologie reprezintă centrul metodic și organizatoric al serviciului endocrinologic din Republica Moldova, realizează cercetări științifice în probleme actuale ale endocrinologiei, efectuează instruirea postuniversitară a medicilor, aici activează *Școala diabetului* – toate aceste realizări au fost inițiate de profesorul Zinaida Anestiadi.

De-a lungul vieții sale, Zinaida Anestiadi a fost decorată cu medalii și titluri onorifice ale statului, printre care:

- pentru activitatea sa remarcabilă, în anul 1999 i-a fost conferit titlul de **Om Emerit al Republicii Moldova**, conform Decretului nr. 1004 din 11.05.1999, semnat de Președintele Republicii Moldova Petru Lucinschi [7];

- în anul 2004, prin Decretul nr. 1765 din 06.04.2004, ca semn de înaltă prețuire a meritelor deosebite în dezvoltarea ocrotirii sănătății, pentru contribuție substanțială la pregătirea specialiștilor de înaltă calificare și activitate organizatorică și metodică-științifică prodigioasă, i-a fost conferită **Medalia „Nicolae Testemițanu”** de către Președintele Republicii Moldova Vladimir Voronin [8].

- în anul 2008, profesorul universitar Zinaida Anestiadi a devenit **membru de onoare al AȘM** [9];

- în același an, conform Hotărârii nr. 169 din 21 august al Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei, i-a fost conferită **Medalia „Dimitrie Cantemir”** pentru aportul în dezvoltarea științei și practicii în domeniul endocrinologiei, pregătirea cadrelor de înaltă calificare, precum și cu prilejul jubileului de 70 de ani din ziua nașterii [9];





• în anul 2014, prin decret al președintelui Republicii Moldova, în calitate de semn de înaltă apreciere a meritelor deosebite față de stat, pentru muncă îndelungată și prodigioasă în domeniile respective de activitate și pentru înaltă măiestrie profesională, i-a fost conferită distincția de stat a Republicii Moldova **Ordinul „Gloria Muncii”**, la 21 noiembrie 2014, de către Președintele Republicii Moldova Nicolae Timofti [10].

Zinaida Anestiadi s-a stins din viață la 27 septembrie 2017, la vârsta de 79 de ani.

Noi trăim atât cât trăiesc faptele noastre săvârșite. **Zinaida Anestiadi va trăi veșnic...**

Bbliografie

1. Colesnic Iurie, Gherman Victor. *Femei din Moldova: enciclopedie*. 2000, Editura Museum, p. 23-24.
2. Duca Gheorghe. *O viață consacrată științei și umanității (Vasile Anestiadi – 80 ani)*, 2008. http://asm.md/index.php?go=noutati_detalii&n=958&new_language=0
3. <http://endocrinologie.md/ro/main/textpages>
4. <http://www.cnaa.md/person/1767/>
5. https://ro.wikipedia.org/wiki/Zinaida_Anestiadi
6. <http://search.libuniv.md>
7. <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=322850>
8. <http://lex.justice.md/index.php?action=view&view=doc&lang=1&id=289084>
9. <http://www.akademos.asm.md/files/Academos%204%202008%2036%20Noi%20membri%20de%20onoare%20ai%20A%C5%9EM.pdf>
10. <http://www.presedinte.md/rom/presa/presedintele-republicii-moldova-nicolae-timofti-a-acordat-distinctii-de-stat-unui-grup-de-cetateni-95236>

Iulianna Lupașco,

dr. șt. med., conferențiar cercetător,
Laboratorul de gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 079438946,

e-mail: labgastroenterologie@usmf.md

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

[illegible]

[illegible]

[illegible]