

MINISTERUL SĂNĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

**AL V-LEA CONGRES NAȚIONAL
DE GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE
DIN REPUBLICA MOLDOVA**

Chișinău, 23-24 noiembrie 2023

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

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului de Conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare nr. 18 din 01 martie 2022 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Întemeietor al ediției periodice și redactor-șef onorific
Founder of the periodical edition and Honorary Editor-in-Chief

Constantin EȚCO

Redactor-șef Chief Editor

Natalia Zarbailov

Colegiul de redacție Editorial Board

Elena Raevschi – redactor-șef adjunct

Ghenadie Damașcan – secretar

Nicolae Bacinschi, Emil Ceban, Boris Gîlca,

Aliona Serbulenco, Larisa Spinei

Culegerea materialelor Congresului este editată sub redacția:

prof. univ., dr. hab. șt. med. **Svetlana ȚURCAN,**

prof. univ., dr. hab. șt. med. **Eugen TCACIUC**

Consiliul editorial

Ion Ababii

Emil Anton (România)

Doina Azoicăi (România)

Ion Bahnarel

Grigore Belostecinic

Taras Boiciuc (Ucraina)

Vasyl Cheban (Ucraina)

Ghenadie Curocichin

Vasile Dumitraș

Ludmila Ețco

Grigore Friptuleac

Mihai Gavriiliuc

Victor Ghicavii

Gheorghe Ghidirim

Ludmila Goma

Eva Gudumac

Hakan Gulmez (Turcia)

Constantin Iavorschi

Pavlo Kolesnic (Ucraina)

Sava Kostin (Germania)

Sergiu Matcovschi

Mihai Moroșanu

Ion Mereuța

Kurtulus Ongel (Turcia)

Editorial council

Gheorghe Paladi

Mihai Popovici

Viorel Prisacari

Ivan Puiu

Ninel Revenco

Liliana Rogozea (România)

Constantin Spînu

Oleg Șekera (Ucraina)

Mihai Todiraș (Germania)

Teodor Tulcinschi (Israel)

Brigitha Vlaicu (România)

Iuri Voronenko (Ucraina)

Editura *Epigraf S.R.L.*

2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău

tel./fax 022 22.85.87,

e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Elena Junghietu*

Machetare computerizată – *Galina Țurcan*

Coperta – *Iulian Grossu*

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: www.revistaspemm.md

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: redactor.spemm@gmail.com

CUPRINS

CUVÂNT DE SALUT	5
ISTORICUL SERVICIULUI	
CLIFE ȘI PERSONALITĂȚI ISTORICE ÎN GASTROENTEROLOGIA REPUBLICII MOLDOVA <i>Svetlana ȚURCAN, Eugen TCACIUC, Iuliana LUPAȘCO</i>	6
SINTEZA LITERATURII	
REAȚIILE ADVERSE ALE INHIBITORILOR POMPEI PROTONICE <i>Nicolae BACINSCHI, Tatiana RAKOVSKAIA, Ina GUȚU</i>	10
TRATAMENTUL NUTRIȚIONAL AL BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE <i>Svetlana ȚURCAN</i>	18
BOALA FICATULUI GRAS METABOLIC ASOCIAT ȘI PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ – CONEXIUNE CU DUBLĂ CAUZALITATE <i>Irina CABAC-POGOREVICI, Inessa JITARI, Dumitru SAVCA, Valeriu REVENCO</i>	25
SINTROPIA - BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ȘI BOALA CARDIACĂ ISCHEMICĂ - METODELE DE DIAGNOSTIC ȘI TACTICA DE TRATAMENT <i>Mihaela STOICA, Ecaterina CALIGA, Oxana SÂRBU, Diana SASU, Svetlana GAVRILIUC, Ghenadie CALIN, Alina SCURTU, Anatolie SCORPAN, Valeriu ISTRATI</i>	33
DIAGNOSTICUL PERITONITEI BACTERIENE SPONTANE <i>Cătălina OLARU-STĂVILĂ, Eugen TCACIUC, Denis ARDELEANU</i>	40
HIPERTENSIUNEA PORTALĂ EXTRAHEPATICĂ <i>Natalia TARAN, Iulianna LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Elena BEREZOVSCAIA, Iurie STOICO</i>	48
INFECȚIA OCULTĂ HEPATICĂ VIRALĂ B LA COPII: PROBLEME IMPORTANTE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ <i>Svetlana LIUBARSCAIA, Tatiana RABA</i>	55
CONSUMUL DE ALCOOL ȘI INFECȚIA BACTERIANĂ – FACTORI PRECIPITANȚI SEVERI ÎN CIROZA HEPATICĂ <i>Rodica BUGAI, Adriana GORIȚA</i>	64
METODE IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICAREA STEATOZEI HEPATICE <i>Alexandru GRIVENCO, Andrei RUDICO, Angela PELTEC</i>	68
TERAPII ALTERNATIVE ÎN PERIOADA DE SARCINĂ ȘI DE LACTAȚIE A PACIENTELOR CU PATOLOGIE GASTRO-INTESTINALĂ ÎN PRACTICA PSIHIATRICĂ <i>Larisa BORONIN, Igor NASTAS</i>	73
COVID-19 – UN TRIGGER POTENȚIAL AL COLITEI ULCERATIVE <i>Cristina TICOT, Francesca ȚARGUȘ, Dumitrița ȘOVA, Alina JUCOV</i>	81
IMPORTANȚA ANALIZEI STATUTULUI NUTRIȚIONAL ÎN VEDEREA ASPECTULUI ALIMENTAR LA PACIENȚII CU BOLI HEPATICE CRONICE <i>Daniella LUPAȘCO, Iulianna LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA</i>	85

CONTENT

WORD OF GREETING	5
HISTORY OF THE SERVICE	
HISTORICAL MOMENTS AND PERSONALITIES IN GASTROENTEROLOGY OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA <i>Svetlana TURCAN, Eugen TCACIUC, Iuliana LUPASCO</i>	6
SYNTHESIS OF LITERATURE	
ADVERSE REACTIONS OF PROTON PUMP INHIBITORS <i>Nicolae BACINSCHI, Tatiana RAKOVSKAIA, Ina GUTU</i>	10
NUTRITIONAL THERAPY FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE <i>Svetlana TURCAN</i>	18
ASSOCIATED METABOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CARDIO-VASCULAR PATHOLOGY – DOUBLE CAUSAL CONNECTION <i>Irina CABAC-POGOREVICI, Inessa JITARI, Dumitru SAVCA, Valeriu REVENCO</i>	25
SYNTROPY - GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND ISCHEMIC HEART DISEASE - DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT TACTICS <i>Mihaela STOICA, Ecaterina CALIGA, Oxana SARBU, Diana SASU, Svetlana GAVRILIUC, Ghenadie CALIN, Alina SCURTU, Anatolie SCORPAN, Valeriu ISTRATI</i>	33
DIAGNOSIS OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS <i>Catalina OLARU-STAVILA, Eugen TCACIUC, Denis ARDELEANU</i>	40
EXTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION <i>Natalia TARAN, Iulianna LUPASCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Elena BEREZOVSCAIA, Iurie STOICO</i>	48
OCCULT HEPATIC B VIRAL INFECTION IN CHILDREN: IMPORTANT PUBLIC HEALTH ISSUES <i>Svetlana LIUBARSCAIA, Tatiana RABA</i>	55
ALCOHOL CONSUMPTION AND BACTERIAL INFECTION – SEVERE PRECIPITATING FACTORS IN LIVER CIRRHOSIS <i>Rodica BUGAI, Adriana GORITA</i>	64
NON-INVASIVE IMAGISTIC TECHNIQUES OF DIAGNOSTIC OF HEPATICAL STEATOSIS <i>Alexandru GRIVENCO, Andrei RUDICO, Angela PELTEC</i>	68
ALTERNATIVE THERAPY FOR PREGNANT AND BREASTFEEDING WOMEN WITH GASTROINTESTINAL PATHOLOGY IN PSYCHIATRIC PRACTICE <i>Larisa BORONIN, Igor NASTAS</i>	73
COVID-19 AS A POTENTIAL TRIGGER FOR ULCERATIVE COLITIS <i>Cristina TICOT, Francesca TARGUS, Dumitrița SOVA, Alina JUCOV</i>	81
THE IMPORTANCE OF NUTRITIONAL STATUS ANALYSIS IN THE VIEW OF DIETARY ASPECT IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES <i>Daniella LUPAȘCO, Iulianna LUPASCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA</i>	85

ASPECTE DE COMUNICARE ALE INTERRELAȚIEI MEDIC-PACIENT <i>Inna VENGER, Iulianna LUPAȘCO, Elena BEREZOVSCAIA, Ion BANARI</i>	COMMUNICATION ASPECTS OF DOCTOR-PATIENT INTERRELATIONSHIP <i>Inna VENGER, Iulianna LUPASCO, Elena BEREZOVSCAIA, Ion BANARI</i>	90	90
REZULTATELE CERCETĂRILOR	THE RESULTS OF THE RESEARCH		
DEPRESIA ȘI ANXIETATEA LA PACIENȚII CU SINDROMUL INTESTINULUI IRITABIL ÎN COMPARAȚIE CU BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE ȘI INFECȚIA CU CLOSTRIDIODES DIFFICILE ÎN PERIOADĂ DE PANDEMIE DE COVID-19 <i>Svetlana ȚURCAN, Valentina PLATON, Iulian NEGRU, Vitalie ȚURCAN, Eugen TCACIU</i>	DEPRESSION AND ANXIETY IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME COMPARED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE AND CLOSTRIDIODES DIFFICILE INFECTION DURING THE COVID-19 PANDEMIC <i>Svetlana TURCAN, Valentina PLATON, Iulian NEGRU, Vitalie TURCAN, Eugen TCACIU</i>	95	95
MANIFESTĂRILE DIGESTIVE LA PACIENȚII CU PNEUMONII TRENANTE COVID-19 <i>Tatiana DUMITRAȘ, Cornelia TALMACI, Sergiu MATCOVSCHI, Virginia CAȘCAVAL, Diana FETCO-MEREUȚA</i>	DIGESTIVE MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SLOWLY RESOLVING COVID-19 PNEUMONIAS <i>Tatiana DUMITRAS, Cornelia TALMACI, Sergiu MATCOVSCHI, Virginia CASCAVAL, Diana FETCO-MEREUTA</i>	101	101
ASPECTELE COINFEȚIEI CU HEPATITE VIRALE LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ <i>Stela KULCIȚKAIA, Vasile POPA, Igor IVANES, Alina PREPELIȚA</i>	ASPECTS OF CO-INFECTION WITH VIRAL HEPATITIS IN TUBERCULOSIS PATIENTS <i>Stela KULCITKAIA, Vasile POPA, Igor IVANES, Alina PREPELITA</i>	106	106
UNELE CONSIDERAȚII DE ASPECTE CLINICE ȘI TRATAMENT ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN DIGESTIVE <i>Natalia BOTNARU-DUB</i>	SOME CONSIDERATIONS OF CLINICAL ASPECTS AND TREATMENT IN DIGESTIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS <i>Natalia BOTNARU-DUB</i>	112	112
CARACTERISTICA PACIENȚILOR INCLUȘI ÎN LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANTUL DE FICAT DIN REPUBLICA MOLDOVA <i>Diana BUGA, Adrian HOTINEANU, Natalia TARAN, Angela PELTEC</i>	CHARACTERISTICS OF CANDIDATES FROM THE WAITING LIST FOR LIVER TRANSPLANTATION IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA <i>Diana BUGA, Adrian HOTINEANU, Natalia TARAN, Angela PELTEC</i>	117	117
DEVIERI ALE CONȚINUTULUI AMINOACIZILOR NEUROMEDIATORI LA PACIENȚII CU HEPATOPATII CRONICE <i>Elena BEREZOVSCAIA, Iulianna LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Parascovia ȚURCANU, Galina POSTOLATI</i>	DEVIATIONS IN THE CONTENT OF NEUROTRANSMITTERS AMINO ACIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATOPATHIES <i>Elena BEREZOVSCAIA, Iulianna LUPASCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Parascovia TURCANU, Galina POSTOLATI</i>	122	122
APRECIEREA VALORILOR TESTELOR FUNCȚIONALE HEPATICE LA FEMEILE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ <i>Maria CEMORTAN, Irina SAGAIDAC, Olga CERNEȚCHI</i>	EVALUATION OF LIVER FUNCTIONAL TEST VALUES IN WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY <i>Maria CEMORTAN, Irina SAGAIDAC, Olga CERNEȚCHI</i>	126	126
HEPATITA AUTOIMUNĂ ÎN SARCINĂ: PREZENTARE DE CAZ <i>Elina BERLIBA, Ina VASILENCO, Eugen TCACIU, Liudmila TOFAN-SCUTARU</i>	AUTOIMMUNE HEPATITIS IN PREGNANCY: CASE REPORT <i>Elina BERLIBA, Ina VASILENCO, Eugen TCACIU, Liudmila TOFAN-SCUTARU</i>	132	132
IMPLEMENTAREA TEHNOLOGIILOR NOI ÎN EVALUAREA NUTRIȚIONALĂ A PACIENȚILOR HEPATICI CRONICI <i>Liudmila GOLOVATIUC, Iulianna LUPAȘCO, Elena BEREZOVSCAIA, Tatiana GHELIMICI</i>	IMPLEMENTATION OF NEW TECHNOLOGIES IN THE NUTRITIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC HEPATIC PATIENTS <i>Liudmila GOLOVATIUC, Iulianna LUPASCO, Elena BEREZOVSCAIA, Tatiana GHELIMICI</i>	138	138
EVALUAREA STĂRII NUTRIȚIONALE A PACIENȚILOR CU BOLI HEPATICE CRONICE DIFUZE <i>Tatiana GHELIMICI, Iulianna LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Elena BEREZOVSCAIA, Natalia TARAN, Liudmila GOLOVATIUC, Daniella LUPAȘCO, Gheorghe HAREA, Tatiana BURDA</i>	ASSESSMENT OF THE NUTRITIONAL STATE OF PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES <i>Tatiana GHELIMICI, Iulianna LUPASCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA, Elena BEREZOVSCAIA, Natalia TARAN, Liudmila GOLOVATIUC, Daniella LUPASCO, Gheorghe HAREA, Tatiana BURDA</i>	141	141
REZISTENȚA LA ANTIMICROBIENE A E. COLI ȘI K. PNEUMONIAE IZOLATE DE LA PACIENȚII CU INFECȚII ALE TRACTULUI URINAR <i>Maria ANTON, Aurelia BURDUNIUC, Cătălina CROITORU, Emilia BEHTA, Greta BĂLAN</i>	ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF E. COLI AND K. PNEUMONIAE ISOLATED FROM PATIENTS WITH URINARY TRACT INFECTIONS <i>Maria ANTON, Aurelia BURDUNIUC, Catalina CROITORU, Emilia BEHTA, Greta BALAN</i>	145	145

Stimați oaspeți, dragi colegi!

Comitetul organizatoric are deosebită plăcere și onoare să salute toți participanții la cel de-al V-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova care se desfășoară în perioada 23 – 24 noiembrie 2023 în municipiul Chișinău. Suntem mândri că, pentru prima dată în istoria Republicii Moldova, Congresul găzduiește Școala Gastroenterologică Europeană, un curs postuniversitar organizat de Asociația Europeană de Gastroenterologie, Endoscopie și Nutriție (EAGEN) cu titlul „How to improve the management of digestive diseases”.

Suntem deosebit de bucuroși să adresăm un călduros bun venit oaspeților noștri din România, Germania, Franța, Belgia, Italia, Cehia, Polonia, Serbia, Croația, Ungaria, Lituania și Macedonia. Este o adevărată satisfacție să constatăm că interesul generat de acest eveniment, la care vor participa eminente personalități din țară și din străinătate, a stârnit un entuziasm remarcabil, adunând un număr impresionant de participanți din toată țara.

Societatea de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova, afiliată Societății Europene de Gastroenterologie (United European Gastroenterology), în colaborare cu Disciplina de Gastroenterologie a USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul de Cercetări Gastroenterologice al USMF „Nicolae Testemițanu”, specialiști gastroenterologi, infecționiști, medici interniști și specialiști în domeniul chirurgiei abdominale, sub auspiciile Ministerului Sănătății al Republicii Moldova și ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au organizat acest forum științific pentru un schimb activ de informații profesionale valoroase și experiențe clinice actuale, utile pentru

fiecare dintre noi. Sperăm că scopul va fi realizat prin aplicarea eficientă a cunoștințelor acumulate în beneficiul pacienților noștri.

Tematica Congresului nostru este extrem de variată, cuprinzând cele mai importante subiecte din patologia digestivă. Acesta include o serie de comunicări științifice care prezintă progresele în cunoașterea bolilor tractului gastrointestinal și ale ficatului, deschizând noi perspective diagnostice și terapeutice în controlul evoluției acestor afecțiuni. Cursul postuniversitar intitulat „How to improve the management of digestive diseases” acoperă o gamă largă de recomandări practice pentru ameliorarea diagnosticului și tratamentului celor mai importante boli ale sistemului digestiv: de la boala de reflux gastroesofagian la bolile inflamatorii intestinale, de la hepatita virală la cancerul hepatic, de la tratamentul durerilor abdominale la managementul pacienților după intervenția bariatrică. Toate aceste aspecte sunt abordate în beneficiul pacienților, reprezentând sensul activității noastre cotidiene.

Congresul nostru reprezintă mai mult decât o simplă manifestare științifică; este un prilej de întâlnire între prieteni și de apropiere spirituală. Ne oferă oportunitatea unei comunicări constructive și contribuie la stabilirea de noi contacte profesionale.

Mulțumim tuturor celor care contribuie la buna desfășurare a congresului, iar în mod deosebit, exprimăm recunoștința noastră sponsorilor care ne susțin în eforturile noastre. Urăm succes participanților la congres și vă dorim, stimați oaspeți, un sejur cât mai plăcut în Chișinău!

***Președintele Congresului
Profesor universitar Eugen TCACIUC***

Clipe și personalități istorice în gastroenterologia Republicii Moldova

Istoria dezvoltării gastroenterologiei și hepatologiei în Republica Moldova este una relativ lungă și se află în continuă ascensiune. Bolile hepatice și afecțiunile tractului digestiv au fost întotdeauna o problemă medicală și socială majoră în Republica Moldova.

Încă în anul 1886, dr. L.Sișinski în „Darea de seamă a medicilor spitalului de zemstvă”, menționează că „locul 2 după numărul de îmbolnăviri revine pe contul suferințelor gastrice și intestinale”.



Serviciul de gastroenterologie, parte a secției de terapie, există încă din anul 1870, când Spitalul Orașenesc din Chișinău a fost transformat în Spitalul Gubernial de Zemstvă, care a existat de aproximativ 100 de ani.

În anul 1945, instituția a primit o nouă denumire – Spitalul Clinic Republican (SCR), care a devenit baza clinică a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (ISMC). Începând cu anul 1977, după mutarea SCR într-o clădire nouă, a fost deschisă prima secție specializată de gastroenterologie cu 80 de paturi. Din 1991, această secție a fost divizată în două părți: gastroenterologie cu 40 de paturi și hepatologie cu 80 de paturi (actualmente 30 și 66 de paturi, respectiv).



Clădirea nouă a SCR, 1977

În anii '70-'80, au fost înființate secții specializate de gastrologie în cadrul Spitalului Clinic Orașenesc nr. 2 (actualul Spital Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail”), în Spitalul nr. 3 (actualmente Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”), iar ulterior în Spitalul Raional Orhei, precum și în alte instituții medicale din Republica Moldova.

Un rol fundamental în dezvoltarea gastroenterologiei naționale a fost jucat de Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (ISMC), care a fost înființat pe baza Institutului de Medicină nr. 1 din Leningrad, evacuat la Kislovodsk în timpul celui de-al Doilea Război Mondial și ulterior, după război, transferat la Chișinău, împreună cu studenții și corpul didactic. Acest moment a marcat începutul cercetărilor științifice planificate în domeniul gastroenterologiei. Odată cu fondarea ISMC, a fost creată și Catedra de Medicină Internă Spitalicească, care este predecesorul actualei Discipline de Gastroenterologie din cadrul Departamentului de Medicină Internă al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (USMF „Nicolae Testemițanu”). De la fondare și până în prezent, baza clinică a Disciplinei este Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, iar începând cu anul 2011, s-a adăugat și Spitalul Ministerului Afacerilor Interne.



Echipele Catedrei de Medicină Internă și a secției de gastrologie, anul 1995

Pionerul gastroenterologiei din Republica Moldova a fost profesorul Nicolae Starostenco, un savant ilustru, un pedagog experimentat și un clinician valoros. Din 1951, s-a aflat în fruntea Catedrei de Terapie, iar din 1953 a fost numit în funcția de rector. Activitatea sa științifică a fost consacrată studierii maladiilor stomacului, intestinului și ficatului. Sub conducerea prof. Nicolae Starostenco, în Republica Moldova s-a format o școală de medici interniști iscusiți, printre care se numără viitorul medic șef al SCR, conferențiarul Timofei Moșneaga și șeful catedrei de terapie, profesorul Filip Ambros. Sub îndrumarea sa, au fost susținute 4 teze de doctor în

medicină: Anatol Botnari în anul 1963, Filip Ambros în 1969, Ina Culacova în 1959 și Timofei Moșneaga în anul 1968. Profesorul Starostenco a publicat circa 117 lucrări științifice, inclusiv 5 monografii, majoritatea dedicate patologiei organelor digestive.

În perioada postbelică, gastroenterologia și hepatologia au primit un nou impuls pentru dezvoltare sub conducerea profesorului Mihail Poliuhov. În 1952, a fost numit șef al Catedrei de Medicină Internă Spitalicească. Profesorul Poliuhov s-a distins prin inteligența sa deosebită și erudiția vastă. A fost un savant ilustru, un pedagog excelent și un clinician talentat. A publicat peste 60 de lucrări științifice consacrate patologiei tractului digestiv și rolului alimentației și educației fizice în menținerea sănătății omului. A pregătit o pleiadă de savanți în domeniul gastroenterologiei, printre care se numără viitorii șefi de catedră, profesori Vlada-Tatiana Dumbrava și Constantin Babiuc, precum și conferențieri ai catedrelor universitare. Îndrumați de profesorul Mihail Poliuhov, colaboratorii catedrei au studiat rolul apelor minerale din Republica Moldova, efectul nuciilor, importanța regimului dietetic și a fitoterapiei în bolile digestive. De asemenea, au fost susținute teze în domeniul bolilor gastrice, ale vezicii biliare și ficatului.

Ștafeta în dezvoltarea gastroenterologiei și hepatologiei în țara noastră a fost preluată de către profesorul Mihail Bocicarev, care a condus cu succes Catedra de Terapie nr. 4 a ISMC până în anul 1987. În această perioadă, în anul 1980, a fost organizată prima conferință de gastroenterologie din Republica Moldova, la care au participat savanți din diferite republici ale Uniunii Sovietice. Cu această ocazie, au fost editate în premieră materialele acestei conferințe, intitulată „Bolile ficatului și căilor biliare” („Болезни печени и желчевыводящих путей”, 1980, Chișinău. 122 pag.).

Oameni de știință locali au preluat ștafeta dezvoltării gastroenterologiei în Republica Moldova. Printre personalitățile ilustre ale medicinei naționale și ale gastroenterologiei în particular se numără oameni de știință străluciți, fondatori ai terapiei naționale, precum profesorul, Om Emerit Zinaida Anestiadi, profesorul Ion Țibîrnă, profesorul, Om Emerit Ivan Butorov, profesorul Constantin Babiuc, profesorul Grigore Bivol și profesorul, Om Emerit Vlada-Tatiana Dumbrava.

Profesorul Zinaida Anestiadi, cunoscută ca fondatoare a endocrinologiei naționale, a contribuit semnificativ și la dezvoltarea științei gastroenterologice în țara noastră. Sub îndrumarea și cu suportul profesorului Zinaida Anestiadi, au fost susținute 6 teze în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei, inclusiv tezele de doctor habilitat în medicină ale prof. Vlada-Tatiana Dumbrava, cu titlul „Bolile cronice difuze ale ficatului și diabet zaharat”, în anul 1993, și ale șefului Laboratorului de Gastroenterologie, conf. Iulianna Lupașco, intitulată „Hepatitele cronice virale B și C la adulți: factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament”, în anul 2017.

Profesorul Grigore Bivol, fondatorul Medicinei de Familie în Republica Moldova, a contribuit mult la dezvoltarea gastroenterologiei în țară, a condus editarea primului ghid național pentru medicii de familie, intitulat „Îndrumarul Medicinei de Familie”, care conține 5 capitole dedicate bolilor gastrointestinale și hepatice. Profesorul G. Bivol a publicat peste 80 de lucrări științifice în țară și peste hotare, printre care sunt și 4 elaborări metodice consacrate alimentației în bolile digestive, diagnosticului și tratamentului afecțiunilor stomacului, esofagului și ficatului.

Unul dintre pilonii medicinei naționale a fost profesorul Constantin Babiuc, care a condus Catedra de Boli Interne nr. 1 în perioada 1987-2007. Contribuția sa s-a manifestat în numeroase aspecte ale învățământului medical. Profesorul Babiuc a participat activ la elaborarea materialelor didactice pentru studenții USMF „Nicolae Testemițanu”, pornind de la traducerea din limba rusă în limba română a manualului „Boli interne”, editat de F. Komarov, până la organizarea unei echipe de autori pentru elaborarea și publicarea primului manual local, intitulat „Boli interne”. Prima ediție a manualului „Medicina internă”, sub redacția profesorilor Constantin Babiuc și Vlada-Tatiana Dumbrava, a fost publicată în anul 2007 în două volume. Volumul II a abordat în detaliu bolile tractului gastro-intestinal și ale ficatului, oferind studenților și profesioniștilor din domeniul medical un ghid comprehensiv pe 412 pagini.

Profesorul Ion Țibîrnă a condus Catedra de Medicină Internă a USMF „Nicolae Testemițanu” începând cu anul 1988. Colectivul ghidat de prof. I. Țibîrnă a avut ca direcție prioritară în activitate studierea problemelor de diagnostic și tratament al bolilor stomacului și pancreasului. Activitatea sa științifico-practică este reflectată în 3 monografii și peste 250 de lucrări științifice publicate în diverse reviste de profil medical din țară și de peste hotare.

Profesorul Sergiu Matcovschi, șef al Departamentului de Medicină Internă, șef al Disciplinei de Medicină Internă - Sinteze Clinice, președinte al Seminarului Științific de profil Boli Interne, președinte al Comisiei Metodice Boli Interne, aduce o contribuție deosebită la dezvoltarea gastrologiei. Sub conducerea și suportul său consultativ, au fost susținute 2 teze de doctor habilitat în domeniul hepatologiei, autorii fiind profesorul Eugen Tcaciuc și conferențiarul universitar Angela Peltec, 2 teze de doctor în medicină, au fost publicate mai mult de 240 de articole, inclusiv 36 în domeniul gastroenterologiei.

Șef de Disciplina de Geriatrie și Medicină a Muncii, profesorul Nicolae Bodrug se deosebește prin cercetări științifice originale, mai puțin cunoscute: studiază și implementează în practica medicală metode originale de tratament al bolilor tractului digestiv și hepatice, folosind tehnici inovatoare, precum ozonoterapia. Profesorul Nicolae Bodrug a publicat 2 monografii interesante, intitulate „Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină” și „Ulcerul duodenal: patogenia, diagnosticul, tratament”. De

asemenea, a elaborat 5 brevete de invenții în domeniul gastroenterologiei.

Unul dintre fondatorii semiologiei autohtone – fundamentul medicinei interne, profesorul Valeriu Istrati, se află în fruntea catedrei respective din anul 1998. Profesorul Valeriu Istrati se evidențiază prin cunoștințe complexe și vaste în diferite domenii ale medicinei interne, inclusiv în domeniul gastroenterologiei. A publicat 16 lucrări științifice și a fost mentorul a 3 teze de doctor în medicină, contribuind astfel la dezvoltarea cunoștințelor în domeniul gastroenterologiei.

Liderul incontestabil în dezvoltarea gastroenterologiei moderne în Republica Moldova a fost profesorul Vlada-Tatiana Dumbrava. Contribuția sa la dezvoltarea cercetării științifice în domeniul gastroenterologiei, precum și la implementarea acesteia în practica medicală nu poate fi supraestimată. Timp de aproape 30 de ani, începând din 1987 până în 2016, profesorul V. T. Dumbrava a condus Catedra și apoi Disciplina de Gastroenterologie, perioadă în care a creat o școală națională de gastroenterologie și hepatologie cu autoritate internațională. Sub îndrumarea și cu suportul profesorului V. T. Dumbrava, s-au format specialiști cu înaltă calificare: 6 doctori habilitați, dintre care autorii Aurel Penu (anul 1995), Ghenadie Curocichin (anul 2009), Svetlana Țurcan (anul 2013), care ulterior au devenit profesori în cadrul Almei Mater; 23 de doctori în medicină în domeniul gastrologiei și hepatologiei. În 1990, profesorul Vlada-Tatiana Dumbrava a fondat Laboratorul de Gastroenterologie și a devenit conducătorul științific și cercetătorul principal în numeroase proiecte științifice naționale și internaționale. În paralel cu aceasta, a contribuit semnificativ la crearea secției de hepatologie la SCR.



Vizita comună în secția de hepatologie, 2005 (prof. V. T. Dumbrava, șef. secție M. Cojuhari, medic P. Cerneatovici (prima șef. sec. gastrologie), colaboratori ai catedrei)

Din 1999, din inițiativa și sub conducerea prof. V.-T. Dumbrava, a luat ființă Asociația Medicală „Hepateg”, care a jucat un rol extrem de important în formarea medicilor din republică, precum și în reprezentarea gastroenterologiei naționale în asociațiile medicale internaționale, în dezvoltarea legăturilor cu specialiști din diferite țări. De-a lungul timpului, asociația a organizat 4 congrese de gastro-

enterologie și mai mult de 16 conferințe naționale cu participare internațională.

În perioada 1980-2012, în calitate de gastroenterolog principal al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, profesorul V.T. Dumbrava a condus cu succes elaborarea și implementarea în practică a standardelor de diagnostic și tratament, precum și a Protocolelor clinice naționale și Protocolelor pentru medicii de familie în domeniul bolilor gastrointestinale și hepatice. Datorită inițiativei doamnei profesor și colaborării cu alți profesori și specialiști, a fost posibilă implementarea în țara noastră, începând cu anul 1998, a tratamentului antiviral al bolnavilor cu hepatite cronice și ciroze hepatice virale de tip B, C și D.

Profesorul V. T. Dumbrava a acordat atenție deosebită pregătirii cadrelor și formării specialiștilor, a fost conducător în elaborarea programelor pentru instruirea continuă postuniversitară în secundariat clinic și ulterior în rezidențiat. Din anul 2012, Disciplina de Gastroenterologie a devenit un centru pentru educația medicală continuă în gastroenterologie și hepatologie pentru medicii gastroenterologi, interniști și medicii de familie.

Capacitatea de lucru incredibilă, entuziasmul și abilitatea de a organiza echipe de lucru fructuoase au condus la rezultate remarcabile care au fost apreciate prin decorații, precum ordinul *Gloria muncii* și medalia *Dimitrie Cantemir*.



Vizita comună în secția de gastroenterologie, 2015 (prof. S. Țurcan, conf. V. Botnari, conf. A. Sofronii, conf. A. Peltec, șef. secție R. Tanase, medic S. Bârca, medici și rezidenți)

Activitatea gastroenterologiei și hepatologiei moderne este imposibilă fără serviciile paraclinice de diagnostic. Un rol deosebit au jucat crearea și dezvoltarea endoscopiei (fondatorul endoscopiei naționale, conferențiarul Vasile Guțu), ecografiei (pionierii dr. hab. med. Aurel Penu, conf. Andrei Testemițanu). Gastroenterologia și hepatologia moderne nu pot exista fără chirurgie de nivel înalt. Mulți chirurghi de renume, precum profesorii Vasilii Pavliuc, Constantin Țibîrnă, Andrei Spînu, academicienii Gheorghe Ghidirim, Vladimir Cazacov, Eugen Guțu, Gheorghe Anghelici, au adus contribuții semnificative la dezvoltarea gastrologiei. Dar ar trebui să ne amintim în special de profesorul, acad. Vladimir Hotineanu care prin energia, entuziasmul și erudiția sa enciclopedică, cu suportul colegilor din România (prof. Irinel Popescu, prof. Vlad

Brașoveanu) și cu implicarea colectivelor de chirurși, reanimatologi, transplantologi, hepatologi a reușit să implementeze transplantul de ficat în 2013.

Dezvoltarea hepatologiei în țara noastră a fost posibilă datorită colaborării strânse dintre specialiștii gastroenterologi-hepatologi și hepatologi-infecționiști. Această evoluție a început cu fondatorii hepatologiei infecțioase din Republica Moldova, profesorii Isac Drobinsky, Constantin Andriuța, Sava Țibuliak și a continuat cu celebrii oameni de știință, profesorii Victor Pinteș, Tiberiu Holban și Grigore Placinta.

În prezent, Disciplina de Gastroenterologie este organizatoarea și coordonatoarea Serviciului de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova. Acest serviciu menține parteneriate strânse cu catedre și clinici de profil din străinătate, în special din România, unde conlucrează cu eminenți profesioniști, precum: prof. dr. Dan Lucian Dumitrașcu, prof. dr. Marcel Tanțău, conf. dr. Alina

Tanțău (Cluj-Napoca), prof. dr. Ioan Sporea, prof. dr. Roxana Șirli, prof. dr. Alina Popescu (Timișoara), prof. dr. Anca Trifan, prof. dr. Carol Stanciu (Iași), prof. dr. Liliana Simona Gheorghe, prof. dr. Cristian Gheorghe, prof. dr. Mircea Mihai Diculescu, prof. dr. Vlad Brașoveanu (București), prof. dr. Thomas Berg (Leipzig, Germania), prof. dr. Heiner Wedemeyer (Hanovra, Germania).

Începând din 2016 și până în prezent, Disciplina este condusă de către profesorul Eugen Tcaciuc. La inițiativa profesorului și cu sprijinul Disciplinei de Gastroenterologie a fost înființată Societatea de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova, care este afiliată Societății Europene de Gastroenterologie (United European Gastroenterology). Această inițiativă reflectă angajamentul nostru în promovarea cercetării științifice și a schimbului de cunoștințe în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei, precum și în dezvoltarea colaborărilor internaționale și îmbunătățirea asistenței medicale pentru pacienții noștri.

Svetlana ȚURCAN¹, Eugen TCACIUC¹, Juliana LUPAȘCO²

¹Disciplina de Gastroenterologie, IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul de Gastroenterologie, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).01](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).01)



Echipei Disciplinei de Gastroenterologie, 2022

REAȚIILE ADVERSE
ALE INHIBITORILOR POMPEI PROTONICEIP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).02](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).02)**Rezumat**

Introducere. Inhibitorii pompei protonice (IPP) au demonstrat siguranță la utilizarea pe termen scurt, dar cu raportări în creștere despre reacțiile adverse asociate cu tratamentul pe termen lung. **Material și metode.** S-au analizat circa 100 de lucrări referitoare la reacțiile adverse ale IPP, dintre care s-au selectat 33 de articole relevante. **Rezultate.** Analiza articolelor selectate a demonstrat o tendință în creștere a reacțiilor adverse la utilizarea IPP, cu estimarea manifestărilor clinice și a mecanismelor ce stau la baza lor. Prescrierea pe termen lung ale IPP poate fi responsabilă de dezvoltarea proceselor maligne, infecțiilor enterice, pneumoniei comunitare, afecțiunilor renale, hepatice și cardiovasculare, malabsorbției nutrienților (magneziu, fier, calciu, vitamina B₁₂), fracturilor, demenței. **Concluzii.** Prescrierea IPP pe termen lung necesită o argumentare certă a indicațiilor, dozelor și duratei tratamentului, precum și o monitorizare riguroasă a posibilelor efecte adverse.

Cuvinte-cheie: inhibitorii pompei protonice, siguranță, reacții adverse

Summary**Adverse reactions of proton pump inhibitors**

Introduction. Proton pump inhibitors (PPIs) have shown safety in short-term use, but with increasing reports of adverse reactions in long-term treatment. **Materials and methods.** Were analyzed approximately 100 articles about PPI adverse reactions and were selected 33 articles from them. **Results.** Analysis of selected sources has demonstrated an increase in the number of reports on the frequency of adverse reactions to PPIs with estimates of clinical manifestations and mechanisms underlying them. The long-term prescription of PPIs can cause the development of malignant processes, intestinal infections, community-acquired pneumonia, diseases of the kidneys, liver and cardiovascular system, malabsorption of nutrients (magnesium, iron, calcium, vitamin B12), fractures, dementia. **Conclusions.** Long-term prescribing of PPIs requires a clear justification of the indications, doses, and duration of treatment, as well as careful monitoring of possible side effects.

Keywords: proton pump inhibitors, safety, adverse reactions

Резюме**Побочные реакции ингибиторов протонной помпы**

Введение. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) продемонстрировали безопасность при кратковременном применении, но с увеличением количества сообщений о побочных реакциях при длительном лечении. **Материалы и методы.** Было проанализировано около 100

статей о побочных реакциях ИПП и отобрано из них 33 статьи для детального анализа. **Результаты.** Анализ выбранных источников показал увеличение количества сообщений о частоте побочных реакций на ИПП с оценкой клинических проявлений и механизмов, лежащих в их основе. Длительное применение ИПП может быть причиной развития злокачественных процессов, кишечных инфекций, внебольничной пневмонии, поражений почек, печени и сердечно-сосудистой системы, мальабсорбции нутриентов (магния, железа, кальция, витамина B12), переломов, деменции. **Выводы.** Длительное назначение ИПП требует четкого обоснования показаний, доз и продолжительности лечения, а также тщательного мониторинга возможных побочных эффектов.

Ключевые слова: ингибиторы протонной помпы, безопасность, нежелательные реакции

Introducere

Inhibitorii pompei protonice (IPP) ocupă locul 2 după statine de utilizarea clinică, fiind disponibili și ca medicamente eliberate fără prescripție medicală (OTC). Preparatele din această grupă (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, ilaprazol), recomandate inițial pentru tratarea stărilor hiperacide (ulcer gastric și duodenal, esofagita de reflux), au devenit printre cele mai prescrise medicamente pentru tratamentul și profilaxia bolilor tractului gastrointestinal, de regulă, pe termen scurt. Actualmente, IPP sunt indicați pe termen lung pentru tratamentul esofagitei erozive severe, esofagului Barrett, sindromului Zollinger-Ellison, gastroesofagitei de reflux, prevenției hemoragiilor la persoanele cu risc crescut ce utilizează AINS și alte preparate ulcerogene. Concomitent, IPP sunt din ce în ce mai prescriși pentru utilizarea profilactică de lungă durată sau permanentă. Inhibitorii pompei protonice, pe lângă prescrierea în afecțiunile tubului digestiv, sunt tot mai frecvent indicați pentru tratamentul simptomelor respiratorii, dereglărilor de somn, hipersensibilității și hiperactivității la copii [6, 7, 14, 16, 18, 19, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 34].

Prescrierea extinsă a IPP, îndeosebi pe termen lung, a determinat o reacție de răspuns ce a implicat siguranța preparatelor. Raportările referitoare la reacțiile adverse ale IPP, prezentate în studiile observaționale, de cohortă, randomizate sau meta-

analize, oferă informații contradictorii, cu un grad diferit de cauzalitate datorită eterogenității cercetărilor. Problema majoră de siguranță a terapiei cu IPP constă în necesitatea argumentării indicației și în reevaluarea tratamentului de durată. În acest context, în ultimii ani au apărut semne de întrebare cu privire la unele utilizări nejustificate ale IPP, inclusiv pentru diagnosticul sau tratamentul unor stări patologice însoțite de simptome ale tractului gastrointestinal superior, care pot să nu fie cauzate de hipersecreția gastrică. Este bine cunoscut faptul că utilizarea de IPP timp de câteva săptămâni este bine tolerată, cu reacții adverse puține și minore (cefalee, amețeli, greață, dureri abdominale, flatulență, constipație, diaree, erupții cutanate), cu absența practic a celor grave. În cazul administrării pe termen lung sau permanent, conștientizarea potențialelor reacții adverse face ca medicii să monitorizeze și să informeze pacienții cu privire la efectele adverse mai rare, dar mai grave ale IPP.

Studiile observaționale care raportează reacțiile adverse ale medicamentelor, inclusiv IPP, prezintă avantajul că se bazează pe observații din „viața reală”, spre deosebire de studiile clinice randomizate, în care medicamentul este administrat unui grup de pacienți selectați pe baza unor criterii de includere/excludere stricte. Acest lucru se datorează faptului că, după lansarea medicamentului pe piață, consumatorii pot diferi de persoanele incluse în eşantionul studiilor clinice. De asemenea, o reacție adversă neobișnuită sau determinată de utilizarea pe termen lung este rar detectată în studiile de siguranță efectuată înainte de lansarea medicamentului pe piață. În plus, un studiu clinic randomizat, controlat, din punct de vedere etic, nu poate fi realizat dacă efectul advers este grav. Limitările și dezavantajele studiilor observaționale pot fi determinate de: imposibilitatea stabilirii unei cauzalități între administrarea preparatului și efectul advers; influența stării generale de sănătate și stilului de viață; absența informației despre toți factorii de confuzie; raportarea măsurilor relative de asociație; confuzie prin indicații etc.

Incidența reacțiilor adverse ale IPP poate fi influențată de varietățile interindividuale ale metabolismului acestor preparate de izoenzima CYP2C19. S-a raportat că variația genetică a CYP2C19 determină diferențe în reducerea secreției de acid clorhidric de IPP. Astfel, la metabolizatorii lenți ai CYP2C19, administrarea de IPP determină un pH mai mare pe parcursul a 24 de ore, comparativ cu metabolizatorii extensivi. Respectiv, o hipoaciditate mai marcată cu o hipergastrinemie mai accentuată poate determina o incidență mai mare a reacțiilor adverse.

Prin urmare, inhibitorii pompei protonice, considerate inițial medicamente cu un profil indiscutabil

de siguranță, au devenit subiectul unor studii farmacoepidemiologice referitoare la incidența reacțiilor adverse, atât digestive, cât și extradigestive [6, 7, 14, 16, 18, 19, 22, 24, 26, 28, 31, 33, 34].

IPP și hiperplazia gastrică

Datele referitoare la asocierea dintre utilizarea IPP și afecțiunile gastrice premaligne sau cancerul gastric sunt contradictorii. Inhibarea H⁺/K⁺-ATP-azei determină o creștere compensatorie a secreției de gastrină, ceea ce poate manifesta un efect proliferativ al celulelor enterocromafine, crescând riscul de cancer gastric, tumori neuroendocrine și adenocarcinoame la oameni. Suprimarea secreției gastrice prin IPP poate fi responsabilă de mai multe mecanisme cancerigene: hipergastrinemia secundară crește riscul de hiperplazie a celulelor enterocromafine; gastrina poate regla expresia COX2 în celulele canceroase prin activarea căii JAK-STAT, ceea ce cauzează tumori neuroendocrine gastrice; modificarea microbiomului gastric cu modificări cantitative și calitative ale florei cu producerea de compuși nitroși și radicali liberi cu potențial genotoxic; dezvoltarea triadei atrofie-metaplazie-displazie cauzată de *Helicobacter pylori*, o bacterie oncogenă; creșterea bacteriilor non-helicobacter, care produc compuși cancerigeni (nitrozamine etc.) [2, 4, 7, 9, 10].

Utilizarea pe termen lung al IPP produce modificări structurale în mucoasa gastrică, manifestate prin: protruzia celulelor parietale în lumenul gastric; dilatarea chistică a glandelor fundice gastrice și hiperplazia epitelială. Aceste modificări pot fi observate la examenul endoscopic sub forma de polipi ai glandei fundice; polipi hiperplazici; multiple leziuni albe și plane etc. Astfel de modificări histopatologice și endoscopice au fost constatate și în afecțiunile cauzate de hipergastrinemie. Prin urmare, la pacienții care utilizează IPP pe termen lung, este necesară monitorizarea endoscopică, iar evidențierea modificărilor enumerate prezintă un interes deosebit pentru precizarea stărilor precanceroase [14, 16, 24, 31, 33, 34].

În pofida faptului, că nu există dovezi clare de corelație cauzală și semnificativă între dezvoltarea afecțiunilor pre- și neoplazice și utilizarea IPP pe termen lung, se impune prudență la prescrierea IPP și selectarea riguroasă a indicațiilor, îndeosebi în prezența factorilor de risc [2, 4].

IPP și infecțiile

Există un risc crescut de infecții enterice bacteriene asociat cu utilizarea IPP, conform datelor confirmate în studii observaționale, de cohortă, randomizate și meta-analize. Acesta se datorează producției de hipoaciditate, determinată de IPP, ceea

ce poate afecta mecanismul natural de protecție împotriva bacteriilor ingerate, conducând la colonizarea bacteriană, alterarea florei intestinale și susceptibilitatea crescută la infecții [4, 10, 24].

Un număr de studii au raportat o asociere între utilizarea IPP și riscul de infecții intestinale și extraintestinale, determinate de următoarele mecanisme: diminuarea acidității care duce la creșterea colonizării intestinului; translocarea bacteriilor cauzată de creșterea permeabilității mucoasei intestinale în urma modificărilor joncțiunilor intercelulare; micșorarea activității neutrofilelor (efect antineutrofil) [2, 4, 5].

În plus, unele meta-analize au demonstrat un risc crescut de infecții cu *Clostridium difficile* asociat cu utilizarea IPP, mai ales atunci când acestea sunt administrate în combinație cu antibioticele, cum ar fi cele folosite pentru eradicarea *Helicobacter pylori*. Severitatea infecției poate varia de la o diaree ușoară până la forme severe, caracterizate prin deshidratare, dereglări electrolitice, simptome de infecție și intoxicație. Dezvoltarea acestei infecții poate fi determinată de mai mulți factori, inclusiv scăderea acidității care favorizează supraviețuirea formelor vegetative ale *Clostridium difficile* și colonizarea ulterioară a intestinului; precum și modificările microbiomului colonului cauzate de reducerea acidității. Pe lângă infecția cu *Clostridium difficile*, s-a observat o asociere cu alte infecții intestinale, cum ar fi cele cauzate de *Salmonella* non-tifoidă, *Campylobacter* etc., precum și creșterea excesivă a bacteriilor în intestinul subțire și dezvoltarea peritonitei bacteriene spontane [2, 10, 24, 26, 31, 33, 34].

IPP și pneumonia comunitară

Datele din studiile observaționale, de cohortă și meta-analizele referitoare la asocierea dintre utilizarea IPP și dezvoltarea pneumoniei comunitare sunt contradictorii. S-a emis ipoteza că diminuarea secreției gastrice poate favoriza o colonizare mai mare a sucului gastric cu bacterii aerobe cu microaspirația acestuia și dezvoltarea ulterioară a pneumoniei comunitare. De asemenea, factorii de stil de viață, precum fumatul, care este mai frecvent întâlnit la utilizatorii de IPP, pot juca un rol determinant în dezvoltarea pneumoniei comunitare [10, 24, 26, 33].

O meta-analiză realizată pe baza a 26 de studii a demonstrat că utilizarea IPP a fost responsabilă de dezvoltarea și spitalizarea pentru pneumonia comunitară. Au fost înaintate următoarele ipoteze cu privire la mecanismele de producere: reducerea acidității sucului gastric cu colonizarea tubului digestiv superior și cu translocarea ulterioară a microbilor în căile respiratorii; favorizarea colonizării

intestinului subțire și disbioza intestinală; creșterea permeabilității mucoasei intestinale cauzate de micșorarea acidității și dezvoltarea disbiozei intestinale cu translocarea bacteriilor și produselor bacteriene (lipopolizaharide) în sânge pe fundalul disfuncției imune [2].

IPP și leziunile renale

Utilizarea IPP poate fi asociată cu leziuni renale acute (LRA), nefrita interstițială acută (NIA), boala cronică de rinichi (BCR) și chiar boala renală în stadiul terminal. S-a raportat o asociere între riscul afecțiunii renale și regimul de dozare a IPP. Astfel, utilizarea IPP în doze mari sau administrarea de 2 ori pe zi a fost asociată cu un risc mai mare de leziuni renale. Nefrita interstițială acută este una dintre cele mai frecvente manifestări ale afecțiunilor renale (20%), relevată prin hematurie, eozinofilie și proteinurie. S-a considerat că NIA, cel mai probabil, este mediată imun de interacțiunea încrucișată de tip haptene a celulelor cu antigenii de pe membrana bazală tubulară sau producerea de anticorpi cu depunerea complexelor imune. Un alt mecanism poate fi determinat de hipomagneziemie cu disfuncție endotelială și stres oxidativ. Boala cronică de rinichi poate fi rezultatul NIA și LRA, precum și al dezvoltării directe a insuficienței renale cronice. Astfel, utilizarea IPP necesită monitorizarea atentă a funcției renale, în special la persoanele tinere, iar în cazul depistării disfuncției renale, se recomandă substituirea cu H₂-histaminoblocante [2, 4, 10, 15, 24, 33].

S-a emis ipoteza că dezvoltarea BCR poate fi influențată de inhibarea pompelor protonice tubulare, date constatate în condiții experimentale. În baza datelor de farmacocinetică se cunoaște că IPP sunt activați în canaliculele acide ale celulelor parietale, condiții puțin probabile în tubii renali. Concomitent, în studii *in vivo* nu s-a constatat inhibarea pompelor protonice tubulare la utilizarea omeprazolului în doza de 60 mg/zi [7].

Nefrita interstițială acută, asociată cu IPP, se consideră o reacție adversă rară mediată imun cu afectarea interstițiului și tubilor renali. Originea imună a NIA este confirmată prin faptul că nu există o corelație cu doza, latența, vârsta și sexul și este o caracteristică a întregului grup de IPP, deoarece s-au raportat cazuri pentru toți reprezentanții acestui grup. Evoluția bolii inițial se caracterizează prin lezarea celulelor epiteliale tubulare, urmată de apariția unui infiltrat limfocitar cu predominarea T-celulelor. Leziunile declanșate de acest infiltrat vor evolua cu scăderea funcției renale spre BCR cu fibroza interstițială și atrofie tubulară. Afectarea rinichilor se poate manifesta prin simptome nespecifice (oboseală, slăbiciune, artralgie, mialgie, febră, erupții

cutanate), care pot confunda NIA cu alte afecțiuni. În cazul suspectării NIA, eozinofilia servește ca un parametru distinctiv. Cu toate acestea, diagnosticarea NIA, indusă de IPP, poate fi dificilă, deoarece rar se manifestă triada caracteristică (febră, erupții cutanate, eozinofilie). Pentru stabilirea diagnosticului NIA pot fi importante anumite dereglări urinare, precum leucocituria sterilă, hematuria și eozinofilia urinară. Tratamentul NIA implică în general suspendarea IPP, administrarea de glucocorticoizi și tratamentul de substituție renală cu monitorizarea atentă a creatininei și ratei de filtrare glomerulară [21].

IPP și reacțiile adverse cardiovasculare

Analiza incidenței infarctului miocardic a arătat un risc cu 1,58 ori mai mare la persoanele care utilizau IPP, comparativ cu cele ce nu administrau aceste medicamente. Au fost propuse mai multe mecanisme responsabile de efectele adverse cardiovasculare la utilizarea IPP: disfuncția endotelială și senescența; diminuarea nivelului oxidului nitric (NO) în celulele endoteliale; hipomagneziemia; creșterea nivelului de cromogranină A [19].

Pacienții cu boli cardiovasculare utilizează IPP pentru profilaxia hemoragiilor gastrointestinale în timpul administrării antiagregantelor (acid acetilsalicilic, clopidogrel etc.). Prescrierea IPP în aceste situații a fost asociată cu un risc mai mare de morbiditate și mortalitate cardiovasculară (infarct miocardic, accident vascular-cerebral etc.). S-a raportat un risc crescut de reacții cardiovasculare majore la asocierea clopidogrelului cu IPP care se metabolizează prin CYP2C19 (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol). Aceasta se datorează faptului că IPP inhibă CYP2C19, ceea ce conduce la o diminuare a formării metabolitului activ al antiagregantului. Pe lângă acest mecanism, IPP pot crește incidența reacțiilor cardiovasculare prin următoarele mecanisme: scăderea nivelului NO prin inhibarea NOS endoteliale (NOS_e); reducerea formării NO din acidul azotic și nitratul anorganic; micșorarea formării S-nitrozotiolilor gastrici, donatori de NO; interferența cu absorbția acidului ascorbic cu activarea căilor dependente de speciile reactive ale oxigenului cu formarea în exces de superoxid și peroxinitriți; decuplarea NOS_e cu diminuarea formării de NO; inhibarea pompelor protonice lizozomale endoteliale cu declanșarea stresului oxidativ și senescenței endoteliale; creșterea nivelului cromograninei A și eliberarea endotelinei-1, ceea ce poate accelera ateroscleroza și bolile cardiovasculare [4, 12, 15, 16, 33].

IPP și reacțiile adverse hepatice

S-a raportat că 37-86% dintre pacienții cu ciroză hepatică erau tratați cu IPP, iar 34-74% nu aveau indicații adecvate pentru aceste medicamen-

te. Prescrierea pe termen lung a IPP la bolnavii cu afecțiuni hepatice cronice avea ca scop prevenirea sângerărilor în gastropatia hipertensivă portală, dar s-a constatat că acest tratament a fost inefficient. În cadrul studiului s-a constatat că utilizarea pe termen lung a IPP la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice a crescut incidența peritonitei bacteriene spontane (PBS), encefalopatiei hepatice (EH), infecției cu *Clostridium difficile* și indicele mortalității. Beneficiile și riscurile IPP la pacienții cu boala hepatică cronică trebuie evaluate în funcție de mai mulți factori, inclusiv relația doza-răspuns; durata utilizării IPP; prezența indicațiilor; gradul afecțiunii hepatice; utilizarea concomitentă a altor medicamente; starea imunității etc. [11, 18, 24, 27, 32].

Zeng Y. și colab (2021) în cadrul analizei raportărilor de reacții adverse din baza de date FDA (Food and Drug Administration, SUA) pentru perioada 2013-2019, au evidențiat 23825 de rapoarte privind efectele nedorite la IPP, dintre care 3253 s-au referit la cele hepatice. Toți IPP, cu excepția dexlansoprazolului și ilaprazolului care nu erau încă în uz, au fost menționați în rapoarte. Hepatita colestatică, colestaza, hepatita fulminantă, insuficiența hepatică subacută și hepatita acută au fost cele mai frecvente reacții adverse ale sistemului hepatobiliar. S-a constatat că afecțiunile colestatice au avut cea mai mare rată de raportare, probabil datorită manifestărilor clinice mai evidente sau simptomelor mai severe. În schimb, leziunile hepatocelulare (majorarea transaminazelor, fosfatazei alcaline etc.), relativ frecvent menționate în rezumatele IPP, au avut o rată relativ mică de raportare, cel mai probabil din cauza unor manifestări clinice mai puțin evidente și/sau a unei creșteri ușoare a activității enzimelor depistate la examenele biochimice. Encefalopatia hepatică, hiperamoniemia și coma hepatică au avut o rată mai mică de raportare, posibil din cauza prezenței comorbidităților și a utilizării concomitente a mai multor medicamente, ceea ce face dificilă stabilirea cauzelor reacțiilor adverse la IPP. Incidența reacțiilor adverse hepatice a fost observată la majoritatea IPP, cu o rată mai mare pentru pantoprazol, îndeosebi la pacienții cu ciroză [30].

Hipoaciditatea gastrică indusă de IPP poate provoca o creștere excesivă a bacteriilor la nivelul intestinului cu exacerbarea bolii hepatice alcoolice și cu riscul de encefalopatie hepatică, în special la pacienții cu ciroză hepatică [7, 10].

IPP și demența

Datele despre asocierea dintre utilizarea IPP și demență sunt contradictorii. În studiile non-randomizate, s-a raportat un risc crescut de demență la utilizatorii de IPP. S-a emis ipoteza că IPP, prin inhi-

barea H⁺/K⁺-ATP-azei, poate duce la o diminuare a pH-ului acid din lizozomii responsabili de degradarea beta-amiloidului. Astfel, are loc acumularea de beta-amiloid în creier, ceea ce ar putea duce la dezvoltarea demenței și bolii Alzheimer [4, 7, 10, 15, 26].

Analiza a 75000 de pacienți cu vârsta peste 75 de ani, fără antecedente de demență, a demonstrat că utilizarea IPP a crescut cu 38% riscul de demență și cu 44% riscul de boală Alzheimer. S-a constatat că acumularea de beta-amiloid a fost implicată în patogeneza bolii Alzheimer, iar lansoprazolul a determinat o majorare a nivelului de beta-amiloidului în condiții experimentale. În plus, deficitul de vitamina B12 poate fi responsabil de simptomele neurologice, inclusiv demența [22, 26, 33].

IPP și hipomagneziemia

După aproximativ două decenii de utilizare a omeprazolului, s-a constatat că IPP reduc nivelul de magneziu în sânge și eliminarea urinară la om, stări care au fost corectate doar prin administrarea intravenoasă de magneziu. Aceste date au demonstrat că IPP pot influența absorbția intestinală a Mg. Studiile ulterioare au arătat că omeprazolul a inhibat absorbția totală, transcelulară și paracelulară a magneziului la nivelul duodenului, jejunului, ileonului și colonului, cu un impact mai pronunțat asupra intestinului subțire. Inhibitorii pompei protonice afectează absorbția transcelulară a Mg prin hiperfosforilarea și hiperoxidarea unor reziduuri proteice ale canalelor specifice, precum și absorbția paracelulară prin modificări structurale ale epiteliului intestinului subțire și disfuncția secretorie a celulelor Paneth, care determină dezvoltarea infecțiilor și inflamației cronice cu diminuarea vilozităților și a zonei de absorbție a intestinului subțire [3, 22, 33].

S-a demonstrat că hipomagneziemia este o reacție adversă specifică pentru IPP, fiind caracteristică tuturor reprezentanților acestui grup de medicamente. Inhibitorii pompei protonice determină, de regulă, o reducere ușoară a nivelului de magneziu, cel mai frecvent asimptomatică. Simptomele hipomagneziemiei pot include slăbiciune generală, tetanie a mâinilor și crampe musculare, iar uneori pot apărea aritmii vital periculoase și convulsii. Prevalența hipomagneziemiei este de circa 19% (2-36%), iar riscul asociat depinde de un șir de factori predispozanți (populația, variabilitatea genetică, sexul feminin, insuficiența renală, diabetul zaharat, indicele masei corporale scăzut, doza și durata utilizării, administrarea concomitentă cu diuretice și alte medicamente etc.). În acest context, diabetul zaharat poate contribui la apariția hipomagneziemiei prin diminuarea aportului alimentar de Mg, pierderi renale crescute, afectarea secreției

de insulină și rezistența la insulină. Utilizarea diureticelor și prezența insuficienței renale pot produce de asemenea hipomagnezemie prin majorarea eliminării renale. S-a constatat, că reducerea nivelului de magneziu în sânge este asociată cu o scădere a excreției de magneziu prin urină, sugerând că IPP influențează absorbția intestinală a magneziului. S-a demonstrat că absorbția de magneziu în intestinul subțire are loc pe calea transcelulară și paracelulară. Calea transcelulară este mediată de subfamilia de canale ionice cu potențial tranzitoriu de receptor legate de melastatină (TRPM6 și TRPM7), care asigură absorbția a circa 30% Mg. S-a demonstrat că defectul genetic al expresiei acestor proteine determină hipomagnezemie. Calea paracelulară este asigurată de ocludine, claudine și E-cadherină, care mențin integritatea barierei intestinale și facilitează absorbția cationilor. Inhibitorii pompei protonice pot diminua absorbția paracelulară pasivă prin influențarea disponibilității Mg și permeabilității joncțiunilor intercelulare. Astfel, IPP prin micșorarea acidității sucului gastric cresc pH-ul luminal în duoden, jejun și ileon, ceea ce determină diminuarea solubilității sărurilor de Mg și reducerea absorbției Mg după o doză sau tratamentul de durată cu omeprazol. Calea paracelulară de absorbție a Mg este redusă de IPP prin mecanisme directe (reducerea expresiei claudinelor cu creșterea permeabilității membranelor) și indirecte (creșterea pH-ului luminal). Perturbarea absorbției intestinale a Mg, indusă de IPP, poate fi determinată și de modificările cantitative și calitative ale microbiomului intestinului, inclusiv colonului, ca urmare a creșterii pH-ului și dereglării fermentației bacteriene. Tratamentul hipomagneziemiei poate fi axat pe utilizarea dozei minime eficiente sau pe întreruperea utilizării IPP, substituindu-i cu H₂-histaminoblocantele, suplimentarea cu preparate de Mg și utilizarea pre- și probioticelor. Întreruperea administrării IPP se consideră metoda cea mai eficientă, deoarece suplimentarea pe cale orală cu preparate de Mg rezolvă doar parțial problema. În cazul în care este necesară suprimarea secreției gastrice, IPP pot fi substituiți prin H₂-histaminoblocante. Prescrierea preparatelor de magneziu poate corecta hipomagnezemia datorită intensificării absorbției Mg pe calea paracelulară, iar pentru o corecție adecvată este necesară o utilizare pe termen lung, deoarece magneziul este un cation intracelular cu concentrații predominante în țesuturi. Raționalitatea utilizării pre- și probioticelor se bazează pe următoarele mecanisme: creșterea diversității bacteriene prin diete bogate în fibre; majorarea producției de acizi grași cu lanț scurt (acetat, propionat, butirat) datorită fermentării fibrelor alimentare cu acidificarea pH-ului intraluminal [8, 17, 23].

Importanța clinică a hipomagneziemiei este determinată de simptomele potențial severe și asociate cu alte anomalii metabolice, cum ar fi hipocalciemia, hipokaliemia, hipofosfatemia. Consecințele hipomagneziemiei se pot manifesta prin tulburări cardiovasculare (modificări electrocardiografice (alungirea complexului QRS și intervalului PR, inversarea undelor T și U), aritmii (ventriculare, tahicardie supraventriculară, torsade de pointes), creșterea incidenței supradozării digitalicelor, hipertensiune arterială), endocrine (risc de diabet zaharat, eliberarea parathormonului și rezistența la el), neuromusculare (crampe sau slăbiciune musculară, spasm carpopedal, tetanie), neuropsihice (vertij, ataxie, convulsii, depresie, psihoză), osoase (osteoporoză, osteomalacie) și electrolitice (hipocalciemie, hipokaliemie, hipofosfatemie) [17].

E necesar de reținut că riscul de hipomagneziemie poate crește la asocierea cu unele medicamente datorită accelerării influxului de magneziu în celulă (insulină, epinefrină, salbumatol, terbutalină, teofilină etc.); pierderilor gastrointestinale (cauzate de utilizarea de laxative, antibiotice, metformină, antitumorale etc.) și excreției urinare (datorită unor medicamente antitumorale, precum carboplatină, cisplatină, cetuximab, panitumumab, ciclosporină, tacrolimus) [17].

IPP și fracturile oaselor

Studiile observaționale, de cohortă, randomizate și meta-analizele au prezentat date contradictorii referitoare la corelația dintre utilizarea IPP și incidența fracturilor osoase. Un șir de studii și meta-analize au arătat o corelație dintre utilizarea IPP și un risc crescut de fracturi osoase cu până la 33%, inclusiv fracturi de șold cu 26% și fracturi ale coloanei vertebrale cu 58%. Analiza relației dintre folosirea IPP și densitatea minerală osoasă a demonstrat o micșorare semnificativă a acesteia la nivelul coloanei vertebrale, colului femural și șoldului total după 5 și 10 ani de utilizare. Riscul de fracturi a fost asociat cu vârsta înaintată, sexul feminin, fumatul și utilizarea concomitentă a unor medicamente (cum ar fi glucocorticoizii etc.), dar și cu durata administrării IPP, în special pe termen lung. S-a estimat că mecanismele responsabile de fracturile osoase pot fi inhibarea activității osteoclaștilor cu afectarea remodelării și structurii osului, precum și prezența factorilor de risc. De asemenea, geneza fracturilor osoase poate fi determinată de hiposecreția acidului clorhidric cu diminuarea absorbției transcelulare și paracelulare a calciului. Cu toate acestea, Asociația Americană de Gastroenterologie nu recomandă screeningul de rutină a densității minerale osoase și suplimentarea de calciu la utilizarea IPP pe termen lung. În aceste situații, medicii practicieni trebuie să țină cont de

potențialul fracturilor, în special la pacienții cu factori de risc [22, 26, 33].

Unele studii observaționale și meta-analize au raportat despre o incidență mai mare a fracturilor la utilizatorii de IPP. S-a concluzionat că hipoaciditatea gastrică reduce dizolvarea și ionizarea sărurilor de calciu, conducând la diminuarea absorbției ionilor. În consecință, utilizarea prelungită a IPP poate determina pierderi minerale osoase cu dezvoltarea ulterioară a osteoporozei și a fracturilor. Concomitent, hipergastrinemia indusă de IPP poate duce la hiperparatirodism cu demineralizarea ulterioară a oaselor [4, 5, 7, 16, 24, 25, 33].

În 2010, FDA a emis un avertisment cu privire la un risc crescut de fracturi ale coloanei vertebrale, articulației mâinii și șoldului. Studiile experimentale și observaționale au raportat reducerea densității minerale osoase, osteoporoza și eșecul implantului dentar în cazul tratamentului cu IPP. S-a presupus că aceste manifestări pot fi determinate de următoarele mecanisme: dereglarea echilibrului dintre activitatea osteoclaștilor și osteoblaștilor; hiperplazia glandei paratiroide indusă de hipergastrinemie; secreția de histamină prin hipergastrinemie cu determinarea osteoclastogenezei și resorbției osoase; micșorarea producerii de colagen osos; inhibarea H⁺-ATP-asei vacuolare a osteoclaștilor cu majorarea resorbției osoase și eliberării de deoxipiridinolină; reducerea absorbției calciului prin hipoaciditate și hiperparatirodismul secundar; dereglarea formării metabolitelor vitaminei D și activității osteoclaștilor datorită hipomagneziemiei induse [16].

IPP și deficitul vitaminei B₁₂

Inhibitorii pompei protonice, prin inhibarea secreției acidului clorhidric necesar pentru eliberarea vitaminei B₁₂ de proteinele dietetice și pentru cuplarea cu factorul intrinsec, pot duce la un deficit al absorbției acesteia. Astfel, utilizarea de IPP timp de peste 2 ani a fost asociată cu un risc crescut de hipovitaminoză B₁₂ cu aproximativ 65%, mai ales la persoanele peste 50 de ani. Totuși, ghidurile nu recomandă monitorizarea nivelului de vitamina B₁₂ în cazul tratamentului pe termen lung cu IPP [22, 24, 26, 33].

S-a emis ipoteza că hipoaciditatea gastică indusă de IPP se asociază cu colonizarea și creșterea excesivă a bacteriilor, cu utilizarea de către microorganisme a vitaminei B₁₂ cu deficitul ulterior al vitaminei. Suplimentarea cu cianocobalamină administrată intern a demonstrat îmbunătățirea hipovitaminozei B₁₂. Datele contradictorii privind utilizarea IPP și deficitul vitaminei B₁₂ pot fi explicate prin faptul că manifestările clinice, de regulă, apar tardiv în dezvoltarea dereglărilor morfologice (anemie megaloblastică etc.). Manifestările deficitului vitaminei B₁₂

se datorează dereglărilor la nivelul metabolismului și sistemului enzimatic, unde vitamina B₁₂ acționează ca o coenzimă. Aceste perturbări nu se manifestă în mod evident clinic sau în rezultatele de laborator și necesită metode specifice de determinare. În concluzie, în cazul utilizării pe termen lung a IPP, este necesară o monitorizare periodică a nivelului vitaminei B₁₂, îndeosebi la pacienții vârstnici, iar suplimentarea cu cianocobalamină ar fi rezonabilă dacă terapia cu IPP nu poate fi întreruptă [2, 4].

IPP și deficitul de fier

Până în prezent, nu există date directe care să confirme asocierea dintre utilizarea IPP și deficitul de fier. Cu toate acestea, fiziologia absorbției fierului a demonstrat necesitatea acidului clorhidric pentru reducerea Fe³⁺ la Fe²⁺, formă care poate fi absorbită. Supresia secreției acide de IPP sugerează posibilitatea anemiei feriprive la utilizatorii de IPP, în special pe termen lung. S-a observat, de asemenea, o reducere a absorbției fierului la pacienții cu gastrită atrofică cronică. Astfel, la pacienții care urmează terapie cu IPP, este important să se monitorizeze nivelul de fier, îndeosebi la persoanele în vârstă și la cele care au dezvoltat anemie din alte cauze (femeile de vârstă fertilă, pacienți cu boală inflamatoare a intestinului) [2, 4, 24].

IPP și rabdomioliza

Analiza reacțiilor adverse raportate între 2013-2021, preluate din baza de date FDA (Food and Drug Administration), a identificat 57 de cazuri de rabdomioliză asociate cu IPP. Un alt studiu retrospectiv a arătat că din 8610 cazuri de rabdomioliză, raportate în perioada 2004-2009, 99 erau asociate cu omeprazolul. În plus, din baza de date a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) au fost extrase 292 de cazuri de miopatii induse de IPP. Aceste studii au demonstrat că o parte semnificativă dintre cazurile de rabdomioliză erau determinate de utilizarea concomitentă cu statinele, cunoscute cauze ale acestui tip de reacții adverse. S-a concluzionat că mecanismele posibile ale rabdomiolizei, cauzate de IPP, pot fi determinate de: modificarea metabolismului IPP prin intermediul CYP2C19 și inhibiția CYP3A4 indusă de IPP, ceea ce modifică metabolismul statinelor; inhibarea H⁺/K⁺-ATP-azei în musculatura netedă vasculară cu vasoconstricție, ischemie și leziuni celulare; supraexpresia sintezei proteinelor musculare, mediată de receptorii de hidrocarburi aril [1, 24, 26].

Concluzii

Medicii trebuie să acorde o atenție deosebită prescrierii IPP, mai ales în cazul pacienților în vârstă, spitalizați, supuși terapiei cu imunodepresive, cu comorbidități care utilizează mai multe medicamente sau prezintă factori de risc. În acest context,

prescrierea IPP necesită respectarea următoarelor recomandări generale: utilizarea lor doar în cazul indicației certe; minimalizarea dozei și duratei tratamentului; administrarea celei mai mici doze eficiente la tratamentul pe termen lung.

Bibliografie

1. Altebainawi A.F., Alfaraj L.A., Alharbi A.A. et al. Association between proton pump inhibitors and rhabdomyolysis risk: a post-marketing surveillance using FDA adverse event reporting system (FAERS) database. In: *Ther Adv Drug Saf.* 2023 Feb 27;14:20420986231154075. doi: 10.1177/20420986231154075.
2. Castellana C., Pecere S., Furnari M. et al. Side effects of long-term use of proton pump inhibitors: practical considerations. In: *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 541-549. doi:10.20452/pamw.15997.
3. Chamniansawat S., Suksridechacin N, Thongon N. Current opinion on the regulation of small intestinal magnesium absorption. In: *World J Gastroenterol.* 2023 Jan 14; 29(2): 332-342. doi: 10.3748/wjg.v29.i2.332.
4. Chinzon D., Domingues G., Tosoletto N., Perrotti M. Safety of long-term proton pump inhibitors: facts and myths. In: *Arq Gastroenterol.* 2022 Apr-Jun;59(2):219-225. doi: 10.1590/S0004-2803.202202000-40.
5. Edinoff A.N., Wu N.W., Parker K. et al. Proton Pump Inhibitors, Kidney Damage, and Mortality: An Updated Narrative Review. In: *Adv Ther.* 2023 Jun;40(6):2693-2709. doi: 10.1007/s12325-023-02476-3.
6. Fong P., Chan S.T., Lei P.N. et al. Association of suicidal ideation and depression with the use of proton pump inhibitors in adults: a cross-sectional study. In: *Sci Rep.* 2022 Nov 14;12(1):19539. doi: 10.1038/s41598-022-24244-z.
7. Fossmark R., Martinsen T.C., Waldum H.L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. In: *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 21;20(20):5203. doi: 10.3390/ijms20205203.
8. Gommers L.M.M., Hoenderop J.G.J., de Baaij J.H.F. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. In: *Acta Physiol (Oxf).* 2022 Aug;235(4):e13846. doi: 10.1111/apha.13846.
9. Guo H., Zhang R, Zhang P. et al. Association of proton pump inhibitors with gastric and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis. In: *Front Pharmacol.* 2023 Mar 16;14:1129948. doi: 10.3389/fphar.2023.1129948.
10. Haastrop P.F., Thompson W., Søndergaard J., Jarbøl D.E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. In: *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018 Aug;123(2):114-121. doi: 10.1111/bcpt.13023.
11. Hwang S.J., Lee D.H., Koh S.J. et al. Correlation Between Proton Pump Inhibitors and the Complications of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Turk J Gastroenterol.* 2022 Jan;33(1):44-52. doi: 10.5152/tjg.2022.20689.
12. Jeridi D., Pellat A., Ginestet C. et al. The Safety of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Cardiovascular Health: A Meta-Analysis. In: *J Clin Med.* 2022 Jul 15;11(14):4096. doi: 10.3390/jcm11144096.
13. Kiecka A., Szczepanik M. Proton pump inhibitor-induced gut dysbiosis and immunomodulation:

- current knowledge and potential restoration by probiotics. In: *Pharmacol. Rep.* 2023. doi.org/10.1007/s43440-023-00489-x.
14. Kim G.H. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. In: *Gut Liver.* 2021 Sep 15;15(5):646-652. doi: 10.5009/gnl20036.
 15. Kinoshita Y, Ishimura N., Ishihara S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. In: *J Neurogastroenterol Motil.* 2018 Apr 30;24(2):182-196. doi: 10.5056/jnm18001.
 16. Lata T., Trautman J., Townend P., Wilson R.B. Current management of gastro-oesophageal reflux disease-treatment costs, safety profile, and effectiveness: a narrative review. In: *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2023 Apr 18;11:goad008. doi: 10.1093/gastro/goad008.
 17. Liamis G., Hoorn E.J., Florentin M., Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. In: *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Aug; 9(4): e00829. doi: 10.1002/prp2.829.
 18. Mak L.Y., Fung J. Proton pump inhibitors in chronic liver disease: accomplice or bystander?. In: *Hepatol Int* 2020, 14, 299–301. doi.org/10.1007/s12072-020-10033-1.
 19. Manolis A.A., Manolis T.A., Melita H. et al. Proton pump inhibitors and cardiovascular adverse effects: Real or surreal worries? In: *European Journal of Internal Medicine.* 2020 February. 72; 15-26. doi.org/10.1016/j.ejim.2019.11.017.
 20. Mitra S., Hussain S., Rahman R. et al. A survey on the incidence of common musculoskeletal side effects among the patients taking long-term anti-ulcerant therapies in Bangladesh. In: *Toxicology Reports.* 2022, 9, 1796–1805. doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.09.007.
 21. Morschel C.F., Mafra D., Eduardo J.C.C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. In: *J Bras Nefrol.* 2018 Jul-Sep;40(3):301-306. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021.
 22. Nehra A.K., Alexander J.A., Loftus C.G., Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. In: *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):240-246. doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022.
 23. Seah S., Tan Yk., Teh K. et al. Proton-pump inhibitor use amongst patients with severe hypomagnesemia. In: *Front Pharmacol.* 2023 Jan 30;14:1092476. doi: 10.3389/fphar.2023.1092476.
 24. Suriya R., Karthickeyan K. Long-term consequences of proton pump inhibitor usage: associated risks. In: *Eur. Chem. Bull.* 2023, 12 (special issue 1, part-b), 4548-4556. doi:10.31838/ecb/2023.12.s1-b.449.
 25. Thong B.K.S., Ima-Nirwana S., Chin K.Y. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. In: *Int J Environ Res Public Health.* 2019 May 5;16(9):1571. doi: 10.3390/ijerph16091571.
 26. Vaezi M.F., Yu-Xiao Yang, Howden C.W. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. In: *Gastroenterology.* 2017;153(1): 35-48. doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.047.
 27. Weersink R.A., Bouma M., Burger D.M. et al. Safe use of proton pump inhibitors in patients with cirrhosis. In: *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Aug;84(8):1806-1820. doi: 10.1111/bcp.13615.
 28. Wicinski M., Malinowski B., Puk O. et al. Possible Effects of Proton Pump Inhibitors on Hearing Loss Development In: *BioMed Research International Volume.* 2019, Article ID 4853695, 10p. doi.org/10.1155/2019/4853695.
 29. Yibirin M., De Oliveira D., Valera R. et al. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. In: *Cureus.* 2021 Jan 18;13(1):e12759. doi: 10.7759/cureus.12759.
 30. Zeng Y., Dai Y., Zhou Z. et al. Hepatotoxicity-Related Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors: A Cross-Sectional Study of Signal Mining and Analysis of the FDA Adverse Event Report System Database. In: *Front Med (Lausanne).* 2021 Nov 15;8:648164. doi: 10.3389/fmed.2021.648164.
 31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Депрескрайбинг ингибиторов протонной помпы и выбор оптимального препарата данной группы (по результатам научного форума, состоявшегося в рамках XXVI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели). В: *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(6):7–18. doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-7-18.
 32. Осипенко М.Ф., Жук Е.А. Ингибиторы протонной помпы и болезни печени: современное состояние вопроса. В: *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.).* 2013; 1: 18-20.
 33. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Краснов Г.С. Возможные нежелательные побочные реакции ингибиторов протонной помпы у больных пожилого и старческого возраста. В: *Лечебное дело.* 2018. №4. С. 7-18. doi:10.24411/2071-5315-2018-12060.
 34. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике? В: *Альманах клинической медицины.* 2022. Том 50, № 6 С. 357-366. doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-051.

Autor corespondent:

Nicolae Bacinschi, profesor universitar,
IP USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel. 079104662
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

TRATAMENTUL NUTRIȚIONAL AL BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE

Svetlana ȚURCAN

Disciplina de gastroenterologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).03](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).03)

Rezumat

În acest articol se prezintă o sinteză a publicațiilor relevante din literatura științifică, abordând importanța tratamentului nutrițional în rândul pacienților cu boli inflamatorii intestinale (BII). Sunt analizate critic, din punct de vedere al medicinei bazate pe dovezi, diverse diete restrictive și de eliminare, inclusiv: nutriția enterală exclusivă, dieta „low-FODMAP”, specifică cu carbohidrați, paleolitică, antiinflamatoare, CD-TREAT și altele. Deși există nenumărate cărți și site-uri web despre „nutriția medicală” în contextul BII, datele disponibile nu furnizează dovezi concludente în favoarea dietelor restrictive pentru acești pacienți cu BII. Astfel, recomandările actuale pentru acești pacienți trebuie să se concentreze mai degrabă pe o alimentație sănătoasă și echilibrată, bazată pe produse naturale și neprocesate, decât pe limitarea și/sau adăugarea anumitor componente dietetice. În afară de aceasta, pacienții cu BII trebuie încurajați să practice activitate fizică adecvată, care în perioada de remisiune nu ar trebui să difere semnificativ de cea recomandată persoanelor sănătoase.

Cuvinte-cheie: nutriție, tratament dietetic, boli inflamatorii intestinale, colită ulcerativă, boala Crohn

Summary

Nutritional therapy for inflammatory bowel disease

This article presents a synthesis of publications from the relevant scientific literature, addressed to the importance of nutritional treatment in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). Various restrictive and elimination diets are critically reviewed from the perspective of evidence-based medicine, including: exclusive enteral nutrition, low-FODMAP, specific carbohydrate, paleolithic, anti-inflammatory, CD-TREAT, and other diets. Although there are countless books and websites on „medical nutrition” in IBD, there is no conclusive evidence to support restrictive diets in IBD patients. Thus, current recommendations for these patients should rather focus on a healthy and balanced diet, based on natural, unprocessed products, rather than limiting and/or adding certain dietary components. In addition, patients with IBD should be encouraged to practice appropriate physical activity, which during the remission period should not differ from that recommended for healthy people.

Keywords: nutrition, dietary treatment, inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease

Резюме

Лечебное питание при воспалительных заболеваниях кишечника

В данной статье представлен синтез публикаций из актуальной научной литературы, посвященных важности диетотерапии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). С точки зрения до-

казательной медицины критически рассмотрены различные ограничительные и элиминационные диеты, в том числе: исключительно энтеральное питание, диета с низким содержанием FODMAP, специфическая углеводная, палеолитическая, противовоспалительная, CD-TREAT и другие диеты. Несмотря на огромное количество книг и веб-сайтов о «лечебном питании» при ВЗК, нет надежных доказательств в пользу ограничительных диет у пациентов с ВЗК. Таким образом, текущие рекомендации для этих пациентов должны быть скорее сосредоточены на здоровом и сбалансированном питании, основанном на натуральных, необработанных продуктах, чем на ограничении и/или добавлении определенных диетических компонентов. Кроме того, больных ВЗК следует поощрять к адекватной физической активности, которая в период ремиссии не должна отличаться от рекомендуемой для здоровых людей.

Ключевые слова: питание, диетотерапия, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона

Introducere

Principalele forme nosologice ale bolilor inflamatorii intestinale (BII) sunt colita ulcerativă (CU) și boala Crohn (BC). Etiologia BII rămâne încă necunoscută. Se consideră că factorii de mediu (alimentari, chimici, virali, bacterieni, parazitari), în interacțiune cu un răspuns imunitar modificat, contribuie la dezvoltarea bolii la indivizii cu predispoziție genetică. Un răspuns imun anormal format genetic și fenotipic duce la inflamația cronică la nivelul intestinului.

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie cronică idiopatică a colonului, caracterizată prin inflamație difuză limitată la nivelul mucoasei, agravată de numeroase complicații intestinale și extraintestinale. În majoritatea cazurilor, colita ulceroasă debutează cu o leziune a rectului și tinde spre răspândire proximală, până la o leziune totală a întregului colon. Conform datelor din literatură și studiilor locale [1], inflamația rămâne localizată la nivelul distal în 20-30% dintre cazuri și se extinde proximal în 70-80%.

Boala Crohn se definește ca boala idiopatică autoimună cu inflamație cronică transmurală și segmentară a tubului digestiv, care poate interesa orice segment al acestuia: de la cavitatea bucală până la anus, localizându-se, cu predilecție la nivelul ileo-cecal. Evoluția BC variază foarte mult. În general, se observă o tendință spre o evoluție

progresivă, extinderea leziunilor și apariția complicațiilor bolii.

Atât în BC, cât și în CU, malnutriția este asociată cu predominarea proceselor catabolice, pierderea de proteine și alte elemente cu mucus și sânge în scaun, precum și malnutriția pacientului din cauza scăderii apetitului etc. Cu toate acestea, în cazul BC cu afectarea intestinului subțire, malnutriția se datorează în mare parte malabsorbției nutrienților, vitaminelor, macro- și microelementelor în zonele afectate. Malnutriția în BC poate fi mai pronunțată și persistă chiar și atunci când boala este în remisiune. În acest context, importanța nutriției terapeutice în BII nu poate fi subestimată.

1. Rolul nutriției în dezvoltarea BII

BII sunt boli autoimune care apar la indivizii cu predispoziție genetică în urma expunerii la anumiți factori de mediu. În ciuda faptului că acești factori sunt încă insuficient studiați, iar factorul declanșator al inflamației cronice în intestin nu a fost stabilit, rolul nutriției în patogeneză este unul important. În regiunile cu cea mai naturală alimentație autohtonă, prevalența BII este redusă, dar odată cu schimbarea nutriției, incluzând din ce în ce mai multe alimente modificate/procesate în dietă, se observă o creștere a prevalenței BII.

Creșterea incidenței atât a CU, cât și a BC în țările dezvoltate economic a sugerat rolul așa-numitei „diete occidentale” în dezvoltarea BII. Această dietă se caracterizează printr-un conținut ridicat de proteine animale, grăsimi saturate, sare și alcool, reducând în același timp consumul de legume și fructe. În prezent, nu există o înțelegere completă a modului în care acest tip de dietă afectează apariția BII, dar unele mecanisme sunt bine studiate. Astfel, a fost dovedită influența grăsimilor saturate asupra numărului de așa-numiți receptori de tip toll-like. Acești receptori, localizați pe celulele imune, inclusiv pe macrofagele intestinale, sunt responsabili de transmiterea semnalelor de la microorganismele microflorei intestinale. Consumul de alimente prăjite care conțin grăsimi saturate poate stimula acești receptori și provoca inflamații în intestin. Acizii grași polinesaturați, dimpotrivă, reduc expresia (sinteza) receptorilor și au un efect invers, preventiv. Pe de altă parte, se știe că alimentele bogate în grăsimi și zaharoză cresc permeabilitatea peretelui intestinal, ceea ce contribuie și la inflamație.

Alte elemente din alimentație au o valoare protectoare. Unii aminoacizi, de exemplu, arginina și glutamina reduc permeabilitatea intestinală, măresc sinteza mucinei mucoase, ceea ce crește bariera protectoare a mucoasei intestinale. Fibrele alimentare, acizii grași cu lanț scurt, sunt descompuse de bacteriile intestinale în butirati, care sunt o sursă importantă de energie pentru enterocite și,

de asemenea, cresc rezistența intestinală. În plus, nu trebuie de subestimat impactul alimentelor asupra compoziției microbiotei intestinale, un element cheie în dezvoltarea BII.

Cele mai recente recomandări ale Societății Europene pentru Nutriție Enterală și Parenterală (ESPEN) pentru dietoterapie în BII, publicate în 2020, oferă o analiză detaliată a relației posibile dintre nutriție și apariția acestor boli [2]. Prima recomandare indică faptul că o dietă bogată în fructe și legume, bogată în omega-3 și săracă în acizi grași omega-6, este asociată cu un risc redus de apariție a CU și BC și, prin urmare, este recomandată ca dietă preventivă pentru pacienții cu risc crescut, cum ar fi membrii familiilor pacienților.

Unul dintre cele mai mari și mai informative studii în acest domeniu a fost un studiu observațional, care a inclus date de la peste 200.000 de participanți, pe o perioadă de 20-30 de ani. Prin urmărirea pe termen lung, cercetătorii au identificat o serie de alimente care au fost asociate cu mai multe inflamații cronice. Autorii le-au numit produse cu un indice de inflamație EDIP (Empirically developed dietary inflammatory potential), asociat cu o creștere a nivelului în sânge a unor markeri ai inflamației, precum proteina C reactivă și altele. Alimentele cu indicele EDIP ridicat au inclus carne procesată, carne roșie, carne de organe (măruntaie), anumite soiuri de pește și fructe de mare, cereale rafinate și băuturi cu conținut ridicat sau scăzut de energie, cu glucoză, fructoză și îndulcitori (obișnuiți și dietetici). Alimentele asociate cu un indice EDIP mai scăzut au inclus vinul, ceaiul, cafeaua, legumele galbene-închis, legumele verzi și cu frunze, gustările, floricelele de porumb, sucurile de fructe și pizza. O dietă cu valori înalte ale indicelui EDIP sumar crește riscul de dezvoltare a BC cu 45%. Este remarcabil faptul că participanții care au trecut la o dietă cu un potențial proinflamator ridicat în urmă cu aproximativ 8 ani au avut un risc de 2 ori mai mare de a dezvolta boala Crohn, comparativ cu cei care au menținut o dietă cu un indice EDIP scăzut. Autorii au presupus că acest lucru vorbește despre efectul dinamic al dietei asupra riscului de a dezvolta BII [3].

Recomandările de mai sus sunt adresate persoanelor sănătoase cu predispoziție la BII, dar și pentru prevenirea majorității bolilor. Pentru pacienții cu BII, recomandările dietetice diferă semnificativ și acest lucru se datorează, în primul rând, particularităților metabolismului nutrienților în aceste afecțiuni.

2. Terapia nutrițională în BII

Alimentația adecvată joacă un rol important în tratamentul pacienților cu BII și include prevenirea malnutriției și a deficiențelor de micronutrienți, prevenirea osteoporozei, iar la copii – contribuie la creșterea și dezvoltarea optimă.

Una dintre problemele de bază ale nutriției este determinarea cantității totale de energie necesară în BII. Diverse ghiduri internaționale și naționale [2, 3, 4] sugerează, în general, că necesitățile energetice ale pacienților cu BII sunt similare cu cele ale populației sănătoase. Este important ca aportul caloric total al alimentelor să nu fie redus semnificativ. În fazele active ale bolii, procesele catabolice cresc și poate fi necesară creșterea valorii energetice a alimentelor, dar în majoritatea cazurilor această creștere nu este mare și este compensată de un stil de viață sedentar în perioadele de acutizare. Dar pierderile de proteine pot fi semnificative și, prin urmare, se recomandă o dietă hiperproteică în perioadele de exacerbare (până la 1,2-1,5 g/kg/zi la adulți). În timpul remisiunii, necesarul de proteine nu este, de obicei, crescut și se recomandă aproximativ 1 g/kg/zi pentru adulți, precum și pentru persoanele sănătoase.

O altă problemă importantă este dieta, adică recomandările restrictive sau alte recomandări de alimentație. Dietele tradiționale (de exemplu, tabelele Pevzner, în special dieta nr. 4) nu s-au dovedit a fi eficiente în cazul BC și CU. În practică, ele nu duc decât la progresia malnutriției sau la agravarea deficiențelor nutriționale deja existente. Recomandările de a evita legumele și fructele proaspete nu sunt bazate pe dovezi științifice. Cu toate acestea, majoritatea pacienților consideră că alimentația este cauza exacerării și afectează evoluția bolii. Astfel, autorii francezi au publicat rezultatele unui sondaj efectuat pe 244 de pacienți cu BII privind impactul alimentației asupra evoluției bolii. Aproape 16% dintre aceștia erau siguri că dieta este de „vină” pentru dezvoltarea bolii lor, aproximativ 58% dintre participanți credeau că alimentele ar putea juca un rol în exacerarea BII și 40% considerau alimentația ca un factor de risc pentru complicațiile bolii [5].

Ghidul ESPEN, ca și alte ghiduri sau consensuri, subliniază că „nu există o „dietă pentru BII” care să poată fi recomandată pentru a obține remisiune la pacienții cu BII cu boală în evoluție activă”. Desigur, anumite alimente pot accentua simptome precum diareea sau balonarea ș.a., dar restricția sau excluderea lor nu contribuie la obținerea mai rapidă a remisiunii.

3. Dietele experimentale și de eliminare în BII

3.1. Nutriția enterală exclusivă

Nutriția enterală exclusivă (NEE) este singura dietă care s-a dovedit a fi eficientă la pacienți, în special la copiii cu boala Crohn. Nutriția enterală, indiferent dacă este elementară (compusă din elemente alimentare hidrolizate) sau non-elementară (formată din substanțe alimentare întregi, nehidrolizate), este o dietă lichidă care se administrează pe cale orală sau prin sondă. NEE este considerată o opțiune de tratament de primă linie la copiii cu BC cu formă luminală activă (nostenozantă, nepenetrantă). Această dietă

induce remisiunea la 80% dintre pacienții pediatrici cu BC după 6-8 săptămâni și contribuie la o eficacitate mai bună și o vindecare mai rapidă a mucoasei în comparație cu tratamentul cu corticosteroizi. Aceeași eficacitate în inducerea remisiunii poate fi obținută indiferent dacă sunt utilizate regimuri elementare sau neelementare de tratament. Totuși, la pacienții adulți cu boala Crohn, NEE este mai puțin eficientă decât corticosteroizii, iar adăugarea ei la terapia hormonală nu crește semnificativ dinamica pozitivă a bolii, motiv pentru care această dietă este rar utilizată la adulți, iar ECCO nu recomandă NEE ca terapie pentru inducerea remisiunii la adulți. Cu toate acestea, spre deosebire de Europa, în Japonia NEE este utilizată ca terapie primară la pacienții adulți cu boala Crohn, bazându-se pe un studiu japonez care a arătat o frecvență mai înaltă de inducere a remisiunii și un profil de siguranță mai bun [6].

Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda NEE pentru menținerea remisiunii în BC, iar această dietă nu s-a dovedit a fi eficientă în CU.

3.2. Dieta „low-FODMAP”

Acronimul FODMAP reprezintă un grup de carbohidrați fermentabili (F) - oligo- (O), di- (D) monozaharide (M) și polioli (P); termenul „low” (scăzut) înseamnă că în această dietă, acești carbohidrați trebuie reduși la volume bine tolerate. În organismul uman nu există enzime pentru a digera acești carbohidrați și practic nu sunt absorbiți în intestinul subțire, ci sunt descompuși activ de bacteriile intestinale. Ca urmare, în secțiunile distale ale intestinului subțire și în intestinul gros se formează o cantitate semnificativă de gaze, compuși activi osmotici, ceea ce poate provoca scaune moi, dureri abdominale, zgomote și balonare.

Carbohidrații FODMAP includ lactoza, fructoza, fructanii și galactanii, precum și polioli (alcooli polihidroxicili). Dieta low-FODMAP constă în eliminarea alimentelor bogate în aceste substanțe din alimentație (eficacitatea se evaluează în decurs de 3-6 săptămâni, deși efectul apare de obicei mai devreme). În mod tradițional, această dietă se recomandă pacienților cu balonare și sindrom de intestin iritabil, dar a fost evaluată în continuare și pentru BII. Există puține studii controlate care evaluează eficacitatea dietei low-FODMAP în apariția episoadelor de BII, iar studiile deja existente nu au constatat diferențe semnificative în obținerea remisiunii bolii. În ceea ce privește efectul dietei low-FODMAP asupra simptomelor gastrointestinale la pacienții cu BII în remisiune, s-au obținut rezultate încurajatoare. Meta-analiza (ca cel mai credibil tip de evaluare clinică a eficacității) realizată de Zhan Y.L. și coautorii în 2018 [7] a arătat că simptome precum scaunele moi, balonarea și durerea în abdomen, greața și vărsăturile au fost semnificativ mai puțin pronunțate

la pacienții cu BC și CU în remisiune, dacă urmau o dietă low-FODMAP.

Astfel, această dietă poate fi recomandată (inclusiv cu modificări în funcție de intoleranța individuală la anumite produse) pacienților cu BII în remisiune care au balonare, dureri abdominale episodice și greață.

3.3. Dieta specifică cu carbohidrați (engl. *Specific carbohydrate diet*)

Dieta specifică cu carbohidrați (DSC) a fost dezvoltată și propusă de pediaterul american Sydney Valentin Haas încă în anul 1924 pentru pacienții cu boală celiacă (intoleranță la gluten). Mai târziu, această dietă a devenit populară în rândul pacienților cu colită ulceroasă datorită cărții biochimistului Elaine Gottschall „Ruperea cercului vicios: Sănătatea intestinală prin dietă” (Breaking the Vicious Cycle: Intestinal Health Through Diet). Această dietă se bazează pe presupunerea că unii carbohidrați (dizaharide și polizaharide), la o digestie și absorbție insuficientă, provoacă în intestin creșterea bacteriilor condiționat patogene, care nu numai că schimbă compoziția calitativă și cantitativă a microbiotei intestinale, dar și contribuie la menținerea procesului inflamator în mucoasa intestinală.

Dieta specifică cu carbohidrați (DSC) exclude carbohidrații complecși (care se găsesc în principal în cereale, cartofi) și restricționează carbohidrații simpli, cum ar fi glucoza, fructoza și galactoza. Această dietă este dificil de urmat pe termen lung, din acest motiv a fost studiată în special în perioada de acutizare a BII. Cu toate acestea, studiile disponibile în prezent privind eficacitatea DSC în BII sunt limitate de calitatea slabă: unele sunt sondaje pe internet, altele sunt evaluări retrospective ale simptomelor și analizelor, iar altele implică un număr mic de pacienți în grupurile de studiu. Mai semnificative sunt studiile care evaluează nu doar simptomele bolii, ci și vindecarea membranei mucoase a tractului gastrointestinal. Astfel, o comparație între DSC și dieta mediteraneană la pacienții cu BC n-a scos în evidență un avantaj al primei [8]. Prin urmare, această dietă nu este recomandată de ghidurile clinice actuale din domeniu.

3.4. Dieta paleolitică sau dieta Paleo

Dieta paleolitică sau dieta Paleo a fost propusă de gastroenterologul Walter L. Voegtlin, care în lucrarea sa a descris principiile de bază ale acestei diete. Această abordare a nutriției se concentrează, în primul rând, pe consumul de alimente de plante și animale și se bazează pe presupusa alimentație antică a oamenilor în timpul Paleoliticului. Dieta paleolitică modernă constă din alimente accesibile în prezent și include pește, carne de pasăre, preferabil hrănite cu iarbă, legume, fructe, rădăcini și nuci. Din regimul alimentar sunt excluse cerealele,

leguminoasele, produsele lactate, ouăle, semințele (inclusiv cafeaua) și mirodeniile precum coriandrul și chimenul, produsele din semințe, uleiurile vegetale, legumele din familia solanaceae (cum ar fi roșiile, ardeii grași, ardeii iuți, vinetele și cartofii), coloranții alimentari, aditivii alimentari, zahărul și îndulcitorii, precum și alcoolul.

Această dietă este și mai dificil de respectat, iar excluderea unei serii de alimente esențiale poate provoca deficiențe nutriționale. În literatura de specialitate în limba engleză poate fi întâlnită și denumirea de „*autoimmune protocol*” sau „*protocol autoimun*”, care prezintă o modificare a dietei Paleo.

Cercetările existente privind eficacitatea dietei Paleo și protocolul autoimun în colita ulceroasă și boala Crohn sunt extrem de limitate, iar rezultatele lor sunt neconcludente. Din cauza riscurilor pentru sănătate și a lipsei de eficacitate bazată pe dovezi, aceste diete, de asemenea, nu sunt recomandate de ghidurile moderne de tratament.

3.5. Dieta antiinflamatoare (engl. *Anti-inflammatory diet*)

Dieta antiinflamatoare include cinci pași:

1. Modificarea compoziției de carbohidrați în alimentație (inclusiv excluderea lactozei și a carbohidraților rafinați);

2. Incluziunea în alimentație a alimentelor cu activitate prebiotică (fibre solubile, ceapă, produse lactate fermentate);

3. Accent pe utilizarea grăsimilor polinesaturate;

4. Evaluarea intoleranței alimentare, identificarea și corectarea deficiențelor nutriționale;

5. Modificarea procesului de prelucrare culinară (de exemplu, ștergerea alimentelor și a vaselor, în caz de necesitate).

Această dietă se bazează pe consumul de carne slabă, carne de pasăre, pește, ouă, anumite fructe și legume, făină, nuci și leguminoase, o cantitate moderată de brânzeturi maturate (cu enzime active), iaurt proaspăt, chefir, miere etc. Prebioticele se prezintă sub forma de fibre solubile (ce conțin inulină - banane, ovăz, rădăcină de cicoare măcinată și semințe de in).

Într-un studiu din 2014, autorii dietei au raportat că 33% dintre pacienți nu au putut să o urmeze pe deplin [9]. Printre pacienții care au respectat dieta, s-a observat o scădere a activității endoscopice a BII. Cu toate acestea, pentru a putea recomanda această dietă ca tratament, sunt necesare studii controlate suplimentare.

3.6. Dietele de eliminare în BC și CU

Dietele de eliminare sunt, de obicei, acele diete din care sunt excluse anumite alimente sau grupuri de alimente, de exemplu, **dieta fără gluten**. Interesant este că aproximativ 5% dintre pacienții cu BII

fără boala celiacă folosesc o dietă fără gluten, ceea ce este de două ori mai mult, decât la populația generală [10]. Aproape jumătate dintre pacienți consideră că această dietă are un efect benefic asupra stării lor, deși nu există studii care să demonstreze că aceasta un efect benefic asupra evoluției bolii. În plus, s-a constatat că îmbunătățirea simptomelor abdominale în cazul sensibilității la gluten non-celiacă este mai probabil legată într-o măsură mai mare de evitarea fructanului decât a glutenului, făcând ca dieta cu conținut scăzut de FODMAP să aibă un efect mai mare asupra simptomelor decât dieta fără gluten.

În prezent, există numeroase studii dedicate evaluării eficacității dietelor de eliminare în BC și CU. Ele implică excluderea unui număr de produse, care provoacă apariția sau intensificarea simptomelor bolii la un anumit pacient. Însă majoritatea acestor studii sunt de o calitate scăzută, iar baza de dovezi este insuficientă. Din acest motiv, experții în nutriție de la ESPEN consideră că nu există dovezi concludente pentru a susține eficacitatea oricărei diete de eliminare în BII.

3.7. Dieta CD-TREAT (engl. *Crohn's disease treatment with eating* - **Tratamentul bolii Crohn cu alimentație**)

Această dietă este în esență o abordare nutrițională care imită efectul nutriției enterale complete, dar folosește alimente integrale în loc de formule semi-elementare [11]. Demult se cunoaște că la copiii cu boală Crohn ușoară, administrarea exclusivă a nutriției enterale (fără hrană naturală) crește probabilitatea de a obține remisiune. Autorii dietei au studiat o alimentație bazată pe produse convenționale, cu o compoziție asemănătoare amestecului enteral (ca probă a fost folosit amestecul Modulen). Această dietă produce efectul nutriției enterale complete prin eliminarea anumitor componente (de exemplu, glutenul, lactoza și alcoolul). În același timp, macroelementele, vitaminele, mineralele și fibrele sunt prezente în aceeași cantitate ca și în amestecul enteral. Maltodextrina, un polimer artificial al glucozei – cea mai răspândită formă de carbohidrați în formulele enterale – lipsește în alimentele naturale, așa că a fost înlocuită cu alimente bogate în amidon și sărace în fibre. Pacienților li se administrau și oligoelemente, precum și polivitamine.

Potrivit autorilor, dieta CD-TREAT a redus semnificativ nivelul de calprotectină fecală la copiii cu boala Crohn. Cu toate acestea, încă nu există dovezi ale beneficiilor acesteia în comparație cu alte diete. Chiar dacă această dietă pare promițătoare pentru utilizarea sa în boala Crohn, sunt necesare studii controlate randomizate suplimentare pentru a confirma beneficiile sale.

3.8. Alte diete

Pe lângă dietele menționate mai sus, au fost și sunt cercetate o varietate de alte diete, cum ar fi dieta bogată în fibre și limitată în carbohidrați simpli, dieta bogată în acizi grași omega-3, dieta cu restricție de calciu etc. Cu toate acestea, atât cantitatea, cât și calitatea muncii în acest domeniu lasă de dorit.

O analiză cuprinzătoare a rezultatelor studiului privind aceste diete nu a arătat eficacitatea lor în inducerea și menținerea remisiunii, reducerea numărului de operații sau vindecarea mucoasei intestinale. Până în prezent, nu există suficiente studii clinice randomizate care să analizeze efectul dietelor experimentale asupra inflamației intestinale sau capacitatea lor de a induce remisiunea. Iar studiile cu design adecvat, cum ar fi utilizarea doar a nutriției enterale sau a fructo-oligozaharidelor în alimentația orală, nu au arătat niciun beneficiu clinic semnificativ la pacienții cu BII activă [10].

Astfel, nicio „dietă orală în BII” nu poate fi recomandată pentru a obține remisiunea la pacienții cu BII activă. Această recomandare nu exclude necesitatea de a oferi fiecărui pacient cu BII o abordare personalizată, bazată pe situația lor personală particulară, de preferință cu implicarea activă a unui dietetician sau nutriționist.

Medicii gastroenterologi familiarizați cu cercetările actuale sunt reticenți în a face recomandări dietetice specifice. În consecință, majoritatea pacienților continuă să caute sfaturi în diverse surse, inclusiv pe internet, unde calitatea și baza de dovezi a informațiilor primite cu greu pot fi considerate satisfăcătoare. De multe ori, aceste sfaturi sunt nemotivate, nesigure și contradictorii. Astfel, este important ca medicii să poată oferi pacienților sfaturi dietetice specifice și să-i orienteze în cel mai bun mod, în ciuda dovezilor evident limitate. Trei sferturi dintre pacienți evită (în majoritatea cazurilor neargumentat) anumite alimente în timpul remisiunii, pentru a preveni o acutizare. Un număr semnificativ de pacienți evită anumite grupe de alimente, în special proteinele și grăsimile, fructele și legumele în timpul episoadelor acute, de teama agravării simptomelor. În ceea ce privește modificarea dietei, pacienții pot fie să elimine anumite alimente (dieta de eliminare sau de excludere), fie să introducă în dietă anumite alimente. Este extrem de important să se explice pacientului diferența dintre dietele care pot induce sau menține remisiunea și, prin urmare, pot influența evoluția bolii, și dietele care pot doar să atenueze simptomele, dar să înrăutățească prognosticul bolii.

4. Recomandări nutriționale

Din cauza lipsei de dovezi concrete, ghidurile internaționale (ECCO, AGA, ESPEN) nu recomandă nicio dietă specifică în perioada de remisiune sau de boală activă. Este inadecvat și absolut greșit să

se aplice aceleași recomandări dietetice tuturor pacienților cu BII. Alegerea tipului de alimentație este determinată de localizarea leziunii, severitatea evoluției bolii și de prezența complicațiilor, dar și de patologia concomitentă (pancreatită cronică, disfuncție biliară etc.). Pacienții cu evoluție ușoară a bolii și leziuni limitate (de exemplu, proctita ulcerativă ușoară sau leziunea erozivă a porțiunii colonului în BC), trebuie să urmeze o alimentație rațională, fără restricții semnificative. **Alimentația trebuie să fie echilibrată și completă!** Mărunțirea alimentelor, consumul de piureuri, aplicarea altor metode speciale de gătit par a fi excesive și nejustificate! O astfel de prelucrare culinară poate duce la malnutriție și poate afecta negativ calitatea vieții pacienților.

Una dintre recomandările raționale este excluderea alimentelor și componentelor alimentare care irită mucoasa intestinală (de exemplu, condimentele iuți, usturoil crud, marinadele, oțetul și alcoolul).

Restricționarea laptelui și a produselor lactate este justificată doar în prezența deficitului de lactază demonstrat, care nu se dezvoltă la toți pacienții cu BII.

În caz de acutizare a BII de severitate medie se pot da recomandări pentru o mai mare cruțare a tractului gastrointestinal – în caz de necesitate mărunțirea alimentelor și produselor cu textură tare, densă (carne, unele legume). Cu toate acestea, nu este necesar să fie excluse complet din alimentație fructele și legumele. În cele mai multe cazuri, pe fondul unei terapii selectate adecvat, aceste restricții pot fi evitate.

În cazurile severe de acutizare a BII, tratamentul se efectuează în spital, unde sunt recomandate variante de diete cruțătoare chimice, mecanice și fizice, la care, în caz de restricții semnificative, se recomandă să se adauge amestecuri enterale.

Pacienții care primesc terapie imunosupresoare trebuie să evite consumul de alimente și produse crude sau neprelucrate termic, care ar putea deveni o sursă de infecție, precum laptele nepasteurizat sau preparatele din carne și pește crud, precum tartarol sau carpaccio ș.a.

Deși se știe că **dieta mediteraneană** influențează benefic asupra multor boli cronice, are efecte antiinflamatorii și îmbunătățește calitatea microbiotei în multe stări, nu există studii clinice randomizate de înaltă calitate privind efectul acestei diete asupra evoluției BC. Cu toate acestea, în prezent este în curs de desfășurare un studiu randomizat la pacienții cu CU [12].

Hiperoxaluria intestinală (secundară), cu un risc crescut de formare a pietrelor la rinichi, apare în BC severă a intestinului subțire asociată cu tulburarea absorbției grăsimilor și absorbția ulterioară crescută a oxalatului în intestin. Hiperoxaluria intestinală poate apărea după rezecția ileonului, mai ales în combinație cu rezecția segmentelor drepte ale colonului. Excreția oxalaților în urină corelează cu excreția

de grăsime, adică creșterea consumului de grăsimi din alimente la acești pacienți a mărit și mai mult excreția urinară a oxalaților. Aceasta înseamnă că pacienților cu hiperoxalurie trebuie să li se prescrie o dietă săracă în grăsimi și oxalați, dar cu conținut înalt de calciu. Limitarea oxalaților dietetici (ceai, cacao, ciocolată, pătrunjel, semințe de mac, spanac, sfeclă de zahăr, majoritatea nucilor și fructelor de pădure, fasole) pare justificată în cazul pacienților cu litiază urinară recurentă.

În anul 2020, Organizația Internațională pentru Studiul BII și-a prezentat recomandările nutriționale privind aceste boli [4]:

Glucide: modificarea compoziției carbohidraților (de exemplu, excluderea și restricția semnificativă a zaharozei, fructozei etc.) nu reduce riscul de acutizare a BII și nu afectează activitatea bolii.

Gluten și grâu: dovezi privind restricționarea grâului și glutenului în alimentația pacienților cu boala Crohn și colita ulceroasă sunt insuficiente pentru a face astfel de recomandări.

Carne roșie: există dovezi convingătoare că riscul de exacerbare a CU la pacienții în remisiune crește în cazul unui conținut ridicat în alimentație de carne roșie (vită, vițel, porc, miel, oaie, cal și capră) și produsele procesării acesteia (inclusiv crenvurști, safalade, slănină, șuncă, cârnați, conserve din carne, carne de porc fiartă, corned beef, biltong). Cantitatea exactă sigură de carne roșie nu este cunoscută. Posibil, că ar fi potrivite normele recomandate pentru dieta mediteraneană - nu mai mult de 120 g de carne roșie pe zi. În BC trebuie respectate următoarele recomandări: a nu consuma mai mult de 700 g de carne roșie pe săptămână, iar produsele procesării ei (cârnați, crenvurști etc.) să se folosească rar și să se evite excesele.

Lapte și produsele lactate: nu este demonstrat impactul negativ al laptelui și produselor lactate asupra evoluției BII. Consumul de produse lactate nu a crescut riscul de exacerbare a colitei ulcerative, iar excluderea acestui grup de produse din alimentație n-a mărit probabilitatea de a obține remisiunea bolii.

Acid miristic: un conținut crescut în alimentație de acid miristic (prezent în uleiul de palmier, uleiul de cocos și produsele lactate) s-a dovedit a fi un factor de risc independent în acutizarea CU: în decurs de 1 an riscul a crescut de 3 ori. Pacienții cu colită ulceroasă nu trebuie să renunțe la lapte și produsele lactate din cauza prezenței acidului miristic în aceste produse. Se recomandă să se minimizeze consumul de ulei de palmier și de cocos.

Fibre: un conținut ridicat de fibre alimentare (mai mult de 24 g pe zi) în alimentație reduce riscul de exacerbare a BC.

Decizia cu privire la terapia nutrițională optimă pentru BII poate fi complexă și depinde de mai mulți factori, inclusiv de capacitatea de alimentație natu-

rală, capacitatea de absorbție a tractului gastrointestinal, starea nutrițională a pacientului și obiectivele terapeutice. Suplimentele nutritive orale (SNO) pot fi utilizate ca un prim pas, dar, de regulă, o terapie mică de susținere este utilizată ca supliment în alimentația obișnuită. Prin utilizarea de SNO, se poate obține un consum suplimentar de până la 600 kcal/zi fără a afecta consumul normal de alimente pentru adulți. În cazul în care administrarea hranei pe cale orală nu este posibilă, trebuie luată în considerare hrănirea pacientului printr-o sondă nazogastrică sau nazoenterică. Nutriția enterală trebuie luată în considerare la pacienții cu tract gastrointestinal funcțional, dar care nu pot înghiți în siguranță. În situațiile în care intestinul nu poate absorbi cantități adecvate de nutrienți, nutriția enterală poate fi suplimentată cu nutriție parenterală. Nutriția parenterală se prescrie în cazul obstrucției intestinale, când nu este posibilă introducerea unui tub de nutrienți sub obstacol; în cazul sindromului intestinului scurt, care duce la o malabsorbție severă a nutrienților și/sau pierderea de lichide și electroliți și nu poate fi corectată enteral, precum și la orice pacient grav cu intoleranță la nutriția enterală.

Terapia de substituție

O analiză recentă realizată de ECCO privind medicina complementară în BII [13] concluzionează că nu există suficiente dovezi pentru a susține utilizarea vitaminelor sau micronutrienților pentru a induce sau menține remisiunea în BC și CU. Cu toate acestea, în toate cazurile de BII, este important să se detecteze la timp și chiar să se prognozeze deficiențele nutriționale (vitamine, microelemente, proteine) pentru ca ulterior prin schimbarea dietei să se corecteze tulburările identificate și să se prevină complicațiile. De exemplu, creșterea normei de produse lactate fermentate poate fi o opțiune pentru prevenirea și eliminarea deficienței de calciu.

Concluzie

Stilul de viață occidental, în special dieta occidentală, reprezintă un factor de risc major pentru creșterea prevalenței BII în țările dezvoltate economic și în curs de dezvoltare. Creșterea consumului de grăsimi și/sau proteine, împreună cu scăderea consumului de fructe și legume, dar și utilizarea tot mai frecventă a emulgatorilor și altor substanțe chimice în alimente, sunt unii dintre cei mai importanți factori-candidați care contribuie la inflamația intestinală.

Deși există numeroase cărți și site-uri web despre nutriția BII, încă nu există dovezi concludente care să susțină utilizarea dietelor restrictive la pacienții cu BII. Prin urmare, recomandările actuale pentru acești pacienți ar trebui să se concentreze mai

degrabă pe o alimentație sănătoasă și echilibrată, bazată pe produse naturale și neprocesate, decât pe limitarea și/sau adăugarea anumitor componente dietetice. În plus, pacienții cu BII trebuie încurajați să practice activitate fizică adecvată, care în perioadele de remisiune nu ar trebui să difere de cea recomandată persoanelor sănătoase.

Bibliografie

1. Țurcan S. Colita ulceroasă. *Medicina*, Chisinau, 2012, 192 p.
2. Bischoff S. et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition în inflammatory bowel disease. In: *Clinical Nutrition*. 2020, vol. 39, pp. 632-653.
3. Forbes A. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition în inflammatory bowel disease. In: *Clinical Nutrition*. 2017, vol. 36, pp. 321-347.
4. Levine A. et al. Dietary Guidance from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. In: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020, vol.18, pp.1381-1392.
5. Schreiner P. et al. Nutrition în Inflammatory Bowel Disease. In: *Digestion*. 2020, vol. 101(suppl 1), pp. 120-135.
6. Matsuoka K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. In: *J Gastroenterol*. 2018, vol. 53(3), pp.305-53.
7. Yong-Le Zhan et al. Is a low FODMAP diet beneficial for patients with inflammatory bowel disease? A meta-analysis and systematic review. In: *Clin Nutr*. 2018, vol. 37(1), pp.123-129.
8. James D. et al. A Randomized Trial Comparing the Specific Carbohydrate Diet to a Mediterranean Diet în Adults with Crohn's Disease. In: *Gastroenterology*. 2021, vol. 161, pp.837-852.
9. Olendzki B.C. et al. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. In: *Nutr J*. 2014, vol. 13, p.5.
10. Limketkai B.N. et al. Dietary interventions for induction and maintenance of remission în inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Feb;2:CD012839.
11. Svolos V. et al. Treatment of Active Crohn's Disease with an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition. In: *Gastroenterology*. 2019, vol. 156(5), pp.1354-1367.
12. The effect of diet on disease activity and symptoms în patients with ulcerative colitis. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053713>.
13. Torres, J. et al. European Crohn's and colitis organization topical review on complementary medicine and psychotherapy în inflammatory bowel disease. In: *J Crohns Colitis*. 2019, vol. 13(6), pp. 673-685.

Autor corespondent:

Svetlana Țurcan, profesor
Disciplina de Gastroenterologie,
Departamentul de Medicină Internă,
USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: 37379436554,
e-mail: svetlana.turcan@usmf.md

BOALA FICATULUI GRAS
METABOLIC ASOCIAT
ȘI PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ –
CONEXIUNE CU DUBLĂ CAUZALITATE

CZU:616.36-003.826:616.1 + 616.12-008.46

Irina CABAC-POGOREVICI¹, Inessa JITARI²,

Dumitru SAVCA³, Valeriu REVENCO¹

¹ Disciplina de Cardiologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

² Institutul de Cardiologie, Secția Cardiochirurgie,

³ CUSIM, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).04)

Rezumat

Introducere. Acumularea de lipide neutre în citoplasma celulelor hepatice favorizează apariția insulino-rezistenței, acumularea de metaboliți lipotoxici și acizi biliari în hepatocite, stresul oxidativ, eliberarea de citokine și alți mediatori inflamatori, precum și microbiota intestinală, se consideră că promovează tranziția de la steatoză la inflamația hepatică și fibroză prin disfuncție mitocondrială, stresul reticulului endoplasmatic, moartea celulelor și infiltrarea cu celule imune. Aceste procese complexe constituie factorul cheie în explicarea asocierilor dintre boala ficatului gras, afecțiunile metabolice și bolile cardiovasculare. **Rezultate.** Prezența bolii ficatului gras metabolic asociat (BFMGA) este stâns legată de creșterea riscului cardiovascular (CV), fapt ce subliniază necesitatea unui management corespunzător pentru a îmbunătăți rezultatul bolilor CV și al celor hepatice. Conform afirmațiilor recente ale Asociației Americane de Cardiologie, BFMGA ar fi considerată ca un marker de risc și de agravare a patologiilor cardiovasculare. **Concluzii.** În prezent, nu există suficiente date pentru a clasifica BFMGA ca un factor de risc CV bine definit, deoarece impactul său asupra riscului nu a fost cuantificat numeric. Totuși, cercetările au demonstrat că BFMGA contribuie semnificativ la creșterea riscului de boli CV aterosclerotice (BCVAS), în adăție față de factorii de risc tradiționali (cum ar fi vârsta, sexul, antecedentele familiale de BCV, obezitatea, diabetul zaharat, hipertensiunea, dislipidemia și fumatul). În plus, studiile care să demonstreze reducerea riscului de BCVAS ca urmare a tratamentului BFMGA nu sunt încă disponibile, dar acestea sunt esențiale în integrarea unui element ca factor de risc.

Cuvinte-cheie: boala ficatului gras metabolic asociat, patologie cardiovasculară, insuficiența cardiacă

Summary

Associated metabolic fatty liver disease and cardiovascular pathology – double causal connection

Introduction. The accumulation of neutral lipids in the cytoplasm of liver cells favors the onset of insulin resistance, the accumulation of lipotoxic metabolites and bile acids in hepatocytes, oxidative stress, the release of cytokines and other inflammatory mediators, as well as the intestinal microbiota, are considered to promote the transition from steatosis to inflammation liver damage and fibrosis through mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum stress, cell death and immune cell infiltration. These processes are the key factor in explaining the associations between fatty liver disease, metabolic diseases and cardiovascular diseases.

Results. The presence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is associated with increased cardiovascular (CV) risk, which is why appropriate management is necessary

to improve the outcome of CV diseases and of hepatic ones. According to the recent statements of the American Cardiology Association, MAFLD should be considered as a marker of risk and worsening of cardiovascular pathologies.

Conclusions. Currently, there are insufficient data to categorize MAFLD as a CV risk factor because its impact on risk has not been quantified, although MAFLD has been shown to have an additional negative impact on atherosclerotic CV disease risk (ACVDF), in addition to traditional risk factors (such as age, sex, family history of CVD, obesity, DM, hypertension, dyslipidemia, and smoking). Furthermore, studies demonstrating ACVDF reduction as a result of MAFLD treatment are not yet available, but they are essential in integrating an element as a risk factor.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, cardiovascular disease, heart failure

Резюме

Метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология – двойная причинная связь

Введение. Накопление нейтральных липидов в цитоплазме клеток печени благоприятствует возникновению инсулинорезистентности, а также накоплению липотоксических метаболитов и желчных кислот в гепатоцитах, что вызывает окислительный стресс, выброс цитокинов и других медиаторов воспаления, а также кишечную микробиоту и способствуют переходу от стеатоза к воспалению, повреждению и фиброзу печени за счет митохондриальной дисфункции, стресса эндоплазматического ретикулума, гибели клеток и инфльтрации иммунных клеток. Эти процессы являются ключевым фактором, объясняющий связь между жировой болезнью печени, метаболическими расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями. **Результаты.** Наличие метаболической ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП) тесно связано с повышенным сердечно-сосудистым (СС) риском, что подчеркивает необходимость соответствующего лечения для улучшения исхода сердечно-сосудистых и печеночных заболеваний. Согласно недавним заявлениям Американской кардиологической ассоциации, МАЖБП следует рассматривать как маркер риска и ухудшения сердечно-сосудистых патологий. **Выводы.** В настоящее время недостаточно данных для классификации МАЖБП как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку его влияние на риск не было определено количественно. Тем не менее, исследования свидетельствуют о дополнительном негативном влиянии МАЖБП на риск атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), дополняя

традиционные факторы риска, такие как возраст, пол, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия и курение. Кроме того, исследования, подтверждающие снижение риска АССЗ в результате лечения BFGMA, еще не доступны, но они необходимы для включения этого элемента как фактора риска.

Ключевые слова: *метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистая патология, сердечная недостаточность*

Introducere

Patologia cardiovasculară și boala ficatului gras sunt două afecțiuni de importanță majoră în sănătatea publică la nivel mondial.

Boala ficatului gras non-alcoolic (NAFLD) afectează aproximativ o treime din populația adultă a lumii și este legată de sindromul metabolic. Această afecțiune poate progresa către stadii severe precum steatohepatita, ciroza și chiar carcinomul hepatocelular. În ultimele patru decenii, NAFLD a făcut obiectul unor cercetări exhaustive în multiple aspecte pentru a-i defini epidemiologia, mecanismele fiziopatologice și opțiunile terapeutice. În anul 2020, un grup internațional de experți a propus schimbarea denumirii în boala ficatului gras metabolic asociat (BFGMA), cu obiectivul principal de a face din aceasta un diagnostic incluziv, axat pe anomalii metabolice. Cu toate acestea, schimbarea terminologiei a implicat și modificarea criteriilor de diagnostic, permițând astfel coexistența altor boli hepatice, cum ar fi boala hepatică alcoolică sau hepatitele cronice B sau C [1, 2]. Incidența bolii ficatului gras în rândul populației generale, conform rapoartelor care evaluează evoluția sa naturală, variază între 18,5% și 36,7%, cu posibilitatea persistenței sau ameliorării acesteia, având o rată de remisie raportată între 24,6% și 46,1% într-un interval de 6–8 ani [9, 10, 11]. Ficatul gras metabolic asociat reprezintă un spectru larg de boli, de la steatoză simplă până la steatohepatită, fibroză avansată și ciroză [3].

Scopul

În acest articol de sinteză ne-am propus să investigăm relația de dublă cauzalitate dintre boala ficatului gras metabolic asociată și incidența patologiilor cardiovasculare, inclusiv managementul non-farmacologic și farmacologic al pacienților cu steatoză hepatică și insuficiență cardiacă.

Mecanismele presupuse de asociere a insuficienței cardiace cu boala ficatului gras metabolic asociată

Depunerea de lipide neutre în citoplasma celulelor hepatice favorizează apariția insulino-rezistenței, acumularea de metaboliți lipotoxici și

acizi biliari în hepatocite, generând stres oxidativ, eliberarea de citokine și alți mediatori inflamatori. De asemenea, microbiota intestinală are un rol semnificativ în tranziția de la stadiul de steatoză la inflamația hepatică și fibroză prin disfuncție mitocondrială, stresul reticulului endoplasmatic, moartea celulelor și infiltrarea cu celule imune [4, 12, 13] (figura 1). Aceste procese reprezintă factorul cheie în explicarea asocierilor dintre boala ficatului gras, afecțiunile metabolice și bolile cardiovasculare [5].

Boala ficatului gras a fost tradițional considerată o manifestare hepatică a sindromului metabolic. Cu toate acestea, relația bidirecțională dintre boala ficatului gras și sindromul metabolic, diabet și, respectiv, bolile cardiovasculare a fost evidențiată recent [5, 6, 7, 8].

Riscul evenimentelor cardiovasculare și al insuficienței cardiace la pacienții cu boala ficatului gras metabolic asociată

Într-un studiu realizat în anul 2021 de Serviciul Național de Asigurări de Sănătate din Coreea, s-a constatat că indicele ficatului gras (IFG) este asociat cu o incidență crescută a insuficienței cardiace (IC), inclusiv a cazurilor de spitalizare pentru IC și mortalitatea asociată atât în rândul populației generale, cât și în cazul pacienților cu IC preexistentă [12]. O altă analiză recentă post-hoc a unui Registru Austriac prospectiv unicentric ce a inclus 1965 de pacienți supuși colonoscopiei de rutină, a arătat că riscul cardiovascular, evaluat prin scorul de risc Framingham, a fost mai mare la pacienții care prezentau boala ficatului gras ($8,7 \pm 6,4$ vs. $5,4 \pm 5,2\%$; $P < 0,001$). Aceasta sugerează că BFGMA ar putea îmbunătăți în mod independent predicția riscului pe termen lung pentru bolile cardiovasculare [19]. În comparație cu pacienții fără afecțiuni hepatice, cei cu boala ficatului gras metabolic asociat prezintă modificări în structura și funcția cardiacă, dezvoltă hipertensiune arterială, disfuncție endotelială și ateroscleroza carotidiană precoce, care pot apărea cu 5 până la 10 ani mai devreme decât la subiecții fără boala ficatului gras [22, 23, 24]. Aceste caracteristici sunt frecvent asociate cu insuficiența cardiacă și conduc la un risc cardiovascular crescut [21]. Un aspect interesant este relevat într-un studiu de cohortă la nivel național, desfășurat pe 10.422 de persoane suedeze cu boala ficatului gras metabolic asociată, stabilită prin biopsie, și aproximativ 50.000 de controale de rutină. Acest studiu, realizat de Simon și colab. [24], a arătat că boala ficatului gras este asociată cu un risc crescut de aproximativ 65% a incidenței evenimentelor cardiovasculare pe o perioadă mediană de 13,6 ani. În plus, riscul pentru fiecare componentă individuală a evenimentelor cardiovasculare (inclusiv și IC nou

diagnosticată) a fost crescut în toate categoriile histologice ale BFGMA, cel mai mare risc fiind identificat la pacienții cu ciroză [26]. Astfel, concluziile acestui studiu de cohortă furnizează dovezi suplimentare care susțin că boala ficatului gras poate reprezenta un factor de risc pentru IC nou debutate.

O altă meta-analiză actualizată a 36 de studii de cohortă observaționale (>5,8 milioane de participanți) indică faptul că persoanele cu boala ficatului gras prezintă un risc crescut pe termen lung de a dezvolta evenimente cardiovasculare fatale sau nefatale (raport de risc: 1,45; interval de încredere 95%: 1,31-1,61). De asemenea, s-a constatat că la subiecții cu boala ficatului gras, prezența fibrozei/cirozei severe (F3–F4) este asociată cu cea mai severă formă de boală cardiovasculară în comparație cu cei fără fibroză sau cu un nivel de fibroză scăzut (F0–F2) [21]. În plus, unele studii au constatat o prevalență ridicată a bolii ficatului gras metabolic asociată cu scoruri crescute de fibroză hepatică neinvazivă la pacienții cu IC cronică, în special la cei cu IC cu fracția de ejeție păstrată [23,26]. Astfel, unele studii comunitare au evidențiat că nivelurile ușor crescute ale gamma-glutamyltransferazei (GGTP) din ser au fost asociate cu o incidență mai mare a IC, independent de mai mulți factori de risc pentru această afecțiune [20, 22] (tabelul 1).

Impactul steatozei hepatice coexistente asupra bolilor cardiovasculare, inclusiv în cazul insuficienței cardiace

Prezența BFGMA este asociată cu creșterea riscului cardiovascular (CV), iată de ce un management corespunzător este necesar pentru a îmbunătăți rezultatul bolilor CV (BCV) și al celor hepatice [26]. Conform afirmațiilor recente ale Asociației Americane de Cardiologie, BFGMA necesită a fi considerată ca un marker de risc și de agravare a patologiilor CV [27]. În prezent, nu există suficiente date pentru a clasifica BFGMA ca factor de risc CV, deoarece impactul său asupra riscului nu a fost cuantificat numeric. Totuși, s-a demonstrat că BFGMA are un impact negativ suplimentar asupra riscului de boli CV aterosclerotice (BCVAS), suplimentar față de factorii de risc tradiționali (cum ar fi vârsta, sexul, istoricul familial de BCV, obezitatea, DZ, hipertensiunea, dislipidemia și fumatul) [26]. În plus, studiile care să demonstreze reducerea BCVAS ca urmare a tratamentului BFGMA încă nu sunt disponibile, dar acestea sunt esențiale pentru a integra această afecțiune ca factor de risc [28].

O meta-analiză a 16 studii observaționale a demonstrat că, în comparație cu pacienții fără BFGMA, cei cu BFGMA, confirmată prin imagistică sau biopsie, prezintă un risc mai mare de evenimente CV fatale și/sau nefatale, iar pacienții cu boală hepatică

avansată au o probabilitate mai mare de a dezvolta evenimente CV. Este important de menționat că, deși toate subtipurile de BFGMA sunt probabil asociate cu un risc crescut de BCV, datele susțin că cel mai puternic risc crescut de BCV este la persoanele cu steatohepatită non-alcoolică și fibroză [29].

Deși complicațiile CV la pacienții cu BFGMA au fost documentate, este încă neclar dacă acestea se traduc și într-o creștere a nivelului de mortalitate cardiacă. Studiile existente nu pot furniza un răspuns precis în ceea ce privește impactul BFGMA asupra mortalității cardiace și, respectiv, asupra celei generale. Unele cercetări confirmă această influență, în timp ce altele o contrazic. Drept urmare, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a clarifica această relație [30]. În cele din urmă, vom examina și descrie datele actuale din studiile publicate referitoare la complicațiile cardiace.

Insuficiența cardiacă

Meta-analiza efectuată de Wijarnpreecha și colaboratorii săi în anul 2018, care a inclus 12 studii și un total de 280645 de participanți, a identificat o corelație dintre BFGMA și IC cu afectarea funcției diastolice și acest fenomen ar putea varia de la o zonă la alta, ceea ce ar putea fi explicat de factorul genetic și cel de mediu [31]. Alte studii existente au ajuns la aceleași concluzii, sugerând că corelația dintre cele două afecțiuni pare a fi mai degrabă independentă [30].

Un studiu de cohortă realizat în Coreea pe un eșantion de 3300 de pacienți, condus de Chung și colaboratorii săi, a relevat că prevalența disfuncției diastolice a ventriculului stâng (DDVS) a crescut odată cu gradul de fibroză. Studiile anterioare susțin asocierea dintre severitatea BFGMA și severitatea DDVS [32]. Într-o analiză a pacienților din studiul multicentric, bazat pe comunitatea CARDIA, VanWagner și colaboratorii săi au descoperit că pacienții cu BFGMA prezentau o viteză mai redusă de relaxare diastolică precoce (e) ($10,8 \pm 2,6$ vs. $11,9 \pm 2,8$ cm/s), o presiune mai mare de umplere a VS (raportul E/e' : $7,7 \pm 2,6$ vs. $7,0 \pm 2,3$) și o deformare longitudinală globală absolută mai scăzută (GLS: $14,2 \pm 2,4\%$ vs. $15,2 \pm 2,4\%$) ($p < 0,001$ pentru toate). Toate aceste aspecte sugerează prezența unei disfuncții diastolice subclinice precoce a VS [33].

Numeroase studii s-au concentrat pe analiza BFGMA în relație cu ICFEp și ICFEr sau marea majoritate pe cea cu ICFEp și din datele publicate se constată că incidența cumulativă și raportul de risc în modelele Cox sunt semnificative doar pentru ICFEp, dar nu și pentru ICFEr [30]. Prezența IC la persoanele cu BFGMA este de 3,5 ori mai mare în comparație cu cei fără BFGMA, iar acest aspect rămâne valabil chiar

și după ajustarea datelor conform vârstei, sexului și rasei. De obicei, acești pacienți sunt mai în vârstă, bărbați și au DZ sau cardiopatie ischemică [34].

Un număr tot mai mare de dovezi susține asocierea negativă între BFGMA și rezultatele pacienților cu IC, inclusiv mortalitatea în timpul spitalizării și după externare, precum și reinternarea în spital. Într-un studiu de cohortă efectuat pe pacienți în vârstă, Valbusa a raportat o creștere de 5 ori a ratei de reinternare la un an pentru orice cauză la persoanele cu BFGMA comparativ cu cei fără BFGMA internate pentru IC acută (HR: 5.05, 95% CI: 2.78–9.10, $p < 0.001$) [35]. Într-un studiu de cohortă extins pe aproximativ 3,5 milioane de pacienți, Minhas și colaboratorii săi au raportat că BFGMA a fost asociată cu o mortalitate mai mare atât în cazul ICfEp, cât și în cazul ICfEr, precum și cu o durată mai mare de spitalizare și costuri mai ridicate în comparație cu pacienții fără BFGMA cu ICfEp și ICfEr. Într-o analiză a registrelor SwedeHF, Ergatoudes a arătat că boala hepatică poate fi asociată cu rezultate mai proaste în cazul ICfEr în comparație cu ICfEp (HR: 2,13, CI 95%: 1,83–2,47 vs. HR: 1,42, CI 95%: 1,09–1,85, $p = 0,02$) [30].

Riscul BCVAS

Numeroase studii de cohortă și transversale au demonstrat o legătură independentă dintre BFGMA și un risc sporit de BCVAS. În funcție de studiu, au fost folosite diverse scoruri pentru evaluarea riscului de BCVAS și metode de apreciere a BFGMA. Studiile recente au demonstrat că evaluarea gradului de fibroză hepatică prin tehnici cum ar fi scorul FIB-4, indicele Forns și scorul de fibroză Hepamet corelează pozitiv cu riscul de BCV. Datele emergente sugerează că efectul BFGMA asupra riscului BCV ar putea fi atribuit greșit și, de fapt, rolul principal îl joacă prezența sindromului metabolic sau altor comorbidități metabolice [30].

Aritmii cardiace. Există dovezi documentate privind legătura dintre BFGMA și unele tulburări aritmice, cea mai frecvent întâlnită fiind FA. Conform unor studii, riscul de a dezvolta FA este de 1,2-2 ori mai mare la persoanele cu BFGMA. Alte tulburări care pot fi depistate includ extrasistole supraventriculare și ventriculare, blocuri cardiace, intervalul QT mai lung și tahicardie ventriculară nesuștinută (14,7% vs. 4,3%, $p < 0.005$) [30].

Boala arterelor coronare. Datele epidemiologice indică faptul că persoanele cu BFGMA prezintă un risc mai mare de a avea evenimente CV nonfatale și fatale, inclusiv boala arterelor coronare (BAC). Pacienții cu BFGMA au un risc mai mare de a dezvolta o placă cu risc înalt. Studiile anterioare au arătat o prevalență de aproximativ 47% a cardiopatiei

ischemice, inclusiv a aterosclerozei coronariene și a BAC [30]. După cum se cunoaște, există o corelație între gradul de BFGMA și prevalența BAC. Un studiu a arătat că, pe măsură ce severitatea BFGMA crește, procentul de pacienți fără BAC scade ($p < 0,001$) [36].

Infarct miocardic. Numeroase studii de cohortă și o meta-analiză, susțin ideea că BFGMA este asociată cu un risc mai mare de IM. Datele emergente din studii sugerează că persoanele cu BFGMA prezintă o incidență crescută de IM, iar acest risc pare să coreleze cu severitatea bolii hepatice, evaluată, de exemplu, prin scorul FIB-4 [37]. Sexul feminin prezintă un grad de protecție împotriva evenimentelor cardiace ischemice; totuși, femeile cu BFGMA pierd acest beneficiu și prezintă un risc crescut de afecțiuni cardiovasculare și de mortalitate în comparație cu bărbații. Meta-regresia a arătat că femeile prezintă o rată mai mare de mortalitate pe măsură ce înaintează în vârstă, începând cu vârsta de 42 de ani [30].

Hipertensiunea arterială. Studiile recente demonstrează o asociere semnificativă între BFGMA și HTA. Un studiu observațional a estimat că prevalența HTA la cei cu BFGMA ar putea atinge aproximativ 50% [38]. O meta-analiză din 2022 pe un eșantion mai mare de 390,000 de pacienți indică faptul că persoanele cu BFGMA au un risc de 1,6 ori mai mare de a dezvolta HTA. Această asociere a fost mai pronunțată la pacienții cu BFGMA moderată până la severă, comparativ cu BFGMA ușoară (hazard ratio, 1,14 vs. 1,07), sugerând că dezvoltarea hipertensiunii ar putea fi mai puternic asociată în caz de BFGMA mai severă. O amplă analiză retrospectivă de cohortă a obținut rezultate similare după 5 ani de urmărire (odds ratio, 1,36). Cu toate că ghidul Asociației Americane de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii din anul 2017 nu include BFGMA ca factor de risc pentru HTA, evidențele emergente sugerează contrariul [30]. Conform datelor existente, BFGMA pare a fi un factor de risc independent pentru dezvoltarea hipertensiunii arteriale [38].

Managementul pacienților cu steatoză hepatică și insuficiență cardiacă

Managementul non-farmacologic. Temelia în abordarea acestor persoane constă în modificarea stilului de viață pentru a obține reducerea masei corporale. Prin urmare, o reducere de cel puțin 5% este recomandată pentru a înregistra efecte benefice atât la nivel hepatic, cât și cardiac (ameliorează modificările structurale în miocard la persoanele obeze). Modificarea stilului de viață au scăzut considerabil riscul de complicații cardiovasculare și cardiace la persoanele cu BFGMA [30]. O pierdere în greutate de aproximativ 7-10 % a masei corporale este corelată cu o îmbunătățire semnificativă a steatozei, nivelului de inflamație și necroză la nivel hepatic [26]. Acest

lucru poate fi obținut prin dietă, efort fizic regulat, utilizarea medicamentelor de slăbit (impactul lor încă nu este bine stabilit și studiat) și prin chirurgie bariatrică (eficientă, cu multiple beneficii, pentru anumite grupuri de pacienți) [39].

Aderarea la dieta mediteraneană este asociată cu diminuarea riscului la 10 ani de BCV și a DZ tip 2 [26]. Această dietă (MedDiet) influențează pozitiv riscul hepatic și cardiovascular prin reducerea rezistenței la insulină, a nivelului seric/intrahepatic de trigliceride și a colesterolului seric [30]. Având în vedere aceste beneficii, mai multe organizații recomandă dieta mediteraneană pentru pacienții cu BFGMA și IC. Dintr-o perspectivă dietetică, se recomandă ca pacienții cu BFGMA să urmeze o dietă hipocalorică, cu un consum zilnic de 1200-1800 kcal sau un deficit zilnic de 500-1000 kcal față de nivelul inițial [30,40].

Exercițiul fizic oferă numeroase beneficii, inclusiv reducerea steatozei intrahepatice, îmbunătățirea markerilor serici metabolici și a parametrilor funcției cardiace, precum umplerea diastolică precoce. S-a demonstrat că efortul fizic este asociat cu diminuarea enzimelor hepatice și steatozei, chiar fără o scădere semnificativă a masei corporale [30]. Mai multe studii au arătat că antrenamentele aerobice și cele de rezistență au efecte similare asupra reducerii conținutului de steatoză intrahepatică [41]. În plus, există dovezi solide care constată că intervențiile mai agresive de pierdere în greutate au efecte pozitive asupra BFGMA [30].

Există o relație paradoxală între obezitate și disfuncția cardiacă. Atunci când pacienții prezintă insuficiență cardiacă simptomatică clinic, un IMC mai mare are un efect protector în ceea ce privește mortalitatea. Prin urmare, pacienții cu disfuncție cardiacă avansată trebuie să fie prudenți înainte de a începe regimuri de pierdere în greutate [30].

Tratamentul farmacologic

Medicamentele antidiabetice:

- Agoniști ai receptorilor peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP1-RA) sunt recomandați persoanelor cu BFGMA, obezitate și/sau DZ de tip 2. Efectul lor este asociat cu reducerea masei corporale, creșterea sensibilității hepatice la insulină și scăderea nivelului de trigliceride (TG) la nivel hepatic. Printre agenții cu efecte mai bune se numără liraglutida și semaglutida [26]. O meta-analiză din anul 2019 a opt studii realizată de Kristensen și colaboratorii săi a demonstrat că agoniștii receptorilor GLP1-RA reduc spitalizarea pentru IC cu 9%. Aceste dovezi susțin utilizarea acestor medicamente în gestionarea diabetului la pacienții cu IC comorbidă [30].

- Inhibitorii ai cotransportorilor sodiu-glucoză 2 (SGLT-2) – Inhibitorii SGLT2 au demonstrat că sunt o opțiune eficientă pentru pacienții cu BFGMA și IC. Mai multe meta-analize au arătat că inhibitorii SGLT2 îmbunătățesc funcția hepatică, reduc steatoza hepatică evaluată prin tehnici de imagistică [42] și pot scădea rata de spitalizare pentru IC atât la pacienții cu ICFer, cât și la cei cu ICfep, indiferent de prezența sau lipsa diabetului [43]. O meta-analiză din 2021 realizată de Salah și colaboratorii săi a cuantificat acest efect și a demonstrat o reducere de 31% a spitalizărilor pentru IC la pacienții care administrează inhibitori SGLT2 [44].

- Tiazolidindione (Pioglitazona) este eficient și sigur la cei cu DZ și BFGMA [45]. Cu toate acestea, îngrijorările legate de retenția de lichide și posibila agravare a IC limitează utilizarea acestei clase de medicamente [30].

Medicamentele hipolipemiante

În prezent, din toate preparatele disponibile, doar statinele au fost studiate la pacienții cu BFGMA [26]. De la îngrijorările inițiale legate de folosirea statinelor în prezența patologiei hepatice, au fost realizate mai multe studii prospectice cu atorvastatină [34], toate remarcate prin îmbunătățirea semnificativă a nivelurilor de transaminaze și colesterol, cu reducerea infiltrării grase hepatice în analiza post-hoc a subgrupurilor. Utilizarea statinelor la pacienții cu niveluri ușor crescute de ALAT de la nivelul de bază, este asociată cu rezultate mai bune, iar în ansamblu, beneficiile cardiovasculare și hepatice ale folosirii statinelor depășesc cu mult riscul minim de insuficiență hepatică. În cazul pacienților cu risc crescut de BVCAS sau cu BCV cunoscute, statinele pot fi utilizate în siguranță la cei cu boală hepatică cronică, cu monitorizarea atentă a enzimelor hepatice [26].

Antioxidantele și alte preparate în curs de cercetare

Vitamina E îmbunătățește valorile enzimatiche și histologia hepatică la persoanele non-diabetice, dar nu este recomandată ca agent pentru reducerea riscului BCVAS. Îngrijorările anterioare referitoare la creșterea mortalității generale asociate vitaminei E nu au putut fi confirmate în meta-analize ample. Există îngrijorări cu privire la vitamina E și un risc crescut de cancer de prostată la un grup limitat de persoane [30].

Unele medicamente, precum acidul obetacolic, elafibranor, cenicrivoric și selonsertib sunt în curs de cercetare și, în acest moment, au demonstrat creșterea sensibilității la insulină, reducerea

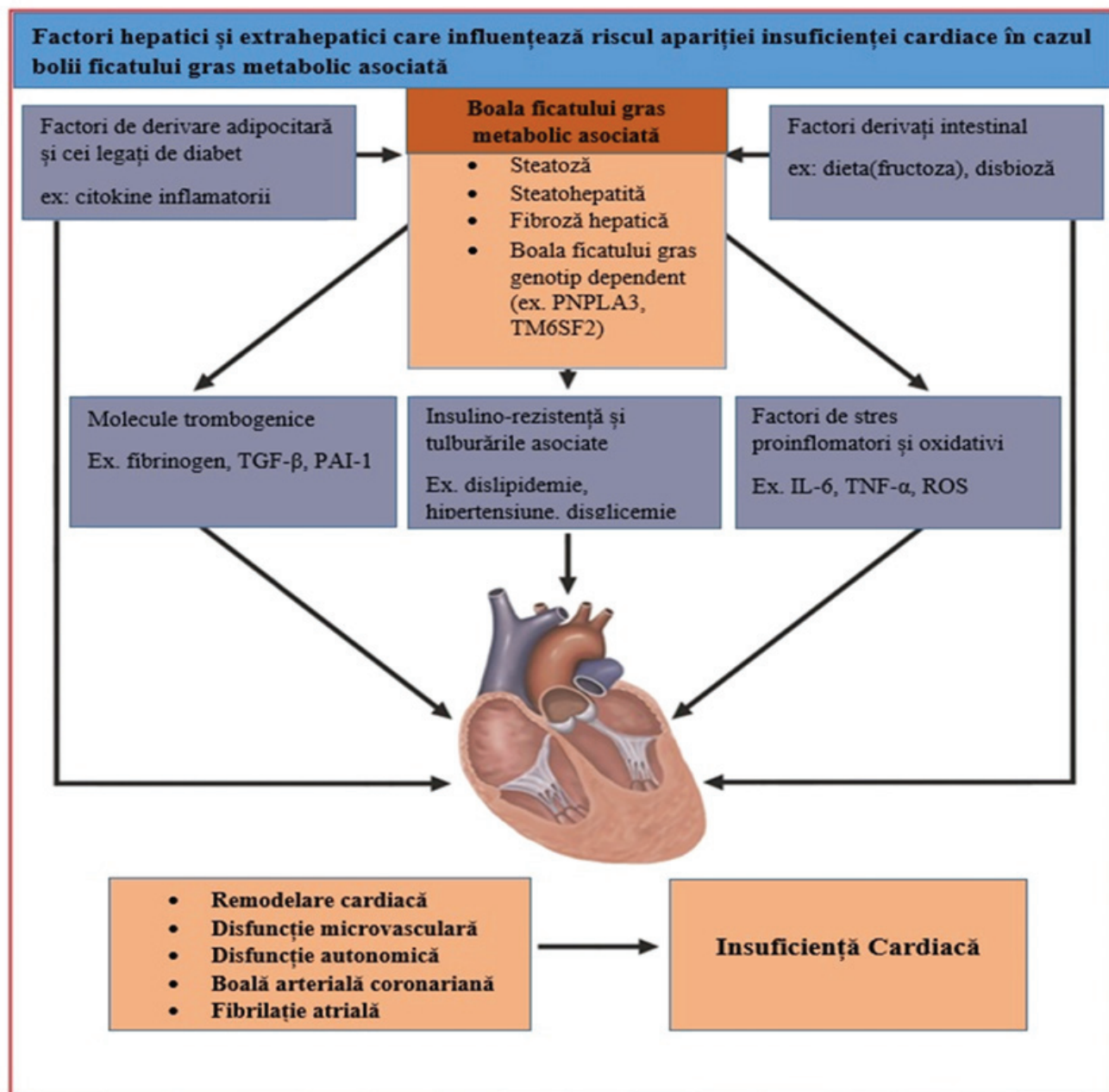


Figura 1. Factorii care influențează apariția insuficienței cardiace la pacienții cu boala ficatului gras metabolic asociată. Preluat și adaptat Central Illustration, Mantovani A. et. al. J Am Coll Cardiol. 2022; 79(2):180-191.

inflamației și fibrozei hepatice. Efectele lor asupra IC rămân încă incerte [30].

Discuții

BFGMA reprezintă o afecțiune tot mai răspândită, însă subdiagnosticată și subestimată ca factor de risc pentru morbiditatea și mortalitatea BCVAS. Cercetările ample, inclusiv studiul efectuat de Serviciul Național de Asigurări de Sănătate din Coreea în 2021, raportează o asociere puternică dintre BFGMA și riscul crescut de insuficiență cardiacă nou diagnosticată, indiferent de prezența sau absența diabetului zaharat de tip 2 și a altor factori de risc cardiometabolici coexistenți. Simon și colaboratorii evidențiază că amploarea acestui risc crește odată

cu severitatea bolii hepatice în BFGMA (în special cu stadiul avansat de fibroză). Acest aspect subliniază necesitatea efectuării cercetărilor ulterioare pentru a descifra mai bine mecanismele fiziopatologice complexe prin care BFGMA poate contribui la riscul de BCVAS și pentru a elucida dacă ameliorarea BFGMA va preveni sau încetini în cele din urmă dezvoltarea și progresia patologiilor cardiovasculare. Astfel, sunt necesare strategii de diagnostic îmbunătățite pentru identificarea BFGMA, dar modalitățile existente, cum ar fi elastografia tranzitorie controlată cu ultrasunete (FibroScan) a elasticității hepatice și a steatozei, sunt esențiale pentru stadializarea bolii și monitorizarea longitudinală. Multe medicamente experimentale cu mecanisme de acțiune țintite sunt în dezvoltare, dar toxicitatea a fost un impediment pentru mulți.

Gradul ridicat de incertitudine cu privire la implicarea unora dintre mecanismele incriminate face dificilă evaluarea și dezvoltarea terapiilor specifice. Cu toate acestea, având în vedere proporția mare de ciroză avansată la pacienții cu patologie cardiacă și BFGMA, provocarea actuală pentru cardiologi este de a detecta precoce BFGMA, astfel încât să fie posibilă gestionarea optimă a pacienților prin strategii farmacologice sau non-farmacologice aprobate, asociate cu tratamentul bolilor cardiace. Este esențială conștientizarea crescută a BFGMA, accesul îmbunătățit la instrumentele de imagistică pentru screening și monitorizare și identificarea remediilor eficiente pentru tratamentul BFGMA.

Concluzii

BFGMA reprezintă un factor ce trebuie luat în considerare ca un marker de risc și de agravare a patologiilor cardiovasculare. Modificarea stilului de viață rămâne a fi o intervenție crucială, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a defini strategiile optime de tratament atât în prevenirea complicațiilor hepatice, cât și a celor cardiovasculare asociate cu BFGMA. Deși momentan nu există studii concludente pentru a lua în considerare un screening cost-eficacitate pentru BFGMA în BCVAS, este imperativ necesar ca specialiștii în cardiologie să conștientizeze importanța identificării pacienților cu BCVAS expuși riscului de fibroză. În acest sens, trebuie încurajată o colaborare strânsă între cadrele medicale specializate în cardiologie și hepatologie. În cele din urmă, se poate pleda pentru cercetarea clinică ce abordează obiectivele cardiologice la pacienții recrutați în studiile clinice care vizează BFGMA și, pe de altă parte, obiectivele metabolice și hepatologice la pacienții incluși în cercetarea cardiologică. Accelerarea incidenței bolilor hepatice avansate poate fi inversată și poate contracara consecințele nefavorabile ale BCVAS.

Bibliografie

- Chalasan N. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1):328–57.
- Eslam M., Sanyal J., George J. International Consensus Panel. MAFLD: a Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 158, 2020:1999–2014.
- Kopec K.L., Burns D. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26(5):565–76.
- Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015; 62(1):S47–64.
- Ma J., Hwang S.J. et al. Bidirectional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*. 2017; 66(2):390–7.
- Yang S., Kwak S., Lee J.H., Kang S., Lee S.P. Nonalcoholic fatty liver disease is an early predictor of metabolic diseases in a metabolically healthy population. *PLoS ONE*. 2019;14(11): e0224626.
- Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018; 41(2):372–82.
- Park H.E., Kwak et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification development: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3134–43.
- Zelber-Sagi S., Lotan R., Shlomain A., Webb M. et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *J Hepatol*. 2012;56(5):1145–51.
- Bedogni G., Miglioli L., Masutti F. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology*. 2007; 46(5):1387–91.
- Wu J., He S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease incidence, remission and risk factors among a general Chinese population with a 6-year follow-up. *Sci Rep*. 2018;8(1):7557.
- Marra F., Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280– 295.
- Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65: 1038– 1048.
- Niederseer D., Wernly S. et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with cardiovascular risk in a large austrian screening cohort. *J Clin Med* 2020; 9 pii: E1065.
- Gastaldelli A., Kozakova M. et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; 49: 1537– 1544.
- Hallsworth K., Hollingsworth K.G. et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 757– 762.
- Sung K.C., Wild S.H., Byrne C.D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol* 2014; 60: 1040– 1045.
- Villanova N., Moscatiello S. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473– 480.
- Fracanzani A.L., Burdick L. et al. Carotid artery intima-media thickness in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Med* 2008; 121: 72– 78.
- Petta S., Argano C. et al. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: 928– 933.
- Dhingra R., Gona P., Wang T.J., Fox C.S., D'Agostino R.B. S.R., Vasan R.S. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2010;30:1855–1860.
- Wang Y., Tuomilehto J., Jousilahti P. et al. Serum gamma-glutamyltransferase and the risk of heart failure in men and women in Finland. *Heart*. 2013;99:163–167.
- Roh J.H., Park J.H., Lee H. et al. Higher fatty liver index is associated with increased risk of new onset heart failure in healthy adults: a nation wide population-based study in Korea. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20:204
- Miller A., Mcnamara J. et al. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients

- with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep.* 2020; 10:12440.
25. Packer M. Atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Med.* 2020;133:170–177.
 26. Mahathi B.I., Srikanth R. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Cardiovascular Risk Enhancer. Jul 13, 2022.
 27. Duell P.B., Welty F.K., Miller M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. 2022;42:e168-e185.
 28. Shroff H., Vanwagner L.B. Cardiovascular disease in nonalcoholic steatohepatitis: screening and management. *Curr Hepatol Rep* 2020;19:315-26.
 29. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589- 600.
 30. Kevan J., Jacob B. et al. Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Risk in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. 26 November 2022.
 31. Wijarnpreecha K.; Lou S. et al. Association between diastolic cardiac dysfunction and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* 2018, 50, 1166–1175.
 32. Chung G.E., Lee J.-H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis are associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Atherosclerosis* 2018, 272, 137–144.
 33. Vanwagner L.B., Wilcox J.E. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. *Hepatology* 2015, 62, 773–783.
 34. Thor Christensen. Fatty liver disease may increase heart failure risk. American Heart Association. November 16, 2022.
 35. Valbusa F., Bonapace S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of 1-year all-cause and cardiac hospital readmissions in elderly patients admitted for acute heart failure. *PLoS ONE* 2017, 12, e0173398. [Google Scholar].
 36. Gholoobi A., Gifani M. et al. Relationship between the prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: Findings from a cross-sectional study of a referral center in northeast Iran. *JGH Open* 2022, 6, 330–337.
 37. Baratta F., Pastori D. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated with Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 18, 2324–2331.
 38. Lopez-Suarez A., Guerrero J.M.R. et al. A Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011, 23, 1011–1017.
 39. Duell P.B., Welty F.K. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement from the American Heart Association. 14 Apr 2022.
 40. European Association for the Study of The Liver; European Association for the Study of Diabetes. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016, 64, 1388–1402.
 41. Hashida R., Kawaguchi T. et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J. Hepatol.* 2017, 66, 142–152.
 42. Xing B., Zhao Y., Dong B., Zhou Y., Lv W., Zhao W. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Diabetes Investig.* 2020, 11, 1238–1247.
 43. Anker S.D., Butler J. et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 1451–1461.
 44. Salah H.M. Al'Aref S.J. et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am. Heart J.* 2021, 232, 10–22.
 45. Kim K.ss. Lee B.W. Beneficial effect of anti-diabetic drugs for nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2020;26:430-43.

Autor corespondent:**Irina Cabac-Pogorevici,**

conferențiar universitar

USMF Nicolae Testemițanu,

Disciplina de cardiologie,

tel.: 069154544

e-mail: irina.cabac@usmf.md

SINTROPIA -
BOALA DE REFLUX
GASTROESOFAGIAN ȘI BOALA
CARDIACĂ ISCHEMICĂ - METODELE
DE DIAGNOSTIC ȘI TACTICA DE TRATAMENT

Mihaela STOICA¹, Ecaterina CALIGA¹, Oxana SÂRBU¹,
Diana SASU¹, Svetlana GAVRILIUC¹, Ghenadie CALIN¹,
Alina SCURTU², Anatolie SCORPAN¹, Valeriu ISTRATI¹

¹Disciplina de medicină internă-semiologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău

²Spitalul Raional or. Râbnîța

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).05](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).05)

Rezumat

Introducere. Studiile descriu durerea toracică drept un simptom comun pentru asocierea bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) și boala coronariană ischemică (BCI). În departamentul medical de urgență, peste 50% dintre pacienți cu durere toracică nu prezintă semne de ischemie coronariană, ceea ce impune necesitatea investigațiilor suplimentare. **Materiale și metode.** Metodologia acestui studiu a constat în cercetarea și analiza articolelor care au fost publicate în perioada 2016-2023, folosind bazele de date PubMed, NCIB, Medscape, Mendeley, cu utilizarea cuvintelor-cheie: „BRGE”, „boala coronariană”, „diagnostic”, „tratament”, precum și asocierea acestora. **Rezultate.** Ambele nosologii se manifestă clinic prin durere toracică cauzată de iritația gastrointestinală cu acid, care activează reflexul vagal și de disfuncția endotelială, care provoacă ischemie și vasoconstricție coronariană. Din perspectiva paraclinică, se caracterizează prin niveluri crescute ale IL1,6,8 și metaboliților NO implicați în patogenia bolilor. ECG și pH metria pentru 24 de ore sunt suficiente la prima etapă, pentru a determina cauza acceselor de durere toracică recurentă. IPP reprezintă prima linie de tratament pentru ameliorarea durerii toracice la acești pacienți. **Concluzii.** BRGE și BCI reprezintă maladii cu impact global, iar abordarea terapeutică interdisciplinară a acestor boli, culminând cu un program de tratament țintit, determină ameliorarea simptomelor și a calității vieții pacientului.

Cuvinte-cheie. BRGE, boala coronariană, ischemia miocardică

Summary

Syntropy - gastroesophageal reflux disease and ischemic heart disease - diagnostic methods and treatment tactics

Introduction. Studies describe chest pain as the common symptom for the association of gastroesophageal reflux disease (GERD) and coronary artery disease (ICD). Among the patients evaluated at the emergency department for chest pain >50% do not show signs of coronary ischemia and require further investigation. **Materials and methods.** The study was carried out by searching the articles that were published in the period 2016-2023, using the PubMed, NCIB, Medscape, Mendeley databases, using the keywords: „GERD”, „coronary artery disease”, „diagnosis”, „treatment”, as well as their association. **Results.** Both nosologies are clinically manifested by chest pain caused by gastrointestinal acid irritation, which activates the vagal reflex, and endothelial dysfunction, which causes ischemia and coronary vasoconstriction. Paraclinical findings are characterized by increased levels of IL1,6,8 and NO metabolites involved in disease pathogenesis. ECG and

pH measurement for 24 h are sufficient at the first stage to determine the cause of attacks of recurrent chest pain. PPIs are the first line of treatment for chest pain relief in these patients.

Conclusions. GERD and BCI represent diseases with a global impact, and the interdisciplinary therapeutic approach of these diseases, culminating in a targeted treatment program, determines the improvement of symptoms with an improvement of the patient's quality of life.

Keywords. GERD, coronary artery disease, myocardial ischemia.

Резюме

Синтропия - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца - методы диагностики и тактика лечения

Введение. Исследования описывают боль в груди как общий симптом ассоциации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Из пациентов, обследованных в отделение неотложной медицинской помощи, при болях в груди > 50% случаев не обнаруживают признаков коронарной ишемии и требуют дальнейшего обследования. Материалы и методы. Исследование проведено путем поиска статей, опубликованных в период 2016-2023 гг., с использованием баз данных PubMed, NCIB, Medscape, Mendeley по ключевым словам: «ГЭРБ», «ИБС», «диагностика», «лечение», а также их объединение. **Результаты.** Обе нозологии клинически проявляются болью в груди, вызванной кислотным раздражением желудочно-кишечного тракта, активирующим вагусный рефлекс, и эндотелиальной дисфункцией, вызывающей ишемию и коронарную вазоконстрикцию. Параклинически характеризуется повышенным уровнем IL1, 6, 8 и метаболитов NO, участвующих в патогенезе заболевания. ЭКГ и измерение pH в течение 24 часов достаточно на первом этапе, чтобы установить причину приступов рецидивирующих болей в грудной клетке. ИПП являются препаратами первой линии для облегчения боли в груди у этих пациентов. Выводы. ГЭРБ и НКИ представляют собой заболевания с глобальным воздействием, а междисциплинарный терапевтический подход к этим заболеваниям, завершающийся целевой программой лечения, содействует улучшению симптомов и качества жизни пациентов.

Ключевые слова. ГЭРБ, ишемическая болезнь сердца, ишемия миокарда

Introducere

Boala de reflux gastro-esofagiană (BRGE) este o afecțiune cronică, ce afectează porțiunea superioară a tractului sistemului digestiv și are o prevalență de până la 20% în țările occidentale [1]. Conform Revizuirii ONU din 2017, numărul estimat al persoanelor, care suferă de BRGE la nivel global, este de 1,03 miliarde și această cifră este în continuă creștere [2].

Multe simptome din afara tractului gastrointestinal, inclusiv afecțiunile urechilor, nasului, gâtului, cardiovasculare, pulmonare și alergice, au fost atribuite din ce în ce mai mult refluxului gastroesofagian. Francis și colegii au calculat povara economică a afecțiunilor asociate, în special a bolilor coronariene, cu BRGE, estimând costurile la 5000 USD per pacient [3]. În patologia esofagului, proximitatea și inervația comună cu inima poate crea reflexe visceroviscerale, poate provoca aritmii și poate contribui la apariția bolii coronariene. Patologia tractului gastrointestinal superior poate conduce la tulburări funcționale ale sistemului cardiovascular ca urmare a activării sistemului nervos autonom.

Boala coronariană ischemică (BCI) reprezintă una dintre principalele cauze ale morbidității cronice și ale mortalității la nivel global. În majoritatea țărilor europene, între 20000 și 40000 la 100000 de locuitori suferă de SCC. Se estimează că boala coronariană afectează 16,8 milioane de oameni din Statele Unite, dintre care 9,8 milioane prezintă angină pectorală, iar aproape 8 milioane au suferit un infarct miocardic (IM) [4]. Aproape 1,5 milioane de externări din spital implică pacienți cu sindrom coronarian acut. Statisticile Asociației Americane a Inimii (AHA) indică faptul că aproximativ 18% dintre bărbații și 23% dintre femeile cu vârsta peste 40 de ani vor muri în decurs de 1 an din cauza bolii coronariene acute sau/și cronice [5].

BRGE este boala digestivă cu cel mai mare cost anual în Statele Unite ale Americii, ajungând la 9,3 miliarde USD. Costurile totale pentru tratamentul simptomelor BRGE se ridică la 5,9 miliarde USD, dintre care spitalizările constituie 2,5 miliarde USD, vizitele la medicii particulari - 603 milioane USD, vizitele ambulatorii - 213 milioane USD, iar tratamentul simptomelor în unitățile de primire urgentă - 78 milioane USD. În 2021, costurile directe ale BRGE au fost estimate la peste 15,6 miliarde USD [6]. Povara economică a BCI este, de asemenea, foarte mare, cu un cost estimat de peste 150 de miliarde USD, potrivit AHA. Aproximativ 20% dintre pacienții cu SCA sunt spitalizați repetat în decurs de un an, iar aproape 60% din costurile legate de SCA rezultă din internări repetate [7].

Durerea toracică asemănătoare cu angina reprezintă o problemă comună în asistența medi-

cală, din cauza prevalenței sale și dificultăților de diagnostic. Înțelegerea factorilor de morbiditate, mortalitate și costuri asociate cu BRGE și BCI va ajuta la dezvoltarea strategiilor de reducere a poverii bolii și la ameliorarea calității vieții pacienților [8].

Scopul acestei cercetări a constat în determinarea particularităților clinico-paraclinice, metodelor de diagnostic și tacticii de tratament a comorbidității dintre boala de reflux gastroesofagian și boala cardiacă ischemică.

Materiale și metode. Pentru realizarea acestui studiu, au fost analizate articolele publicate în perioada 2016-2023, folosind bazele de date PubMed, Z-library, NCIB, Medscape, Mendeley, cu utilizarea cuvintelor-cheie: „BRGE”, „SCA”, „boala coronariană”, „disfuncție endotelială”, „comorbiditatea”, „remodelare vasculară”, precum și combinații ale acestora.

Rezultate. Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) reprezintă totalitatea simptomelor clinice și/sau modificările morfologice induse de refluxul gastroesofagian [9].

Boala cardiacă ischemică apare atunci când există un dezechilibru între fluxul sanguin coronarian și necesitățile miocardice, cauzat de modificări în circulația coronariană [10].

Tulburările refluxului gastroesofagian pot fi dificil de delimitat clinic de ischemia coronariană într-un cadru urgent la evaluarea pacienților pentru durere toracică. De aceea, este important să cunoaștem legătura dintre aceste două nosologii, metodele de diagnosticare și de excludere a uneia dintre ele, precum și abordările terapeutice adecvate, pentru a putea interveni prompt și a ameliora starea pacientului.

Etiopatogenia

BRGE este asociată cu un risc crescut de apariție a bolii coronariene, iar unii factori de risc pentru BRGE sunt asociați și cu dezvoltarea bolii coronariene precum: obezitatea, dislipidemia, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, alcoolismul, tabagismul, patologii tiroidiene și boala cronică pulmonară obstructivă. Atât BRGE, cât și bolile coronariene sunt nosologii multifactoriale în care factorii anatomici și funcționali joacă un rol patogenetic. Studiile au demonstrat că BRGE și BC au la bază aceleași mecanisme: neuro-hormonale și imuno-inflamatorii.

Această patologie combinată poate fi explicată prin următoarele mecanisme. Expunerea mucoasei esofagiene la acid și reducerea presiunii sfincterului esofagian inferior ar putea compromite perfuzia miocardică rezultată din spasmul coronarian și pot provoca angină pectorală. Iritația gastrointestinală ar putea activa un reflex vagal care duce la vasoconstricție coronariană. În plus, ischemia mio-

cardică poate induce dismotilitatea esofagiană sau relaxarea sfincterului esofagian inferior.

Inervațiile senzoriale aferente cardiace și esofagiene care intră în măduva spinării se pot suprapune și, prin urmare, stimularea esofagului sau a inimii ar putea fi percepută și rezumată peste dermatoamele corespunzând oricărui organ [11]. Deoarece esofagul și inima au o inervație comună, BRGE și BCI se pot prezenta în mod similar cu dureri în piept. Inervația vagală este mecanismul de bază pentru aritmii și ischemia cardiacă provocate de o iritație esofagiană ca urmare a refluxului de acid gastric. Cu toate acestea, s-a demonstrat o bază parasimpatică a anginei, unde distensia stomacului a dus la scăderea fluxului de sânge coronarian.

La pacienții cu vase coronariene aterosclerotice, s-a demonstrat că substanțele vasodilatatoare, inclusiv acetilcolina, produc vasoconstricție paradoxală și, în consecință, activarea vagală. În plus, coexistența BRGE și BCI poate predispuce la ischemie miocardică prin deplasarea echilibrului simpaticovagal către componenta parasimpatică. Aceasta declanșează reflexul cardio-esofagian, care crește rezistența microvasculară direct prin impulsurile nervoase vasomotorii transmise în nervul vag sau prin eliberarea locală de molecule vasoconstrictoare [12]. Prin urmare, la pacienții cu boală cardiacă ischemică dovedită, angina pectorală ar putea rezulta dintr-un reflex mediat vagal care provoacă o vasoconstricție coronariană anormală și, implicit, o scădere a fluxului sanguin coronarian [13]. De asemenea, durerea poate provoca o intensificare a cererii miocardice de oxigen prin sporirea activității adrenergice, cu sporirea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale [14].

Un alt mecanism important care poate fi luat în considerare este disfuncția endotelială (DE), care reprezintă unul dintre mecanismele fiziopatologice importante în dezvoltarea bolilor cardiovasculare. Un studiu recent a sugerat că hipoxia mucoasei esofagiene, cauzată de disfuncția endotelială, este un factor important în dezvoltarea BRGE, deoarece reduce rezistența țesutului esofagian și provoacă disfuncția sfincterului esofagian inferior.

Manifestările DE includ o vasodilație dependentă de endoteliu, ca urmare a sintezei reduse de oxid nitric (NO), în timp ce producția de vasoconstrictoare dependente de endoteliu și vasodilație independentă de endoteliu (ENVD) se păstrează [15]. În prezent, s-a dovedit că dezechilibrul dintre factorii vasodilatori și vasoconstrictori, precum și dezvoltarea vasoconstricției joacă un rol central în apariția DE. Inhibarea cronică a NO sintezei duce rapid la ateroscleroză și lezarea organului [16].

La pacienții cu BRGE fără patologie concomitentă, stresul poate declanșa o producție crescută

de acid clorhidric în stomac și creșterea nivelului de endotelină-1. Aceasta, la rândul său, duce la o scădere a fluxului sanguin regional și hipoxie tisulară, rezultând într-o creștere a producției de lipide ca urmare a peroxidării, un tonus esofagian redus, o scădere a motilității și menținerea secreției excesive de acid clorhidric [17].

Citokinele pot avea efecte specifice suplimentare asupra endoteliului vascular, mușchilor netezi ai vaselor și matricei extracelulare. Aceste efecte ar putea influența mecanismul tonusului vascular și căile de semnalizare ale vasoconstricției și vasodilației, precum și creșterea și proliferarea celulelor vasculare. De asemenea, citokinele ar putea conduce la modificări structurale în arhitectura peretelui vascular. Celulele efectoare inflamatorii pot secreta o gamă coplețită de mediatori inflamatori cunoscuți în prezent. În BRGE, colorarea imunohistochimică arată expresia IL-1, IL-6 și IL-8. Multe dintre efectele citokinelor asupra celulelor vasculare ar putea, de asemenea, implica creșteri ale speciilor reactive de oxigen (ROS). Aceste ROS sunt generate în zonele inflamației și leziunii. La concentrații scăzute, ROS pot funcționa ca molecule de semnalizare și pot participa la reglarea activităților celulare, cum ar fi creșterea celulară. Totodată, la concentrații mari, ROS poate provoca leziuni celulare și moarte. Endoteliul vascular este o țintă majoră a stresului oxidativ, care joacă un rol critic în fiziopatologia bolilor vasculare. ROS, la rândul său, crește expresia citokinelor, creând astfel un cerc vicios al inflamației [18].

Toate aceste mecanisme sunt interconectate prin relații de cauză și efect. În plus, NO este implicat în fiecare dintre aceste mecanisme patogenetice. De fapt, NO este principalul mediator al disfuncției endoteliale care stă la baza dezvoltării BRGE și a bolilor coronariene.

Tabloul clinic

Deoarece esofagul distal și inima împărtășesc o sursă vagală aferentă comună, atât BRGE, cât și BCI pot provoca durere toracică. În contexte clinice, acest lucru duce la diagnosticarea greșită a disconfortului toracic din BRGE ca angina pectorală și invers [19].

Simptomul clinic întâlnit în ambele nosologii este durerea. Durerea, de regulă, se localizează în regiunea toracică anterioară, retrosternală, dar poate fi resimțită în orice regiune de la epigastru până la mandibulă și dinți, interscapulovertebral sau în brațe și mai jos, până la degete. Adesea, durerea este descrisă ca o senzație de presiune, apăsare, greutate, uneori strangulare, constricție sau arsură. Severitatea disconfortului poate varia mult și nu este neapărat legată de severitatea bolii. Durata episoadelor de

durere variază între 5 și 25 de minute în majoritatea cazurilor, iar administrarea nitraților sublingual sau per os determină remiterea rapidă a durerii. Simptomatologia se accentuează la creșterea gradului de efort, cum ar fi mersul pe un plan înclinat, și dispare când factorul declanșator este înlăturat. La fel, exacerbaria simptomatologiei poate apărea după o masă copioasă sau în primele ore ale dimineții [20].

Diagnosticul

Atunci când un pacient acuză durere toracică, este necesar, în primul rând, să se excludă originea cardiacă a durerii, utilizând atât metode non-invasive, cât și invazive, precum electrocardiograma, ecocardiografia, coronarografia și tomografia computerizată coronariană, prin care poate fi evaluat scorul de calciu al arterei coronare (CACS). Aceste investigații permit specialistului să determine prezența sau absența problemei cardiace.

Electrocardiografia (ECG) este un instrument util în diagnosticul cauzei durerii precordiale. Cu toate acestea, pot apărea dificultăți, deoarece modificările electrocardiografice ale infarctului miocardic pot să nu apară decât după câteva ore de la debutul durerii, iar anomaliile electrocardiografice întâlnite în ischemia cardiacă pot fi întâlnite și la pacienții cu durere cauzată de BRGE. Fără îndoială, unele dintre cele mai mari probleme în diagnosticul durerii precordiale sunt prezentate de pacienți care suferă atât de BRGE, cât și de BCI. În comparație cu bolnavii fără BRGE, pacienții cu această afecțiune au un număr semnificativ mai mare de episoade de depresie a segmentului ST și modificări de ischemie totală [21].

Tractul digestiv superior trebuie investigat în continuare în cadrul diagnosticului după ce au fost excluse condițiile care pun viața în pericol. Se recomandă în prima etapă efectuarea endoscopiei superioare (FEGDS), ulterior monitorizarea pH-ului pentru 24 h și manometria esofagiană. Esofagoscoopia este utilă în confirmarea prezenței esofagitei, a refluxului gastro-esofagian și a altor modificări cauzate de hipersecreția acidului gastric. Cercetătorul Bernstein a arătat că acidul în sine poate provoca durere în piept la pacienții cu esofagită confirmată endoscopic, ceea ce determină cauza concretă a bolilor în cutia toracică la un pacient la care se suspectă și BRGE, și boala coronariană [22].

În absența modificărilor endoscopice, dar cu prezența simptomelor, se recomandă monitorizarea pH-ului timp de 24 de ore, care permite înregistrarea evenimentelor de reflux. Această metodă determină asocierea dintre momentul refluxului și prezența simptomelor de durere toracică la pacient, pentru a diagnostica cu precizie când simptomul durerii toracice se datorează refluxului gastro-esofagian și când nu [23].

Manometria esofagiană poate fi și ea o metodă utilă. Tulburările de motilitate esofagiană prezintă o creștere a amplitudinii și duratei contracțiilor esofagiene, generând durere. Prin intermediul manometriei, se pot măsura aceste contracții, identificând dacă modificările de presiune de-a lungul întregului tract esofagian sunt responsabile de durerea toracică sau nu [24].

Pentru a diagnostica angina pectorală, este frecvent utilizată ECG, urmată de ecocardiografie și angiografie coronariană. Pentru a obține un beneficiu prognostic la pacienții cu boală coronariană, despre gradul de ateroscleroză, ischemia trebuie documentată prin imagistică [25]. Pentru determinarea și evaluarea aterosclerozei coronariene sunt utilizate metode precum coronarografia și CACS (scorul de calciu al arterei coronare) extras din CT cardiaca. CACS este un predictor puternic pentru dezvoltarea BCI. Ambele metode oferă o estimare directă a încărcării plăcii aterosclerotice în arterele coronare și au o valoare prognostică adecvată care reflectă prezența și severitatea BCI [26].

Diagnosticul incorect al interrelațiilor cardio-esofagiene poate avea consecințe negative, accelerând cursul tulburărilor ambelor sisteme și intensificând simptomele.

Tratament

Cardiologii sau medicii interniști se pot confrunța cu evenimente cardiace catastrofale ireversibile, atunci când suspectează o variantă activă de angină pectorală cauzată de BRGE [11]. Există o prevalență ridicată a BRGE la pacienții cu BCI. Este subapreciat faptul că BRGE poate provoca ischemie miocardică, de aceea recunoașterea acestei asocieri și inițierea tratamentului la pacienții cu BCI și BRGE concomitentă este deosebit de importantă, deoarece ar putea îmbunătăți și preveni evenimentele cardiace majore [27, 28].

Terapia cu inhibitorii pompei de protoni (PPI) normalizează pH-ul esofagului și duce la ameliorarea sau/și anularea proceselor, care pot apărea în timpul ischemiei miocardului, în principal prin eliminarea fenomenului de „angină asociată” – reacția visceroviscerală. Tratamentul cu IPP cu doză dublă timp de 8 săptămâni sau mai mult la pacienții cu BCI concomitentă de BRGE a fost o strategie de tratament eficientă. Cursul de tratament cu IPP nu numai că a redus evenimentele ischemice, dar și a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții pacienților [29]. IPP sunt agenți foarte eficienți pentru controlul acidității gastrice atunci când sunt indicați. Cu toate acestea, datele acumulate sugerează că utilizarea cronică la IPP crește riscul de infarct miocardic, insuficiență renală și demență. Efectul IPP contribuie la afectarea

funcției endoteliale și accelerarea îmbătrânirii endoteliale, care poate explica asocierea IPP cu aceste morbidități semnificative [30].

Deoarece majoritatea IPP au un timp de înjumătățire scurt, iar eficacitatea este afectată de activarea pompelor de protoni indusă de secreția histaminei pe timp de noapte, s-a considerat că administrarea inhibitorilor de receptori H₂-histaminici poate fi o opțiune pentru pacienții cu simptome nocturne ale BRGE. Preparatele din această grupă pot fi administrate separat înainte de culcare sau împreună cu IPP și s-au dovedit a fi benefice și pentru pacienții care prezintă accese de dureri toracice nocturne cauzate de BCI. Terapia cu inhibitorii de receptori H₂-histaminici este suficientă prin administrarea acestora timp de 1 lună, iar studiile au demonstrat că acești inhibitori pot reduce semnificativ numărul și durata acceselor de dureri toracice nocturne sau chiar să le elimine în întregime pe parcursul nopții. Însă această terapie nu poate fi de lungă durată, deoarece unii pacienți devin rezistenți la inhibitorii de receptori H₂-histaminici și aceștia nu mai pot suprima refluxul de acid gastric pe timp de noapte la pacienții cu BCI și BRGE asociată, ceea ce poate declanșa din nou episoade de dureri toracice, inclusiv nocturne [31].

Pacienții cu boală coronariană folosesc medicamente care relaxează celulele musculare netede arteriale prin inhibiția canalelor de Ca²⁺ și nitrați în scopul prevenirii și atenuării acceselor de angină pectorală. S-a demonstrat că aceste medicamente ar putea ameliora și simptomele disfuncției esofagiene [30]. Totuși, aceste preparate nu pot fi considerate o metodă de tratament pe termen lung.

Inhibitorii canalelor de Ca²⁺ duc la relaxarea sfincterului esofagian inferior, menținându-l deschis pentru o perioadă îndelungată, suficientă pentru a avea loc din nou refluxul gastro-esofagian, care excită terminațiunile nervoase și mucoasa esofagiană, provocând dureri toracice, dar deja cauzate de BREG [32].

Medicii ar trebui să ajute pacienții să reducă sau să oprească utilizarea IPP și să le înlocuiască cu modificări ale stilului de viață și/sau alți agenți medicamentoși, care au profiluri de siguranță mai bune pe termen lung și nu prezintă riscuri cardiovasculare asociate. Utilizarea nitroglicerinei este la fel binevenită și își are locul ei în ameliorarea simptomelor comune pentru BRGE și BCI, însă trebuie să rămână un tratament de urgență pentru accesele de durere toracică [6].

Discuții

În întreaga lume, pacienții prezintă două entități cu simptoame foarte comune - BRGE și BCI.

BRGE este frecvent observată la pacienții cu boală coronariană epicardică sau microvasculară, precum și în cazurile de spasm coronarian [33]. Aproximativ între esofag și cord, teoretic poate fi considerată o cale pentru declanșarea răspunsului inflamator în structura vasculară și a miocardului asociată cu BRGE cronică, având în vedere proximitatea strânsă dintre aceste două structuri [34].

Boala coronariană ischemică și boala de reflux gastro-esofagian sunt printre cele mai frecvente afecțiuni la nivel mondial, care într-un procent considerabil de cazuri apar împreună, complicând astfel simptomele. Dacă medicii generaliști sau internștii ar efectua esofago-gastroscopie la acești pacienți, diagnosticarea corectă a anginei coronariene ar putea fi realizată mai rapid [35].

Studiile arată însă că simptomele nu sunt corelate cu gradele esofagitei și că există mulți pacienți cu forme ușoare, dar cu grad avansat de esofagită. Manifestările extradigestive ale BRGE – cardialgie, extrasistolie, pusee de sufocare nocturnă – sunt caracteristice pentru formele medii sau severe ale afecțiunii [36]. În diferențierea durerii toracice cauzate de BRGE de durerea coronariană, clinicianul trebuie să excludă inițial posibilitatea celei din urmă, înainte de a purcede la diagnosticul primei [37]. Peste 500.000 de angiograme coronare sunt efectuate anual în SUA: până la 150.000 dintre acestea (30%) prezintă rezultate normale. În alte studii, esofagul este o sursă de durere toracică în 20–60% dintre acestea. Dovada endoscopică a esofagitei se găsește la doar 10-15% dintre pacienții, care au acuzat dureri în piept. Prin urmare, 85–90% dintre pacienții cu dureri toracice nu au dovezi endoscopice de esofagită, ceea ce face ca efectuarea procedurilor endoscopice pentru diagnosticul esofagitei să nu fie considerată rentabilă. De aceea, în medicină se utilizează ambele teste: pH-metria esofagului și monitorizarea Holter ECG.

Medicii generaliști sau internști pot prescrie IPP sau blocanți ai receptorilor H₂ fără a efectua o esofago-gastroscopie atunci când există suspiciunea de BRGE. După administrarea de IPP sau blocanți ai receptorilor H₂, acești medici pot avea o dovadă potențială a diagnosticului de BRGE dacă simptomele de arsură cardiacă s-au îmbunătățit sau au dispărut [20]. Swiatowski et al. au demonstrat că o terapie cu IPP timp de 14 zile la 34 de pacienți cu BRGE și BCI a cauzat o creștere semnificativă a intervalului de timp înainte ca depresia ST maximă să apară în timpul testului de efort, arătând că terapia cu IPP are un efect favorabil asupra rezervei cardiace [21].

Vor fi necesare studii suplimentare pentru a testa asocierea unor medicamente specifice care relaxează mușchiul esofagian sau sfincterul esofa-

gian inferior și reduc accesul de angina pectorală prin destinderea musculaturii vaselor coronariene [17]. Progresele tehnologice recente au permis extinderea terapiei endoscopice. Gastroplicarea este o abordare posibilă pentru a reduce utilizarea medicamentelor antisecretorii în BRGE în asociere cu BCI, iar studiile preliminare au arătat rezultate pozitive în această direcție. Tratamentul endoscopic poate avea potențialul de a schimba managementul actual al acestei comorbidități și merită o dezvoltare și explorare ulterioară într-un mod adecvat.

Determinarea nivelului de metaboliți stabili ai NO din suc gastric poate servi ca marker important al procesului inflamator a BRGE și un criteriu suplimentar în aprecierea prognosticului acestei maladii. Pentru pacienții cu manifestări extradigestive nocturne, o durată a bolii de peste 5 ani și o creștere a concentrației de metaboliți stabili ai oxidului nitric în serul sanguin mai mult de 97 $\mu\text{mol/l}$, se recomandă examinarea endoscopică obligatorie cu prelevarea biopsatului esofagian [38].

Luând în vedere ponderea considerabilă a BRGE asociată cu BCI în rândul populației adulte, este necesară o selecție mai precisă a medicamentelor, cu ajustarea dozei și regimului, ținând cont de gradul de modificări endoscopice în mucoasa esofagului. Această abordare va asigura prognosticarea și elaborarea unei conduite de diagnostic și tratament ce va asigura micșorarea impactului socioeconomic al acestor patologii complexe [39].

Concluzii

Având la bază aceleași mecanisme: neuro-hormonal și imuno-inflamator, asocierea BRGE și BCI este caracterizată paraclinic prin niveluri crescute ale citokinelor inflamatorii și metaboliților NO implicați în dezvoltarea disfuncției endoteliale care stă la baza dezvoltării BRGE și BCI și este responsabilă de apariția durerii toracice.

Din cauza dificultății de a diferenția durerea cardiacă de o durere esofagiană, se recomandă o evaluare cardiacă și esofagiană la pacienții cu comorbiditate BRGE și BCI. Testele noninvazive și invazive, precum ECG, ECOCG și coronarografia pentru BCI și testul cu IPP, FEGDS și monitorizarea pH-ului timp de 24 de ore pentru BRGE, oferă suficiente informații pentru a determina cauza acceselor de durere toracică recurentă.

Inhibitorii pompei de protoni reprezintă prima linie de tratament în reducerea durerii toracice cauzate la pacienții cu BRGE și BCI, deoarece sunt cei mai puternici agenți de suprimare a acidului gastric. Totuși, utilizarea IPP timp de mai mult de un an ar putea crește riscul de apariție a bolii coronariene, de aceea este necesar să fie înlocuiți, pe parcurs, cu alți

agenți medicamentoși care au profiluri de siguranță mai bune pe termen lung și un risc minim de agravare a bolii coronariene.

Bibliografie

1. Boeckstaens G. E. Reflux inhibitors: a new approach for GARB. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2018; 8 (6): P. 685-689.
2. Boulton H.A. et. al. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Annals of Esophagus* 1. 2022.
3. Francis D.O. et al. High economic burden of caring for patients with suspected extraesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 905–911.
4. Cassar A. et. al. Chronic coronary artery disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(12):1130-1146.
5. Kalra S. et al.. Review of acute coronary syndrome diagnosis and management. *Postgrad Med.* 2008;120(1):18-27.
6. Spiegel B.R. et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms, *Gastroenterology*. 2020.
7. Turpie A.G. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. *Am J Manag Care.* 2006;12(16):430-434.
8. Katus H., Ziegler A. et al. Early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur Heart J.* 2017;38:3049–3055.
9. El-Serag H.B. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63:871–880.
10. Su Y.K. Is Gastroesophageal Reflux Disease Really a Risk Factor for Acute Myocardial Infarction?. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26:42.
11. Chen L. et. al. Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. 2016; 95(27):40-89.
12. Alekseeva O.P., Pikulev D.V. Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Heart Disease: Is There a "Mutual Burden" Syndrome?. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(4):66-73.
13. Ahmed H. et. al. Cardiac Involvement in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases.* 2022;12(1): 66-74.
14. Cousins M.J. et al. Neural blockade: impact on outcome. Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. 2009;4:144–146.
15. Katusic Z.S. et al. Endotelial nitric oxide: protector of a healthy mind. *Europ. Heart J.* 2014;35:888-894.
16. Bulaeva N.I., Golukhova E.Z. Disfuncția endotelială și stresul oxidativ: rol în dezvoltare patologia cardiovasculară. *Cardiologie creativă.* 2013;1:14-22.
17. Oparin A. The Role of Endothelial Dysfunction in the Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease Development in Patients with Ischemic Heart Disease. *Acta Clinica Croatica.* 2017.
18. Rieder F. et al. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2010;298(5):571–581.

19. Xiumei Z. et. al. The prevalence of coronary atherosclerosis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease ready for antireflux surgery. 2022;101:314-330.
20. Lei W.Y. et al. Risk of acute myocardial infarction in patients with gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based study. PLoS One.2017;12.
21. Liu Y. et al. Acid reflux in patients with coronary artery disease and refractory chest pain. Intern Med. 2013;52:1165–1171.
22. Mellow M.H. A gastroenterologists view of chest pain. Current Problems in Cardiology. 1983;7(10): 3–36.
23. Yamasaki T. et. al. Update on Functional Heartburn. Gastroenterol. Hepatol. 2017;13:725–734.
24. Chung H. T. et. al. Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. J Neurogastroenterol Motil 2021; 27(4):453-481.
25. Foley J.R. et al. Assessment of stable coronary artery disease by cardiovascular magnetic resonance imaging: Current and emerging techniques. World J Cardiol. 2017;26;9(2):92-108.
26. Nucifora G. et al. Coronary artery calcium scoring in cardiovascular risk assessment. Cardiovasc Ther. 2011;29(6):43–53.
27. Department of Health Statistics and Informatics in the Information, Evidence and Research Cluster of the World Health Organization (WHO). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2016.
28. Hui C. et. al. Acute Coronary Syndrome: An Unusual Consequence of GERD. Case Reports in Cardiology. 2015:1–4.
29. Shiraev T. P. et al. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. Heart Lung Circ. 2018;27(4):443–50.
30. Ariel H. et al. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. Methodist Debaque Cardiovasc J. 2019;15(3):214-219.
31. Mena M. et. al. Non-Cardiac chest pain: A review of Environmental exposure associated Comorbidities and Biomarkers. EMJ Gastroenterol. 2018;7(1):103–112.
32. Benett J. et al. The differentiation between oesophageal and cardiac pain. The lancet. 1966; 288(7473):1123-1127.
33. Rosztóczy V. et. al. The evaluation of gastro-oesophageal reflux and oesophagocardiac reflex in patients with angina-like chest pain following cardiologic investigations. Int J Cardiol. 2007;118(1):62-68.
34. Lobna A. Cardiac Involvement in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases. 2022;12(1): 66-74.
35. Sueda S. General internists of experience suspected variant angina as gastroesophageal reflux diseases in two cases: Heart burn may be related to coronary spasm. J Cardiol Cases. 2019.
36. Istrati V. et al. Sindromul Bergman și boala de reflux gastroesofagian. In: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină , 2013;5(50):34-36. ISSN 1729-8687.
37. Istrati V. et al. Boala de reflux gastroesofagian: manifestările clinice atipice și impactul ei asupra calității vieții pacienților. În: *Curierul medical*, 2010;3:78-81.
38. Scurtu A. Particularitățile clinico-paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul și polimorfismul genetic al oxidului nitric. Teza de doctor in stiinte medicale. 2016.
39. Calin G., Istrati V., Sârbu O., Scorpan A., Scurtu A., Stoica M. Syntropia - boli acidodependente și hipertensiune arterială. În: One Health and Risk Management, 2022;3(3):10-17. ISSN 2587-3458.

Autor corespondent:**Mihaela Stoica**, medic rezident,

Disciplina de medicină internă-semiologie,

IP USMF Nicolae Testemițanu

tel.:+37360449778

e-mail: stoica.mihaela2296@gmail.com

DIAGNOSTICUL PERITONITEI BACTERIENE SPONTANE

Cătălina OLARU-STĂVILĂ, Eugen TCACIUC,
Denis ARDELEANU
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău,
Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).06)

Rezumat

Introducere. Peritonita bacteriană spontană (PBS) reprezintă o complicație severă a cirozei hepatice decompensate. Cu toate că diagnosticul standardizat, tabloul clinic sunt bine cunoscute, se atestă o întârziere în depistarea PBS care sporește riscul de mortalitate în rândul pacienților. Ne-am propus elaborarea unei revizii de literatură cu relevarea metodelor moderne și clasice utilizate în diagnosticul PBS. **Materiale și metode.** Pentru realizarea scopului propus au fost analizate lucrări naționale și internaționale privind diagnosticul PBS, folosind motorul de căutare Google Academic, bazele de date PubMed și ScienceDirect (Elsevier). **Rezultate.** Diagnosticul standardizat este bazat pe determinarea >250 polimorfonucleare/ mm^3 (PMN) în lichidul de ascită cu sau fără cultură pozitivă. Vigilența clinică este esențială în identificarea pacienților cu risc sporit de PBS, precum cei cu proteina scăzută în lichidul de ascită, istoric de hemoragie digestivă superioară (HDS), administrarea inhibitorilor pompei de protoni. Se recomandă efectuarea paracentezei diagnostice în primele 6 ore de la spitalizare tuturor pacienților cu ciroză și ascită, cu precădere bolnavilor cu istoric recent de HDS, encefalopatie, injurie renală acută, cu progresia insuficienței hepatice. Au fost propuse un șir de scoruri simple și markeri utili în depistarea PBS, precum procalcitonina, IL-6, lactoferina, calprotectina, testul cu reagent de esterază leucocitară cu perspectivă în simplificarea și accelerarea diagnosticului. **Concluzii.** Paracenteza diagnostică și numărarea PMN reprezintă standardul de aur pentru confirmarea PBS. În pofida performanțelor bune, markerii non-invazivi și testele rapide nu și-au demonstrat aplicabilitatea în diagnosticul PBS. Este necesară continuarea studiilor clinice pentru validarea acestora.

Cuvinte-cheie: peritonită bacteriană spontană, ciroză hepatică, paracenteză

Summary

Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis

Introduction. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common, severe complication of decompensated liver cirrhosis. Despite a standardized diagnostic protocol, detection of SBP is usually delayed, which increases the risk of mortality in these patients. This article is a literature review intended to highlight the appropriate diagnosis of SBP. **Materials and methods.** We have reviewed papers on the diagnosis of SBP, using the Google Academic search engine, the PubMed and ScienceDirect (Elsevier) databases. **Results.** Gold standard in the diagnosis of SBP is based on the counting of polymorphonuclears (PMN) with a cutoff of >250 cells/ mm^3 in the ascitic fluid with or without a positive culture. Clinical awareness is essential in identifying candidates at increased risk of SBP, such as those with low protein in ascitic fluid, history of

upper gastrointestinal bleeding, administration of proton pump inhibitors. It is recommended to perform diagnostic paracentesis in the first 6 hours after hospitalization for all patients with cirrhosis and ascites, especially those with a recent history of upper bleeding, encephalopathy, acute kidney injury, progression of liver failure. Several simple scores and useful markers in the detection of SBP have been evaluated, such as procalcitonin, IL-6, lactoferrin, calprotectin, leukocyte esterase reagent test with the prospect of simplifying and speeding up the diagnosis. **Conclusions.** Diagnostic paracentesis and PMN counting represents the standard technique for SBP confirmation. Although with good performance, non-invasive markers have not proved their applicability. Further clinical studies are necessary for their validation.

Keywords: spontaneous bacterial peritonitis, liver cirrhosis, paracentesis

Резюме

Диагноз спонтанного бактериального перитонита

Введение. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) является частым осложнением декомпенсированного цирроза печени. Несмотря на стандартизированный диагностический протокол, выявление СБП обычно происходит с задержкой, что увеличивает риск летального исхода у этих пациентов. Эта статья представляет собой обзор литературы, предназначенный для освещения классических и современных методов диагноза СБП. **Материалы и методы.** Мы исследовали документы по диагностике СБП, используя поисковую систему Google Academic, базы данных PubMed и ScienceDirect (Elsevier). **Результаты.** Золотой стандарт в диагностике СБП основан на подсчете полиморфноклеарных клеток (ПМК) с порогом >250 клеток/ мм^3 в асцитической жидкости с положительным или отрицательным посевом. Повышенным риском для появления СБП является низкое содержание белка в асцитической жидкости, недавнее желудочно-кишечное кровотечение, прием ингибиторов протонной помпы. Рекомендуется выполнять диагностический парацентез в первые 6 часов после госпитализации всем больным с циррозом печени и асцитом, особенно при желудочно-кишечном кровотечении, энцефалопатии, острой почечной недостаточности, прогрессирующей печеночной недостаточности. Также были рассмотрены несколько перспективных маркеров для выявления СБП, таких как прокальцитонин, ИЛ-6, лактоферрин, кальпротектин, тест-полоски измерения лейкоцитарной эстеразы с целью упрощения и ускорения диагностики. **Выводы.** Диагностический парацентез и подсчет ПМК представляют собой стандартный метод подтверждения

СБП. Несмотря на хорошую эффективность, неинвазивные маркеры не доказали свою эффективность и требуют дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: спонтанный бактериальный перитонит, цирроз печени, парацетез

Introducere

Ciroza hepatică constituie o patologie cronică, progresivă, caracterizată printr-o rată sporită de mortalitate. Impactul global asupra sănătății publice este semnificativ, cu distribuție neuniformă în întreaga lume, cu o prevalență crescută în țările în curs de dezvoltare. Conform datelor recente oferite de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), ciroza hepatică constituie a zecea cauză de mortalitate la nivel global și a cincea cauză de deces în rândul persoanelor din categoria de vârstă cuprinsă între 50 și 69 de ani [49].

Povara cirozei hepatice în spațiul Europei de Est, inclusiv în România, este impunătoare, determinată de prevalența crescută a infecțiilor virale hepatice, consumul excesiv de alcool. În Republica Moldova, conform OMS, în anul 2019 s-au înregistrat 70,9 de decese la 100 000 de locuitori cauzate de ciroza hepatică, clasându-se pe locul 3 în cauza de mortalitate în țară, precedată de patologia cardiovasculară și accidentele cerebrovasculare. Datele din România pentru același an arată că principala cauză de mortalitate în bolile digestive a fost ciroza hepatică, înregistrând 45,9 de decese la 100.000 de locuitori [45, 49]. Conform Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova, 7,5% din totalul deceselor din anul 2022 au fost atribuite bolilor aparatului digestiv [50].

Ciroza hepatică decompensată constituie un paradox imunologic, caracterizat de un statut hiperinflamator la nivel clinic și biologic, care coexistă cu o profundă pareză a sistemului imunitar, crescând susceptibilitatea la infecții [47]. Practic o treime dintre pacienții spitalizați cu ciroză hepatică decompensată sunt diagnosticați cu un anumit tip de infecție, fie comunitară, fie nosocomială. Acestea au impact negativ asupra ratei de supraviețuire prin precipitarea insuficienței hepatice acute pe cronice (ACLF), dezvoltarea sepsisului, insuficienței multiorganice. Cel mai frecvent tip de infecție întâlnit la pacienții cu ciroză hepatică este peritonita bacteriană spontană (PBS), care reprezintă între 10% și 30% dintre toate cazurile, urmată de infecțiile urinare (14-41%), pneumonie (8-17%), bacteriemie (8-21%) și infecții ale țesuturilor moi (8-16%) [8, 20]. Prevalența PBS la pacienții din ambulatoriu este de 1,5-3,5 % [3]. Într-un studiu prospectiv, multicentric cu participarea a 1300 de pacienți, aproximativ jumătate dintre aceștia au suportat o infecție comunitară, 25% infecții asoci-

ate îngrijirilor medicale și 25% infecții nosocomiale. Prevalența PBS a fost de 27% [8, 47, 38].

Peritonita bacteriană spontană este definită ca infectare a bacteriană a lichidului ascitic în absența unei surse contagioase sau intrabdominale de infecție, care poate fi rezolvată chirurgical. Această infecție agravează evoluția cirozei hepatice și precipită apariția complicațiilor, precum hemoragia digestivă superioară, encefalopatia hepatică, insuficiența renală și hepatică acută. Pacienții diagnosticați cu PBS prezintă un prognostic rezervat și o rată de mortalitate de 17-37% la primul episod și până la 40% după primul an de monitorizare medicală [31].

Tabloul clinic este bine cunoscut, iar diagnosticul său standardizat prin consensus internațional. Cu toate acestea, un studiu retrospectiv din SUA care a avut ca obiectiv analiza aderenței specialiștilor la protocoale privind managementul PBS a arătat că în doar în 52,4% dintre cazuri pacienții au fost corect diagnosticați, iar tratamentul adecvat a fost administrat în doar 67,3% dintre aceștia [35].

Standardul de aur în diagnosticul PBS constă în identificarea a >250 neutrofile/ mm^3 la cercetarea microscopică sau automatizată a lichidului ascitic. Dificultățile în diagnostic sunt motivate de tabloul asimptomatic la 1/3 din pacienți, sensibilitatea scăzută a markerilor inflamatori clasici, precum leucocitele, proteina C reactivă (PCR), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), temporizarea paracentezei din motive tehnice și obținerea tardivă a rezultatelor la lichidul ascitic [3, 6, 8].

În cadrul acestui reviu de literatură, ne-am propus abordarea a două aspecte principale. Primul aspect se referă la evaluarea și prezentarea metodelor de diagnostic standard și rapid al PBS, bazat pe markerii surrogat de infecție. Cel de-al doilea aspect analizat urmărește reliefația perspectivelor pentru viitor implicate în îmbunătățirea diagnosticului precoce, respectiv creșterea șanselor de supraviețuire a pacienților cu PBS.

Scopul cercetării a fost elaborarea unei revizii de literatură cu relevarea metodelor moderne și clasice utilizate în diagnosticul peritonitei bacteriene spontane prin prisma performanței și aplicabilității acestora în contextul medicinei actuale.

Materiale și metode. Pentru realizarea scopului propus, a fost cercetată literatura de specialitate internațională și locală, utilizând motorul de căutare Google Academic, precum și bazele de date PubMed și ScienceDirect (Elsevier). S-au utilizat cuvintele-cheie: „diagnosticul peritonitei bacteriene spontane la adulți”, „diagnosticul precoce al peritonitei bacteriene spontane”. Sursele bibliografice identificate au fost supuse filtrelor de căutare avansată cu includerea articolelor publicate în perioada 2018-2023,

cu text integral, în limba engleză, franceză, rusă și română. Publicațiile ce nu erau disponibile în acces liber, duplicate și nu erau accesibile la biblioteca științifică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” au fost excluse din cercetare. În ultimă instanță, au fost selectate publicațiile originale, articole de sinteză narativă și sistematică, precum și studii de meta-analiză, care aduceau contribuții relevante și inovative în diagnosticul peritonitei bacteriene spontane. La necesitate, au fost consultate și alte surse de informare pentru a explica și concretiza anumite noțiuni.

La finele procedurii de prelucrare a informației conform normelor enunțate anterior, au fost identificate 190 de publicații. În urma analizei primare a titlurilor și textelor privind diagnosticul PBS, au fost selectate 78 de lucrări relevante pentru studiul nostru. După o analiză minuțioasă a articolelor, în revizia literaturii au fost incluse 50 de referințe bibliografice.

Rezultate

Ciroza hepatică decompensată reprezintă stadiul final al bolii hepatice, o patologie sistemică, însoțită de disfuncții multiple de organ și susceptibilitate crescută la infecții microbiene. Deși frecventă, o formă unică a infecției o reprezintă peritonita bacteriană spontană, care constă în infectarea microbiană a lichidului ascitic în absența unei surse contagioase sau intrabdominale de infecție, care poate fi rezolvată chirurgical [6, 8]. PBS survine în contextul disfuncției imune din ciroza hepatică, caracterizată de paralizia sistemului imun înăscut, însoțită de un răspuns hiperinflamator biologic dăunător care, în același timp, este incapabil să apere împotriva agenților bacterieni patogeni. Alterarea barierelor înăscute din intestin și peritoneu, prezența disbiozei intestinale compromit funcția acesteia prin apariția edemului submucos, dezorganizării joncțiunilor interepiteliale, inflamației subclinice a peretelui intestinal și duc nemijlocit la translocarea produselor bacteriene și bacteriilor în circulația sistemică, promovând inflamația continuă și apariția infecțiilor [34, 47].

Diagnosticul PBS constituie un proces complex și laborios, impunând analiza detaliată a anamnesticalui și a factorilor de risc, evaluarea simptomatologiei pacientului, datelor de laborator și examinarea obligatorie a lichidului ascitic. Tabloul clinic specific este caracterizat prin prezența simptomelor locale și/sau date de peritonită: durere abdominală, sensibilitate la palpare cu sau fără defans muscular, ileus, greață, vome; semne de inflamație sistemică: hipo/hipertermie, tahicardie, tahipnee, leucocitoză; progresia insuficienței hepatice; encefalopatie hepatică; șoc; injurie renală [6, 41]. Cercetările recente subliniază că durerea abdominală și febra, în pofida faptului

că pacienții cirofici sunt, de obicei, hipotermici, sunt cele mai specifice simptome din cele menționate anterior. Cu toate acestea, până la o treime dintre pacienți pot fi complet asimptomatici, paucisimptomatici sau cu manifestări izolate, cum ar fi encefalopatia hepatică și/sau injuria renală acută. Într-un studiu observațional prospectiv efectuat la 144 de pacienți admiși în unitatea de urgență cu suspiciune PBS, istoricul de febră în ultimele 24 de ore a fost în 81% specific pentru infecție, dar nu indica tipul și sursa acesteia, iar absența durerii abdominale a avut o sensibilitate de 94% pentru a exclude patologia. Raționamentul clinic al medicului a demonstrat o sensibilitate limitată de 77% și o specificitate de 34% pentru detectarea PBS [11]. Astfel, riscăm întârzierea suspiciunii de PBS sau oricare altă infecție la pacientul cu ciroză hepatică decompensată.

Există mai mulți factori de risc declanșatori care contribuie la dezvoltarea peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ciroză și ascită. Printre aceștia se numără hemoragia digestivă superioară, concentrația scăzută de proteine în lichidul de ascită (<1,5 g/dL) și un episod de PBS în antecedente, care impun antibioticoterapia profilactică [31].

Apariția infecțiilor după episodul de hemoragie digestivă superioară (HDS) are loc la aproape 50% dintre pacienți [6; 31]. Pe lângă aceasta, prezența PBS în 20% de cazuri poate fi un trigger al HDS. Astfel este bine argumentată antibioticoterapia profilactică la acești pacienți cu ceftriaxon intravenos 1 g/24 h timp de minim 7 zile [16]. Martinez J. și coautorii arată incidența PBS la pacienții cu HDS pe fundal de antibioticoterapie de 7,9% [32].

Un alt factor de risc, recunoscut de către experți, este nivelul scăzut de proteină totală în lichidul de ascită. O valoare a proteinei totale din lichidul de ascită < 1,5 g/dL asociată cu unul din elementele: scorul Child-Pugh > 9; disfuncție renală caracterizată de creatinina serică > 1,2 mg/dL sau porțiunea azotată a ureei (BUN)³ 25 mg/dL; sodiu seric < 130 mEq/L este asociată cu un risc sporit de PBS. Proteina totală din lichidul de ascită < 1,0 g/dL și valoarea bilirubinei serice > 2,5 mg/dL au fost determinate a fi factori de risc independenți pentru dezvoltarea PBS [3, 21, 24, 31]. Tratamentul profilactic cu norfloxacină la pacienții din acest grup de risc a redus incidența primului episod de PBS comparativ cu administrarea placebo, cu o rată de 60% versus 7%. Riscul de recurență a peritonitei bacteriene spontane la un an după primul episod variază în jurul valorilor de 20-60% [21].

Implicarea tratamentului cu inhibitorii pompei de protoni (IPP) în apariția peritonitei bacteriene spontane rămâne a fi controversată. Un mecanism propus de cercetători este legat de sporirea pH-ului,

hipoclorhidria cu modificarea ulterioară a microbiomului intestinal și facilitarea translocării bacteriene. Unele studii de analiză multivariată arată că tratamentul îndelungat cu IPP crește susceptibilitatea pacienților în a dezvolta PBS [15, 36]. De exemplu, într-o analiză retrospectivă a unei cohorte de 377420 de pacienți din Statele Unite ale Americii pe o perioadă de 20 de ani, s-a determinat o incidență anuală PBS de 3,54% la pacienții fără IPP versus 12% la cirozicii cu administrare de IPP. Inhibitorii pompei de protoni și encefalopatia hepatică au fost identificați drept factori de risc independenți [10]. Kim JH și coautorii, în 2017, au raportat lipsa asocierii dintre utilizarea IPP și riscul sporit de PBS [28]. Un alt studiu de meta-analiză arată o asociere minimală, dar statistic semnificativă între PBS și utilizarea IPP [4]. La momentul actual, nu există recomandări internaționale specifice privind întreruperea IPP, profilaxia PBS la această categorie de pacienți, dar se sugerează o utilizare judicioasă a acestor medicații cu administrarea lor doar pacienților cu indicații bine definite.

Într-un studiu retrospectiv care a inclus o cohortă de 1282 de pacienți danezi cu ciroză hepatică din perioada 2000-2014, au fost identificați 133 de bolnavi cu PBS. La analiza comparativă a cohortei cu și fără peritonită bacteriană spontană nu au fost identificate diferențe statistic semnificative de vârstă, sex, comorbidități, modificări ale examenului biochimic: albumină serică și din lichidul ascitic, sodiu seric, valoare MELD-Na [17]. Un alt studiu a determinat o creștere liniară a riscului de PBS la MELD-Na³ 17, cu o valoare predictiv pozitivă în precizarea primului episod de PBS de 69% [26]. Cu siguranță, aceste descoperiri necesită cercetări ulterioare cu efectuarea unor studii multicentrice internaționale care să cuprindă un lot mult mai mare de pacienți.

Factorii de risc implicați în apariția infecțiilor nosocomiale includ internarea în spital cu o infecție comunitară, pacienți cu scorul MELD-Na > 20, antibioticoterapia profilactică primară și secundară în PBS, administrarea lactulozei, rifaximinei, inhibitorilor pompei de protoni, istoric de spitalizare în ultimele 6 luni. Infecțiile nosocomiale sunt asociate cu dezvoltarea insuficienței hepatice acute pe fundal de cronică (ACLF) la nivel global [8, 20].

În ultimă instanță, toți pacienții cu ciroză hepatică și ascită au riscul de a dezvolta PBS. Datele anamnestică, prezența sau absența simptomatologiei specifice și constatarea sindromului inflamator sistemic în examenul de laborator nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de PBS. Semne precum leucocitoza, simptome de injurie renală acută și hiperbilirubinemia pot spori suspiciunea cu privire la prezența peritonitei spontane [43]. Conform Asociației Europene pentru Studiul ficatului (EASL),

susținută de Asociația Americană pentru Studiul bolilor hepatice (AASLD), paracenteza diagnostică constituie metoda standard de diagnostic și se recomandă pentru toți pacienții spitalizați cu ciroză hepatică și ascită fie la internare pentru a exclude PBS, fie în cazul pacienților care au suportat hemoragie digestivă superioară, cu semne de șoc, febră, indicatori ai inflamației sistemice, progresarea insuficienței hepatice, apariția sau progresia injuriei renale [6, 8].

Efectuarea la timp a paracentezei constituie în sine un element primordial în sporirea șanselor de supraviețuire a pacientului cu PBS. Un studiu multicentric din Statele Unite ale Americii, care a analizat 195083 de pacienți cu ascită și 47383 de paracenteze efectuate, a constatat că durata medie până la efectuarea procedurii a fost de 2,73 zile în timpul săptămânii și 2,96 zile în weekend [13]. Conform EASL, paracenteza diagnostică trebuie efectuată în primele 6 ore de la spitalizare. Kim și coautorii au arătat că întârzierea efectuării paracentezei mai mult de 12 ore după internare crește riscul de mortalitate de 2,7 ori la pacienții cu PBS. [6, 27]. Pentru evitarea complicațiilor, care pot surveni în timpul procedurii de paracenteză, precum sângerarea, punctarea peretelui intestinal și a altor organe se recomandă ghidarea ultrasonografică a acestei practici [13].

Diagnosticul PBS este confirmat prin analiza lichidului ascitic cu prezența obligatorie a >250 polimorfonucleare/mm³ (PMN, neutrofile) prin numărătoare manuală sau automatizată, cutoff cu cea mai mare sensibilitate de diagnostic cu sau fără cultură pozitivă și în absența altor cauze cunoscute de peritonită [6, 8]. În contextul factorilor de risc prezentați anterior și pentru diagnostic diferențiat, analiza lichidului ascitic presupune și determinarea gradientului albumină serică- lichid ascitic (SAAG), a proteinei totale. Un SAAG cu valori $\geq 1,1$ g/dL indică cu o acuratețe de 97% că lichidul de ascită este rezultatul hipertensiunii portale [27]. Deși istoric, numărătoarea neutrofilelor se efectua prin microscopie manuală, automatizarea procesului bazat pe citometria în flux a arătat o sensibilitate și specificitate diagnostică de aproape 100%. Proba de lichid ascitic este inoculată în eprubete care conțin tetra-acetat de etilendiamid (EDTA), precum în cazul probelor de sânge la efectuarea hemoleucogramei [3, 46].

Cu toate că diagnosticul se stabilește prin analiza citologică a lichidului ascitic, determinarea agentului patogen este esențială și trebuie efectuată înainte de inițierea antibioticoterapiei empirice. Inocularea lichidului ascitic la patul pacientului, în cantitate de - 10 ml, în eprubete pentru hemocultură aerobe și anaerobe, crește sensibilitatea culturii pentru diagnosticul PBS la >90%, sporește procentul de izolare a microbului și scurtează durata de creștere

[31, 50]. Cu toate acestea, rata de identificare a microorganismului din lichidul ascitic este relativ mică, între 40 și 60% chiar și în cazul pacienților cu simptome clasice de PBS [41]. Ghidurile EASL pentru managementul pacienților cu ciroză decompensată și ale Societății britanice de Gastroenterologie recomandă efectuarea concomitentă a hemoculturii la pacienții cu suspiciune PBS pentru a îmbunătăți rata de succes în izolarea bacteriei [3, 6]. Într-un studiu recent, multicentric prospectiv, care a implicat 1300 de pacienți cu diferite tipuri de infecții și ciroză, rata generală a determinării unei culturi pozitive a reprezentat 57% [38].

În acest context, trebuie menționată și noțiunea de „bacteriascită”, definită ca prezența culturii pozitive la un număr de PMN < 250 celule/mm³. Bacteriascitatea reprezintă o translocare bacteriană tranzitorie și potențial reversibilă la pacienții cu ciroză hepatică și ascită, care, în lipsa simptomaticei și sindromului inflamator sistemic, nu necesită tratament. Societatea britanică de Gastroenterologie sugerează comunicarea rezultatelor obținute specialiștilor în microbiologie pentru a lua o decizie comună privind necesitatea tratamentului. Din altă perspectivă, acest fenomen, mai ales la pacienții simptomatici, poate constitui prima etapă în dezvoltarea PBS prin colonizarea bacteriană a lichidului de ascită din surse extraperitoneale de infecție [3, 6, 31]. Acestui grup de pacienți i se va efectua paracenteza de follow-up la 48h. La eventuala creștere a PMN > 250 celule/mm³ sau persistența microbiologiei pozitive trebuie inițiată antibioticoterapia [6, 41].

O nouă perspectivă în determinarea agentului patogen constituie identificarea fragmentelor de ADN bacterian prin secvențiere din lichidul ascitic. Această tehnică și-a demonstrat eficacitatea în diagnosticul altor tipuri de infecție și este fezabilă în decurs de câteva ore, comparativ cu metoda tradițională a culturii. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) convențională cu determinarea genei 16S ARN ribozomal are o acuratețe scăzută și rezultatele trebuie interpretate cu precauție [32]. Detectarea ADN-ului bacterian prin PCR digitală cu picături a demonstrat o sensibilitate de 80,5% și o specificitate de 94,7% în diagnosticul PBS. Această tehnică a fost utilă și în cuantificarea eficacității tratamentului [48].

Efectuarea paracentezei diagnostice și analiza lichidului ascitic prin numărătoarea neutrofilelor și cultură la pacienții din ambulator constituie un subiect de dezbateri, motivat de considerente legate de cost-eficacitate, lipsa simptomaticei la aceștia și incidența scăzută. Într-un reviu sistematic și studiu de meta-analiză din 2022, cu analizarea a 504 publicații originale, ce a inclus 1532 de pacienți și 4016 paracenteze, s-a determinat că incidența PBS

în rândul bolnavilor cu ciroză decompensată și ascită în ambulator a fost de doar 2% [5].

Diagnosticul diferențial este efectuat cu peritonita bacteriană secundară, datorată abcesului, perforației gastrointestinale. Conform unui studiu, în 96% din cazurile de peritonită bacteriană secundară au fost prezente cel puțin 2 dintre criteriile Runyon și/sau existența mai multor bacterii identificate în lichidul ascitic. Criteriile Runyon sunt proteina totală >1 g/dL, glucoza <50 mg/dL, lactat dehidrogenaza >225 U/ml [44]. Astfel, conform EASL, la pacienții cu izolat polimicrobian, identificarea unui număr exagerat de PMN, nivelul crescut al proteinei totale în lichidul de ascită și lipsa eficacității la tratamentul obișnuit, trebuie să se suspecteze această afecțiune. Acești pacienți trebuie consultați de o echipă medicală multidisciplinară, cu participarea chirurgilor și efectuarea unei tomografii computerizate pentru identificarea focarului primar [6].

Laparocenteza reprezintă o procedură invazivă, cu o complianță scăzută, iar evaluarea lichidului ascitic în laborator necesită cel puțin 48 de ore, fapt care a trezit interesul cercetătorilor în simplificarea și accelerarea procesului de diagnostic. Astfel, în ultimii ani, a fost propus un șir de scoruri simple, noi markeri de diagnostic, potențial utili în depistarea PBS.

Procalcitonina reprezintă un reactant al fazei acute a inflamației, secretat ca răspuns la TNF în infecțiile bacteriene, utilizat pe larg în cadrul spitalicesc. Abdel R. și coautorii au identificat o sensibilitate de 94,3% și specificitate de 91,8% la valori cutoff a procalcitoninei 0,94 ng/ml pentru diagnosticul PBS [2]. Evaluarea procalcitoninei din lichidul de ascită nu a demonstrat relevanța acesteia pentru subiectul în cauză și rămâne a fi controversată [18].

TNF- α și interleukina-6, endocanul sunt semnificativ mai mari în lichidul ascitic al pacienților cu PBS decât în cayul celor cu ascită sterilă [42]. Lactoferina constituie o proteină din familia transferinelor și în prezența sindromului inflamator este secretată de către PMN și eventual corelează cu numărul acestora. Nivelul crescut al lactoferinei, cu valoare cutoff 51,4 ng/mL, a arătat o sensibilitate de 74,4% și o specificitate de 95,8% în diagnosticul PBS [29]. Un alt studiu a confirmat corelația lactoferinei crescute și a complementului C3a cu PBS, dar nu a identificat o asociere între IL-6, IL-8, IL-10, TNF și PBS [42]. Datele disponibile sunt limitate și necesită studii suplimentare pentru confirmarea rezultatelor.

Și calprotectina constituie un marker promițător în diagnosticul PBS, care și-a demonstrat utilitatea în alte boli inflamatorii precum boala Crohn și Colita ulceroasă. S-a raportat corelația calprotectinei cu numărul PMN > 250 celule/mm³ și prezența unei concentrații mai sporite comparativ pacienților cu

ascită sterilă. Un cutoff de 445 ng/mL oferă o sensibilitate de 95,4% și o specificitate de 85,2%. Aceste cercetări au fost ulterior consolidate prin studii de meta-analiză, care au obținut rezultate similare [2, 23]. Raportul calprotectină- proteină totală din lichidul de ascită este considerat a fi mai eficient în diagnosticul PBS, iar valori mari au fost asociate cu o rată sporită de mortalitate [33].

Raportarea simplă a neutrofilelor la limfocite (NLR) constituie un biomarker care îmbină două părți componente ale sistemului imun: imunitatea înnăscută și cea dobândită. Acest raport are valoare prognostică și corelează independent cu mortalitatea în populația generală, în diverse afecțiuni precum sepsis, pneumonie, COVID-19 și cancer [9]. Abdel-Razik și colaboratorii au demonstrat că vârsta³ 55 ani, volumul mediu al trombocitelor (MPV)³ 8,5 fL, NLR³ 2,5 și proteina C reactivă³ 40 mg/l constituie factori independenți, predictorii pentru PBS. Combinația acestora, în care fiecărui criteriu se oferă câte 1 punct și PCR- 2 puncte se numește scorul Mansoura. La un scor³ 4 puncte, valoarea predictiv pozitivă pentru diagnosticul de PBS a fost de 88,1%, iar specificitatea de 98,2%. La un scor de 1 punct s-a obținut o sensibilitate de 92,9% și o valoare predictiv negativă 97,5%. A fost explorată utilitatea și eficacitatea NLR la pacienții cu infecții și ciroză hepatică cu determinarea unei corelații pozitive, dar există mai puține studii prospective privind utilitatea acestuia în peritonita bacteriană spontană, cu discrepanțe în valorile de cutoff, care necesită validare [1, 39].

Testul rapid la PBS efectuat la patul pacientului constituie o metodă atractivă pentru screening și diagnosticul bolii, în special în instituțiile medicale în care nu se efectuează număratoarea neutrofilelor. Pe parcursul ultimilor 10 ani, s-a cercetat eficacitatea benzilor cu reagent de estereză leucocitară, utilizate pe larg în screeningul infecțiilor urinare. Principiul de lucru constă în detectarea leucocitelor din lichidul de ascită, care corelează cu o concentrație sporită a esterazei leucocitare. Un studiu prospectiv din 2019, care a analizat 635 de lichide ascitice prin metoda clasică și cu ajutorul benzilor urinare, a identificat 40 de pacienți cu PBS. Testul cu estereză leucocitară a avut o valoare predictiv negativă de 99%, ceea ce stabilește importanța și utilitatea acestuia ca metodă de screening și de excludere a PBS [12]. Un reviu sistematic și o meta-analiză care au evaluat 31 de studii la acest subiect a constatat că benzile cu reagent de estereză leucocitară au o eficacitate bună în diagnosticul și excluderea PBS, dar au menționat diferențe semnificative în performanța testelor de la un producător la altul [37]. În prezent, conform protocolului EASL din 2018, nu se recomandă utilizarea benzilor cu rea-

gent de estereză leucocitară pentru diagnosticul PBS sau a altor teste rapide [6].

Există dovezi pentru valoarea diagnostică a altor markeri serologici și din lichidul de ascită, inclusiv proteina inflamatorie macrofagală de tip 1 Beta, proteina C reactivă de înaltă sensibilitate, amiloid A, lipocalinul asociat gelatinazei neutrofile. Este necesară continuarea studiilor pentru validarea acestor potențiali markeri de diagnostic [7, 14, 25, 30].

Concluzii

Peritonita bacteriană spontană reprezintă una din principalele complicații ale pacienților cu ciroză hepatică și ascită. Pilonii de bază în managementul acestor pacienți sunt conștientizarea clinică, diagnosticul precoce și inițierea promptă a tratamentului, toate contribuind la îmbunătățirea prognosticului și reducerea mortalității. Paracenteza, cu evaluarea numărului de neutrofile la un cutoff > 250 celule/mm³ din lichidul de ascită cu sau fără cultură pozitivă, reprezintă metoda standard și recomandată pentru diagnosticul PBS. Paracenteza diagnostică în primele 6 ore de la spitalizare este recomandabilă tuturor pacienților cu ascită, precum și celor cu istoric de HDS, encefalopatie hepatică sau decompensare recentă a cirozei hepatice. Având în vedere mortalitatea sporită în rândul pacienților cu PBS, dezvoltarea în continuare a metodelor neinvazive, cost-eficiente și mai puțin laborioase de diagnostic rămâne esențială. Deși au fost efectuate multiple tentative de a identifica markeri noi pentru determinarea PBS, rezultatele sunt controversate și aceste metode este încă în curs de validare.

Bibliografie

1. Abdel-Razik Ahmed et al. Mansoura simple scoring system for prediction of spontaneous bacterial peritonitis: lesson learnt. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 31.8: 1017-1024.
2. Abdel-Razik Ahmed et al. Ascitic fluid calprotectin and serum procalcitonin as accurate diagnostic markers for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut and liver*, 2016, 10.4: 624.
3. Aithal Guruprasad P. et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 2021, 70.1: 9-29.
4. Alhumaid Saad et al. Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gut Pathogens*, 2021, 13: 1-10.
5. Alotaibi Ammar et al. Incidence of spontaneous bacterial peritonitis among asymptomatic cirrhosis patients undergoing outpatient paracentesis: a systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2022, 33.1: e851-e857.
6. Angeli Paolo et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 2018, 69.2: 406-460.

7. Badawi Rehab et al. Amyloid a in serum and ascitic fluid as a novel diagnostic marker of spontaneous bacterial peritonitis. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 2020, 19.2: 140-148.
8. Biggins Scott W. et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2021, 74.2: 1014-1048.
9. Buonacera Agata et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23.7: 3636.
10. Boustany Antoine et al. Cirrhotic patients on proton pump inhibitors are at a twofold risk of spontaneous bacterial peritonitis independently of gastrointestinal bleeding: a population-based retrospective study. *Annals of Gastroenterology*, 2023, 36.3: 327.
11. Chinnock Brian et al. Sensitivity of a bedside reagent strip for the detection of spontaneous bacterial peritonitis in ED patients with ascites. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2019, 37.12: 2155-2158.
12. Chinnock Brian et al. Physician clinical impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis. *Annals of emergency medicine*, 2008, 52.3: 268-273.
13. Cho Joel et al. Recommendations on the use of ultrasound guidance for adult abdominal paracentesis: a position statement of the Society of Hospital Medicine. *Journal of hospital medicine*, 2019, 14: E7.
14. Cullaro Giuseppe et al. Ascites neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies spontaneous bacterial peritonitis and predicts mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 2017, 62: 3487-3494.
15. Dam Gitte et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk and prognosis of infections in patients with cirrhosis and ascites. *Liver International*, 2019, 39.3: 514-521.
16. De Franchis Roberto et al. Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. *Journal of hepatology*, 2022, 76.4: 959-974.
17. Deleuran Thomas et al. Spontaneous bacterial peritonitis has no effect on the long-term prognosis of cirrhosis patients with ascites. *Annals of hepatology*, 2022, 27.4: 100711.
18. Elshayeb Elsayed I. et al. Serum and ascitic procalcitonin as a marker for early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 2019, 31: 208-213.
19. Enomoto Hirayuki et al. Amplification of bacterial genomic DNA from all ascitic fluids with a highly sensitive polymerase chain reaction. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 18.2: 2117-2123.
20. Fernández Javier et al. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *Journal of Hepatology*, 2021, 75: S101-S117.
21. Fernández Javier et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*, 2007, 133.3: 818-824.
22. Gupta Kamesh et al. Weekend admissions with ascites are associated with delayed paracentesis: A nationwide analysis of the 'weekend effect'. *Annals of hepatology*, 2020, 19.5: 523-529.
23. Hadjivasilis Alexandros et al. The diagnostic accuracy of ascitic calprotectin for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 33.3: 312-318.
24. Huang Chien-Hao, Lee Chen-Hung, Chang Ching. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Decompensated Liver Cirrhosis—A Literature Review. *Livers*, 2022, 2.3: 214-232.
25. Kadam Nakul et al. Ascitic fluid high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). A prognostic marker in cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2016, 10.4: OC20.
26. Khan Rashid et al. Model for end-stage liver disease score predicts development of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2019. p. 1799-1806.
27. Kim John J. et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2014, 109.9: 1436-1442.
28. Kim Jung Hee et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk for recurrent spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2017, 32.5: 1064-1070.
29. Lee Sang Soo et al. Usefulness of ascitic fluid lactoferrin levels in patients with liver cirrhosis. *BMC gastroenterology*, 2016, 16: 1-7.
30. Lesińska Magdalena et al. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1 β) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Advances in Medical Sciences*, 2014, 59.1: 52-56.
31. Marciano Sebastián et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic medicine: evidence and research*, 2019, 13-22.
32. Martínez Javier et al. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis. *Journal of hepatology*, 2021, 75.2: 342-350.
33. Mohammed Mansour et al. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *Egyptian Journal of Hematology and Bone Marrow Transplantation*, 2019, 6.7: 1-10.
34. Muñoz Leticia et al. Intestinal immune dysregulation driven by dysbiosis promotes barrier disruption and bacterial translocation in rats with cirrhosis. *Hepatology*, 2019, 70.3: 925-938.
35. Numan Laith et al. Spontaneous bacterial peritonitis: We are still behind. *Cureus*, 2020, 12.4.
36. O'Leary Jacqueline G. et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015, 13.4: 753-759. e2.
37. Patel Kishan P. et al. Performance of leukocyte esterase reagent strips in the detection of spontaneous

- bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2022, 12.2: 519-532.
38. Piano Salvatore et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology*, 2019, 156.5: 1368-1380. e10.
 39. Popoiag Roxana-Emanuela et al. Predictors of spontaneous bacterial peritonitis in Romanian adults with liver cirrhosis: Focus on the neutrophil to lymphocyte ratio. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22.3: 1-6.
 40. Qayed Emad, Shahnava, Nikrad (ed.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Review and Assessment E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2020.
 41. Rimola Antoni et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of hepatology*, 2000, 32.1: 142-153.
 42. Scherm Sophia et al. Innovative potential biomarkers in spontaneous bacterial peritonitis from ascitic fluid. *alcohol*, 2019, 4: 90.
 43. Shizuma Toru. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World journal of hepatology*, 2018, 10.2: 254.
 44. Soriano Germán et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *Journal of Hepatology*, 2010, 52.1: 39-44.
 45. Trifan Anca et al. High prevalence of liver fibrosis among general population: a Romanian population-based study. *Hepatology Communications*, 2023, 7.2.
 46. Van de Geijn, Gert-Jan M. et al. A new flow cytometric method for differential cell counting in ascitic fluid. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 2016, 90.6: 506-511.
 47. Van dDer Merwe, Schalk et al. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2021, 75: S82-S100.
 48. Wu Hao-Xin et al. Clinical evaluation of bacterial DNA using an improved droplet digital PCR for spontaneous bacterial peritonitis diagnosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 876495.
 49. Global health estimates: Leading causes of death. World Health Organization, 2023. [citată 16.07.2023]. Disponibil pe: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
 50. Mortalitatea generală după principalele clase ale cauzelor de deces în anul 2022. *Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova*, 24.05.2023. [citată 16.07.2023]. Disponibil pe: https://statistica.gov.md/ro/mortalitatea-general-a-dupa-principalele-clase-ale-cauzelor-de-deces-9696_60426.html.

Autor corespondent:

Cătălina Olaru-Stăvilă, studentă doctorandă,
 medic rezident anul IV,
 Disciplina de gastroenterologie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu
 tel.: 069 485 474
 e-mail: colaru38@yahoo.com.

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ
EXTRAHEPATICĂ

Rezumat

Obstrucția venoasă portală extrahepatică este o cauză importantă a hipertensiunii portale non-cirotice, în special în țările din lumea a treia. **Material și metode.** A fost efectuată analiza literaturii contemporane utilizând principalele baze de date, inclusiv PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Criteriile de includere au servit ghidurile de practică clinică, articolele științifice cu privire la cunoștințele actuale abordate, evidențiind cauzele, criteriile diagnostice și metodele de diagnostic diferențial ale obstrucției venoase portale extrahepatice. Au fost excluse articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și nu furnizau informații relevante pentru pacienți. **Rezultate.** Termenul de hipertensiune portală non-cirotică desemnează un grup eterogen de afecțiuni hepatice care afectează sistemul vascular hepatic. Aceste afecțiuni sunt clasificate anatomic în funcție de tipul rezistenței fluxului sanguin: pre-hepatic, hepatic (pre-sinusoidal, sinusoidal sau post-sinusoidal) și post-hepatic în absența cirozei hepatice sau a factorilor de risc cunoscuți, responsabili pentru HP. Mulți factori de risc hematologici, legați de sistemul imunitar, infecțioși, ereditari și metabolici au fost asociați cu această tulburare. Cu toate acestea, etiopatogenia exactă rămâne în mare parte necunoscută. **Concluzii.** Diagnosticul acestei patologii necesită o abordare multidisciplinară, implicând specialiști din domeniul gastroenterologiei, hematologiei și cardiologiei. În plus, este necesară o creștere a gradului de conștientizare a acestei entități prin evidențierea fiziopatologiei complexe și a asociațiilor clinico-patologice.

Cuvinte-cheie: hipertensiunea portală non-cirotică, tromboza de vena portae, tromboza acută vena portae, tromboza cronică vena portae

Summary

Extrahepatic portal hypertension

Extrahepatic portal venous obstruction is an important cause of non-cirrhotic portal hypertension, especially in third world countries. **Material and methods.** Contemporary literature analysis focused on the main databases: PubMed, Hinari, SpringerLink and Scopus (Elsevier) was performed. Inclusion criteria served clinical practice guidelines, scientific articles on current knowledge addressed: causes, diagnostic criteria and differential diagnosis of extrahepatic portal venous obstruction. Exclusion criteria were articles that did not meet the current requirements and information provided for patients. **Results.** The term non-cirrhotic portal hypertension refers to a heterogeneous group of liver diseases affecting the hepatic vasculature that are anatomically classified based on blood flow resistance as pre-hepatic, hepatic (pre-sinusoidal, sinusoidal or post-sinusoidal) and post-hepatic in the absence

of liver cirrhosis or known risk factors responsible for portal hypertension. Multiple hematological, immune system-related, infectious, hereditary and metabolic risk factors have been associated with this disorder. However, the exact etiopathogenesis is largely unknown. **Conclusions.** The diagnosis of this pathology requires a multidisciplinary approach, through evaluation by a gastroenterologist, hematologist, cardiologist, and requires an increase in the degree of awareness of this entity by highlighting the complex pathophysiology and clinical-pathological associations.

Keywords: Non-cirrhotic portal hypertension, portal vein thrombosis, acute portal vein thrombosis, chronic portal vein thrombosis

Резюме

Внепеченочная портальная гипертензия

Введение. Внепеченочная портальная венозная обструкция является важной причиной нецирротической портальной гипертензии, особенно в странах третьего мира. **Материал и методы.** Был проведен анализ современной литературы по основным базам данных: PubMed, Hinari, SpringerLink и Scopus (Elsevier). Критериями включения служили клинические рекомендации, научные статьи по современным знаниям: причины, диагностические критерии и дифференциальная диагностика внепеченочной портальной венозной обструкции. Критериями исключения были статьи, не соответствующие текущим требованиям, а также информация, предоставленная для пациентов. **Полученные результаты.** Термин нецирротическая портальная гипертензия (НПГ) относится к гетерогенной группе заболеваний печени, поражающих сосудистую сеть печени. Эти заболевания анатомически классифицируются в зависимости от типа сопротивления кровотоку: надпеченочные, печеночные (пресинусоидальные, синусоидальные или постсинусоидальные) и постпеченочные при отсутствии цирроза печени или известных факторов риска, ответственных за портальную гипертензию. С этим расстройством связаны многочисленные гематологические, связанные с иммунной системой, инфекционные, наследственные и метаболические факторы риска. Однако точный этиопатогенез в значительной степени неизвестен. **Выводы.** Для точной диагностики этой патологии необходим междисциплинарный подход, включающий в себя оценку со стороны гастроэнтеролога, гематолога и кардиолога, а также требует повышения степени осведомленности об этой сущности путем выделения

сложных патофизиологических и клинико-патологических ассоциаций.

Ключевые слова: *нецирротическая портальная гипертензия, тромбоз воротной вены, острый тромбоз воротной вены, хронический тромбоз воротной вены*

Introducere

Obstrucția venoasă portală extrahepatică (EHPVO) este o cauză importantă a hipertensiunii portale non-cirotice, în special în țările din lumea a treia. Etiologia și evoluția clinică sunt diferite la copii și la adulți [1]. Obstrucția mecanică a fluxului venos portal se dezvoltă ca urmare a obstrucției parțiale sau complete a venei porte principale sau a venei splenice. În absența cirozei hepatice, se numește obstrucție venoasă portală extrahepatică, o formă de hipertensiune pre-sinusoidală. Aproximativ 20% dintre pacienții cu hipertensiune portală prezintă o patologie prehepatică. Etiologia obstrucției extrahepatice a venei porte în majoritatea cazurilor este necunoscută. Termenul de hipertensiune portală non-cirotică (NCPH) se referă la un grup eterogen de afecțiuni hepatice care afectează în primul rând sistemul vascular hepatic. Aceste afecțiuni sunt clasificate anatomic în funcție de rezistența fluxului sanguin, ca pre-hepatic, hepatic (pre- sinusoidal, sinusoidal sau post-sinusoidal) și post-hepatic [2]. Cauzele NCPH de ani de zile au fost considerate afecțiuni destul de rare, dar frecvența lor redusă s-a datorat în mare parte cunoștințelor insuficiente și gradului scăzut de diagnostic [3]. Hipertensiunea portală non-cirotică idiopatică (INCPH) este o entitate clinico-patologică caracterizată prin prezența semnelor și simptomelor clinice de hipertensiune portală (HP), în absența cirozei hepatice sau a factorilor de risc, responsabili pentru HP. Multiplii factori de risc hematologici, legați de sistemul imunitar, infecțioși, ereditari și metabolici au fost asociați cu această patologie. Cu toate acestea, etiopatogenia exactă rămâne în mare parte necunoscută. Trei leziuni histomorfologice au fost identificate ca fiind specifice pentru boala vasculară portosinusoidală hepatică (Porto-sinusoidal vascular liver disease/PSVD), incluzând venopatia portală obliterativă, hiperplazia regenerativă nodulară și ciroza/fibroza septală incompletă. Cu toate acestea, aceste constatări sunt adesea subtile, subestimate și subiective, cu acord interobservator scăzut. În plus, istoria naturală a formelor subclinice ale bolii rămâne neexplorată [4].

Scopul studiului a fost evidențierea unor aspecte noi cu privire la obstrucția venoasă portală extrahepatică și abordarea actuală a procesului de diagnostic și management a acestei patologii la pacienții non-cirolici.

Materiale și metode. A fost realizată o analiză a literaturii contemporane, prin intermediul bazelor de date: PubMed, Hinari, SpringerLink și Scopus (Elsevier). Cuvintele-cheie utilizate au fost „hipertensiunea portală non-cirotică”, „tromboza de vena portae”, „tromboza acută vena portae”, „tromboza cronică vena portae”. Criteriile de includere au servit ghidurile de practică clinică și articolele științifice care abordau cunoștințele actuale în cauzele, criteriile diagnostice și diagnosticul diferențial al obstrucției venoase portale extrahepatice. Criteriile de excludere au vizat articolele care nu corespundeau cerințelor actuale și informațiilor speciale furnizate pentru pacienții cirolici.

Rezultate. Cauzele hipertensiunii portale prehepatice se datorează, de obicei, trombozei venei porte în rezultatul sepsisului ombilical, traumatismelor intraluminal post-transfuzionale și pileflebitei la grupa de vârstă pediatrică [4]. La pacienții adulți, cauza principală o reprezintă patologii mieloproliferative, deficiențele proteinei C și S și antitrombinei III care duc la o stare de hipercoagulabilitate și la tromboza venei portae. În grupa de vârstă înaintată, se întâlnesc rar alte cauze precum tumorile la nivelul hepatic, la nivelul căilor biliare sau ale pancreasului. Pacienții cu EHPVO prezintă în principal episoade recurente de hematemă masivă, splenomegalie importantă, ficatul fiind cu dimensiuni și consistență normală, iar ascita se constată rar. Diagnosticul de EHPVO se face cu ușurință prin trăsături clinice caracteristice, teste funcționale hepatice normale, histologie și ecografie duplex a sistemului venos portal. De obicei, pacienții cu EHPVO sunt tineri, cu vârste cuprinse între 10-20 de ani, având o stare generală de sănătate bună. Boala, în general, nu duce la dezvoltarea unei malnutriții severe sau a unor stigmathe hepatice cronice, astfel încât edemele, ascita, ginecomastia sau encefalopatia porto-sistemică (PSE) este rar observat. Cea mai importantă caracteristică clinică este splenomegalia, splina fiind mărită și nedureroasă, și observată la 88% dintre pacienții respectivi. Acest procent ridicat se datorează prezentării tardive (după 2-3 ani) a pacienților la spital după primul episod hemoragic. Hipersplenismul este una dintre cele mai frecvente constatări la pacienții cu EHPVO, iar persoane cu trombocitopenie sunt observate frecvent. Funcția plachetară, precum aderența și agregarea este totuși normală, acesta fiind motivul pentru care hipersplenismul simptomatic sub formă de hemoragie gingivală, nazală, echimoze și hematoame sunt rar observate. Cu toate acestea, leucopenia este o constatare frecventă la acești pacienți. Spre deosebire de pacienții cu ciroză, acești bolnavi nu dezvoltă sindromul hepato-renal. Ficatul are dimensiuni și consistență normale, stig-

matele bolii hepatice precum icterul sau stigmatel vasculare sunt absente. Din punct de vedere biochimic, boala este caracterizată prin teste funcționale hepatice normale. Cu toate acestea, blocul venos portal de lungă durată poate implica atrofie hepatică cu teste funcționale hepatice dereglate [11]. În afara de testele funcționale hepatice normale, confirmarea diagnosticului se obține cel mai corect prin biopsie hepatică sau indirect, prin măsurarea presiunii venei hepatice Wedge (norma 3-12 mm Hg). Constatările unei presiuni venoase splenice crescute (norma 8-12 mm Hg) și confirmarea simultană a blocului prin portografie splenică confirmă diagnosticul de hipertensiune portală extrahepatică. Ecografia abdominală identifică motivul hipertensiunii portale fie în interiorul ficatului (ciroză) sau în afara lui (extrahepatică). În cazul cirozei, ficatul poate fi mărit, de dimensiuni normale sau micșorat și lobulat atunci când boala hepatică este în stadiu terminal [12]. Folosind ecografia abdominală duplex Doppler, se poate măsura viteza și direcția fluxului sanguin portal. Tromboza venei porte este cunoscută a fi o cauză „mută” a hipertensiunii portale la sugari, deși deseori nu se prezintă clinic până la vârsta tânără adultă, când manifestările clinice și biochimice sunt asociate cu alte afecțiuni, cum ar fi pancreatita cronică cu afectarea inflamatorie a venei splenice sau malignizarea (infiltrare secundară a carcinomului pancreatic sau hepatocarcinom). La un copil cu splenomegalie și hemoragie digestivă superioară, cu funcție hepatică normală, diagnosticul de EHPVO este aproape sigur. Acesta ar putea fi confirmat cu ajutorul ultrasonografiei, ecografiei Doppler și endoscopiei digestive superioare. Rareori sunt necesare alte investigații precum venografia porto-splenică, angiografia mezenterică superioară (fază venoasă), tomografia computerizată (CT) abdominală sau biopsie hepatică pentru confirmarea diagnosticului. La adulți, este important să se identifice cauza primară a afecțiunii. Prognosticul EHPVO depinde de locul blocării, de tratamentul posthemoragic imediat, eficacitatea scleroterapiei și de disponibilitatea vasculară adecvată pentru șuntare [1].

Recent, au fost propuse noi criterii de diagnostic a bolii vasculare a ficatului (VALDIG) de către Asociația Europeană pentru Studiul Vascular al Ficatului (VALDIG) [5], care definesc diagnosticul de PSVD prin prezența uneia dintre următoarele 3 caracteristici: 1) absența cirozei la biopsia hepatică și cel puțin un semn specific caracteristic hipertensiunii portale; 2) absența cirozei la biopsie hepatică și cel puțin un semn histologic specific pentru PSVD sau 3) absența cirozei la biopsia hepatică și cel puțin un semn nespecific de hipertensiune portală și cel puțin un semn histologic nespecific pentru PSVD.

Când suspectăm PSVD?

Există două scenarii clinice în care poate fi suspectată PSVD: pacienții cu disfuncție cronică și inexplicabilă a enzimelor hepatice fără hipertensiune portală și pacienți cu hipertensiune portală evidentă fără o cauză evidentă. Disfuncțiile testelor hepatice sunt variate și în special sunt reprezentate de o creștere ușoară a ALT și AST, o creștere a fosfatazei alcaline mai mult de 2N sau o creștere a gamma-GT. Aceste modificări nu sunt asociate cu semne de hipertensiune portală PSVD care trebuie, de asemenea, suspectată la pacienții cu hipertensiune portală inexplicabilă [6; 7]. Absența unei cauze de boală cronică hepatică asociată cu prezența unei hipertensiuni portale marcate, cu teste funcționale hepatice normale sau doar ușor modificate ar trebui să ridice suspiciunea de PSVD. Dacă transaminazele sau enzimele de colestază ar putea fi uneori crescute, funcția de sinteză hepatică este de obicei păstrată [8]. La acești pacienți, bilirubina și albumina sunt în limite normale, iar timpul de protrombină este superior, de obicei până la 50%. Alte modificări de laborator precum anemia, leucopenia și trombocitopenia sunt consecințe ale hipersplenismului. Pe această bază, diagnosticarea dintre PSVD și ciroza criptogenică compensată poate fi foarte dificilă și ar trebui întotdeauna să fie susținută de o biopsie hepatică. În acest caz, elastografia hepatică poate fi de ajutor în diagnosticul diferențial pentru PSVD și selectarea pacienților pentru biopsie hepatică. Prezența unei rigidități hepatice scăzute (< 10 kPa) la pacienții cu hipertensiune portală clinic evidentă poate infirma diagnosticul de ciroză [9]. O altă provocare pentru diagnosticul PSVD o reprezintă pacienții cu tromboza portal venoasă (PVT) cronică. PSVD este frecvent complicată de tromboza cronică a venei porte extrahepatice [8; 10].

Cauzele principale a HTP non-cirotiche (NCPH)

Pre-sinusoidal - Boala vasculară porto-sinusoidală (PSVD); Obstrucția venei porte (neoplazică și non-neoplazică); Schistosomiatoză; Fistula arterio-venoasă; Boala polichistică; Fibroza hepatică congenitală; Boli biliare (ciroză biliară primară; colangită sclerozantă primară). **Sinusoidal** - Medicație drog-indusă; Leziuni hepatice alcoolice; Steatohepatită non-alcoolică; Hepatita virală; Amiloidoză; Steatoza hepatică în sarcină; Boala Gaucher; Leishmanioza viscerală; Boli infiltrative. **Postsinusoidal** - Sindromul Budd-Chiari; Tumori maligne vasculare primare; Boala veno-ocluzivă; Hipervitaminoza A; Hemangioendoteliom epitelioid și angiosarcom.

PSVD este adesea asociată cu mai multe afecțiuni sistemice, cu expunerea cronică la diferite medicamente și toxine care joacă un rol direct în

patofiziologia modificărilor hepatice. S-a raportat că mai mult de 50% dintre pacienții cu PSVD prezintă o boală asociată [11; 12; 13].

Diagnosticul PSVD

Pentru diagnosticul PSVD, este necesară o combinație de constatări histologice și imagistice. Biopsia rămâne obligatorie pentru confirmarea diagnosticului de PSVD. Din păcate, nu există semne imagistice specifice ale PSVD, dar asocierea mai multor constatări poate sugera diagnosticul de PSVD. Ecografia abdominală cu Doppler, efectuată la pacienții cu suspiciune de PSVD, frecvent este considerată examinarea de bază. La acești pacienți, aspectul hepatic poate fi normal sau neomogen, cu suprafață neregulată cauzată de transformările micronodulare. Diferențierea dintre PSVD și ciroză poate fi dificilă, iar deseori sunt prezente hipertrofia lobului caudat și atrofia lobului hepatic drept. Principalele semne în PSVD includ hipertensiunea portală, cum ar fi splenomegalia mai accentuată în comparație cu pacienții cu ciroză și dilatarea axului venos portal. CT abdominală poate fi utilă în evaluarea prezenței nodulilor hipervasculari benigni, cauzăți de anomalii hemodinamice [14; 15]. Rigiditatea hepatică poate avea un rol important în diagnosticul PSVD, cel puțin pentru excluderea cirozei. La acești pacienți, rigiditatea hepatică poate fi normală sau ușor crescută, dar cu siguranță mai mică decât în cazul cirozei [9]. Prezența hipertensiunii portale relevante clinic, cu valori normale sau moderat crescute ale rigidității hepatice, ar trebui să conducă la excluderea cirozei și la suspectarea PSVD [16, 17]

Criterii de diagnostic pentru PSVD (VALDIG)

[18]: Semne clinice specifice de HP; Semne histologice specifice de PSVD; Varice gastro-esofagiene sau varice ectopice; Hemoragie portal-hipertenzivă; Colaterale porto-sistemice; Venopatie portal obliterantă (îngroșarea peretelui vascular, ocluzia lumenului și dispariția venelor porte); Hiperplazie regenerativă nodulară; Fibroză septală incompletă sau ciroză septală incompletă; Semne clinice nespecifice ale HP; Semne histologice nespecifice ale PSVD; Ascita; Dimensiunea splinei ≥ 13 cm în axul cel mai mare; Număr de trombocite < 150.000 per μL ; Anomalii de multiplicare a arterelor portale, canale vasculare periportale și vase aberante); Tulburări arhitecturale: distribuție neregulată a tracturilor porte și venelor centrale; Dilatație sinusoidală non-zonală; Fibroză perisinusoidală ușoară.

Tromboza portal venoasă (PVT)

Tromboza venei portă se referă la obstrucția primară de către un tromb situat pe trunchi sau pe ramurile stângi sau drepte ale venei porte, în absența

invaziei vasculare maligne. Termenul „cronic” se referă la o tromboză de lungă durată, iar „cavernomul portal” (sau transformarea cavernomatoasă a venei porte) definește setul de vene colaterale care înlocuiesc vena portă. La pacienții adulți, acești doi termeni sunt sinonimi, în timp ce la copii, cavernomul portal poate fi o urmare a unei malformații congenitale, precum și o consecință a PVT [19; 20].

Etiologia PVT

În 75% dintre pacienții cu PVT și absența unei boli hepatice subiacente (ciroză sau PSVD), este identificat un factor de risc pentru tromboză venoasă. Factorii de risc sunt diverși și sunt divizați în locali și sistemici [21]. Factorii de risc locali sunt reprezentați de afecțiuni inflamatorii care afectează organele intraperitoneale și pot fi depistați la doar o treime dintre pacienți. Factorii de risc sistemici sunt mai frecvenți, fiind reprezentați de afecțiuni trombofilice (deficit de proteină S sau C, anticorpi antifosfolipidici, factor V Leiden, mutație protrombinică) și neoplasmul mieloproliferativ. Cu toate acestea, la 25% dintre pacienți, nu sunt identificați factori etiologici pro-trombotici, chiar și în cazul unei diagnosticări complexe.

Diagnosticul PVT se bazează pe rezultatele ecografiei abdominale cu Doppler și examinării imagistice CT sau RM, folosind substanțe de contrast. Colangiografia imagistică prin RMN este considerată cea mai potrivită metodă pentru diagnosticarea biliopatiei portale [22]. Fosfataza alcalină și gamma-glutamyl transferaza pot fi modificate în prezența biliopatiei portale. În cazurile de tromboză a venei porte clasice, biopsia hepatică prezintă un ficat normal și este indicată doar în prezența testelor hepatice anormal persistente, a unui ficat dismorfic sau a rezultatelor anormale ale elastografiei hepatice [19, 23, 24]

Testele hepatice non-invazive, precum elastografia hepatică, sunt foarte utile în diagnosticarea bolii hepatice de bază [8, 19, 25].

Istoria naturală și managementul PSVD

Atât la pacienții cu PSVD, cât și la cei cu PVT cronică, rezultatul final este determinat în mare parte de vârstă și evoluția bolii de bază. Istoria naturală a PSVD fără hipertensiune portală nu este cunoscută [26]. Prin urmare, până în prezent, nu este clar care este evoluția și managementul corect pentru acest tip de pacienți. Istoria naturală a pacienților cu hipertensiune portală cauzată de PSVD sau PVT cronică este mai bine documentată și se caracterizează în principal prin complicațiile hipertensiunii portale în sine [27]. Complicația principală al acestor patologii este hemoragia gastrointestinală din ruptura varicelor esofago-gastrice. Această complicație este foarte

frecventă atât la pacienții aflați sub tratament, cât și la cei care nu administrează tratament profilactic pentru hemoragia variceală. S-a raportat că incidența hemoragiei variceale [8], precum și rata de dezvoltare a varicelor cu risc de hemoragie, este mai mare în comparație cu pacienții cu ciroză, indiferent de gradul varicelor la endoscopia primară. Progresia mai rapidă a varicelor la acești pacienți ar trebui să sugereze necesitatea unui alt protocol de management, cu alte perioade de timp pentru evaluarea endoscopică, poate mai rapide decât în ciroză [19; 20]. La pacienții cu NCPH, în ceea ce privește tipul de profilaxie, blocarea beta-adrenergică nespecifică sau bandarea endoscopică a varicelor este utilizată pentru profilaxia primară și combinația acestora - pentru profilaxia secundară [19; 20]. Șuntul porto-sistemic transjugular intrahepatic (TIPS) trebuie luat în considerare la pacienții cu hemoragie variceală necontrolată medicamentos și endoscopic. La pacienții cu PVT cronică, TIPS este o opțiune viabilă, dar nu întotdeauna fezabilă din cauza unor provocări tehnice de inserare a protezei vasculare în venele cavernomatoase care pot compromite permeabilitatea și eficacitatea stentului pe termen mediu [28]. O altă indicație posibilă pentru utilizarea TIPS este terapia anticoagulantă pe întreg parcursul vieții la pacienții selectați cu PVT cronică și varice cu risc ridicat. Mortalitatea datorată hemoragiei variceale este semnificativ mai mică în comparație cu pacienții cirofici (aproximativ 3% la 6 săptămâni), probabil datorită menținerii funcției hepatice [27; 29]. Ascita nu este o complicație frecventă a PSVD și se dezvoltă de obicei în cazul decompensării hepatice, cum ar fi infecțiile sau hemoragiile variceale. La pacienții cu TVP cronică, ascita este probabil și mai rară și se poate dezvolta odată cu înaintarea în vârstă, durata prelungită a bolii și prezența biliopatiei portale. Acești pacienți pot prezenta un volum hepatic redus și disfuncție de sinteză hepatică. Managementul ascitei este similar cel al pacienților cirofici. Plasarea TIPS reprezintă o opțiune pentru pacienții cu PSVD și ascita refractară [3]. Evoluția către insuficiență hepatică progresivă este rară, dar posibilă, și reprezintă o indicație pentru transplantul hepatic la pacienții cu PSVD asociată complicațiilor hipertensiunii portale [3; 19].

Tromboza de venă portă și anticoagulantele

Boala vasculară porto-sinusoidală (PSVD)

O altă complicație majoră a PSVD este reprezentată de tromboza de venă portă extrahepatică. Acest eveniment se dezvoltă la 30–40% dintre pacienți, cu o incidență mult mai mare decât în cazul pacienților cu ciroză [3; 4]. Pentru depistarea

precoce a trombozei de venă portă, ghidurile actuale [19] sugerează efectuarea ecografiei abdominale cu Doppler la intervale de 6 luni, chiar dacă datele de literatură de specialitate nu susțin această practică până în prezent. Cu toate acestea, nu se recomandă administrarea profilactică de anticoagulante în această situație, iar un tratament anticoagulant pe termen lung trebuie luat în considerare numai atunci când este diagnosticată o disfuncție protrombotică subiacentă și este puternic recomandat la pacienții cu tromboză venoasă portală confirmată [19, 20].

Tromboză cronică de venă portă (PVT)

La pacienții cu cavernom portal, scopul tratamentului anticoagulant nu constă în recanalizarea axului venos portal ca în tromboza acută de venă portă, ci este reprezentat de prevenirea extinderii maselor trombotice și a recidivei în zona splanhnică. Cu toate acestea, indicațiile pentru tratamentul anticoagulant de durată rămân încă neclare. Ghidurile actuale sugerează să fie luat în considerare tratamentul anticoagulant pe termen lung în cazul stărilor protrombotice persistente și la pacienții cu antecedente de ischemie intestinală sau dureri abdominale. Indicația terapiei anticoagulante trebuie luată în considerare în cazul raportului risc-beneficiu la pacienții cu hipertensiune portală [3, 4, 7]. În ceea ce privește tipul tratamentului anticoagulant, atât pentru pacienții cu PVT cronică, cât și pentru PSVD, cele mai frecvent utilizate sunt heparina (heparină nefracționată (HNF), heparina cu greutate moleculară mică (HBPM)) și antagonistul vitaminei K (AVK). Există puține date cu privire la utilizarea anticoagulantelor orale directe (DOAC) la pacienții cu PSVD și tromboză de venă portă non-cirotică. Utilizarea AOD (rivaroxaban, apixaban și dabigatran) a fost evaluată în tromboza venei splanhnice, dar încă nu există concluzii definitive, însă se poate menționa că utilizarea AOD la pacienții cu hipertensiune portală este fezabilă și nu crește riscul hemoragic, dar necesită să rămână o opțiune individuală [4, 29, 30, 31]. Istoria naturală a formelor subclinice ale bolii rămâne neexplorată. Evoluția clinică este mai favorabilă comparativ cu pacienții cu ciroză, mai ales în absența HP clinice sau a disfuncției hepatice. Nu există ghiduri universale acceptate în ceea ce privește diagnosticul și tratamentul INCPH/PSVD [4].

Aproximativ 70% dintre pacienții cu hipertensiune portală idiopatică non-cirotică manifestă hemoragie gastrointestinală (adică varice esofagiene sau gastropatie portal-hipertensivă). Mulți dintre acești pacienți nu evidențiază simptome până când nu se declanșează hemoragia. Unii pacienți prezintă splenomegalie, ceea ce poate duce la dureri abdominale sau distensie abdominală. Rareori, pacienții

manifestă encefalopatie hepatică (cauzată în special, de șunturi portosistemice masive), iar ascita a fost depistată la aproximativ la 40% dintre pacienți. [32, 33].

Concluzii

Obstrucția venoasă portală extrahepatică (EHPVO) este o cauză importantă a hipertensiunii portale non-cirotice, etiologia și evoluția clinică fiind diferite la copii și la adulți. Diagnosticul de EHPVO se bazează prin manifestări clinice caracteristice, teste funcționale hepatice normale, histologie și ecografie duplex a sistemului venos portal. Cea mai importantă caracteristică clinică este splenomegalia, splina fiind mărită și nedureroasă, observată la 88% dintre pacienți. Ecografia abdominală cu Doppler, efectuată la pacienții cu suspiciune de PSVD, frecvent este considerată examinarea de bază. CT abdominală, elastografia hepatică poate fi utilă în evaluarea prezenței nodulilor hipervasculari benigni, cauzăți de anomalii hemodinamice. Există mulți factori de risc, inclusiv factori hematologici, imunitari infecțioși, ereditari și metabolici, care sunt asociați cu această patologie. Diagnosticul acestei afecțiuni necesită o abordare multidisciplinară, prin evaluarea de către specialiști în gastroenterologie, hematologie și cardiologie. De asemenea, este important să crească nivelul de conștientizare a acestei entități prin evidențierea fiziopatologiei complexe și a asociațiilor clinico-patologice. În cele din urmă, formularea unor criterii de diagnostic standardizate, validate clinic, este necesară pentru a evita erorile în clasificarea bolilor vasculare ale ficatului și pentru a dezvolta și implementa strategii terapeutice țintite.

Declarația de conflict de interes. Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare. Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Bibliografie

- Shah S.K., Butt J.A., Awan A. Profile of extrahepatic portal venous obstruction (EHPVO) in a tertiary care hospital in Pakistan. In: *Pak J Med Sci*. October - December 2007, (Part-I), vol. 23, No. 5, pp. 677-680.
- Sarin S.K., Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. In: *Clin Liver Dis*. 2006, vol. 10, pp. 627-51. 2.
- Gioia S., Nardelli S., Ridola L., Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension. In: *Curr Gastroenterol Rep*. 2020, vol. 22(12), p. 56. doi:10.1007/s11894-020-00792-0.
- Kmeid M., Liu X., Ballentine S., Lee H. Idiopathic Non-Cirrhotic Portal Hypertension and Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Review of Current Data. In: *Gastroenterology Res*. 2021, vol 14(2), pp. 49-65. doi:10.14740/gr1376.
- De Gottardi A. et al. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019, vol. 4(5), pp. 399-411. doi:10.1016/S2468-1253(19)30047-0.
- Cazals-Hatem D., Hillaire S., Rudler M. et al. Obliterative portal venopathy: portal hypertension is not always present at diagnosis. In: *J Hepatol*. 2011, 54(3), pp. 455-461. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.038.
- Siramolpiwat S., Seijo S., Miquel R. et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. In: *Hepatology*. 2014, 59(6), pp. 2276-2285. doi:10.1002/hep.26904.
- Gioia S., Nardelli S., Pasquale C. et al. Natural history of patients with non cirrhotic portal hypertension: Comparison with patients with compensated cirrhosis. In: *Dig Liver Dis*. 2018, 50(8), pp. 839-844. doi:10.1016/j.dld.2018.01.132.
- Seijo S., Reverter E., Miquel R. et al. Role of hepatic vein catheterisation and transient elastography in the diagnosis of idiopathic portal hypertension. In: *Dig Liver Dis*. 2012, 44(10), pp. 855-860. doi:10.1016/j.dld.2012.05.005.
- Siramolpiwat S., Seijo S., Miquel R. et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. In: *Hepatology*. 2014, 59(6), pp. 2276-2285. doi:10.1002/hep.26904.
- Schouten J.N., Garcia-Pagan J.C., Valla D.C., Janssen H.L. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension. In: *Hepatology*. 2011, vol. 54(3), pp. 1071-1081. doi:10.1002/hep.24422.
- Siramolpiwat S., Seijo S., Miquel R. et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome. In: *Hepatology*. 2014, vol. 59(6), pp. 2276-2285. doi:10.1002/hep.26904.
- Riggio O., Gioia S., Pentassuglio I. et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension: current perspectives. In: *Hepat Med*. 2016, 8, pp. 81-88. doi:10.2147/HMER.S85544.
- Glatard A.S., Hillaire S., D'Assignies G. et al. Obliterative portal venopathy: findings at CT imaging. In: *Radiology*. 2012;263(3):741-750. doi:10.1148/radiol.12111785.
- Krishnan P., Fiel M.I., Rosenkrantz A.B. et al. Hepatoportal sclerosis: CT and MRI appearance with histopathologic correlation. In: *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(2):370-376. doi:10.2214/AJR.11.6855.
- Vuppalanchi R., Mathur K., Pyko M. et al. Liver Stiffness Measurements in Patients with Noncirrhotic Portal Hypertension-The Devil Is in the Details. In: *Hepatology*. 2018, vol. 68(6), pp. 2438-2440. doi:10.1002/hep.30167.
- Gioia S., Nardelli S., Riggio O. Letter to the Editor: Liver Stiffness in Noncirrhotic Portal Hypertension: The Devil Is in the Diagnosis. In: *Hepatology*. 2019;70(1):444-445. doi:10.1002/hep.30367.
- De Gottardi A., Rautou P.E., Schouten J. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019, vol. 4(5), pp. 399-411. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30047-0.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. In: *J Hepatol*. 2016, vol. 64(1), pp. 179-202. doi:10.1016/j.jhep.2015.07.040.
- De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus

- Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. In: *J Hepatol*. 2015, vol. 63(3), pp. 743-752. doi:10.1016/j.jhep.2015.05.022.
21. Valla D.C., Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. In: *J Hepatol*. 2000, vol. 32(5), pp. 865-871. doi:10.1016/S0168-8278(00)80259-7.
 22. Dhiman R.K., Saraswat V.A., Valla D.C. et al. Portal cavernoma cholangiopathy: consensus statement of a working party of the Indian national association for study of the liver. In: *J Clin Exp Hepatol*. 2014, vol. 4(Suppl 1), pp. S2-S14. doi:10.1016/j.jceh.2014.02.003.
 23. Plessier A., Darwish-Murad S., Hernandez-Guerra M. et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. In: *Hepatology*. 2010, vol. 51(1), pp. 210-218. doi:10.1002/hep.23259.
 24. Orr D.W., Harrison P.M., Devlin J. et al. Chronic mesenteric venous thrombosis: evaluation and determinants of survival during long-term follow-up. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007, vol. 5(1), pp. 80-86. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.030.
 25. Gioia S., Nardelli S., Riggio O. Letter to the Editor: Liver Stiffness in Noncirrhotic Portal Hypertension: The Devil Is in the Diagnosis. In: *Hepatology*. 2019, vol. 70(1), pp. 444-445. doi:10.1002/hep.30367.
 26. De Gottardi A., Rautou P.E., Schouten J. et al. Portosinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019, vol. 4(5), pp. 399-411. doi:10.1016/S2468-1253(19)30047-0.
 27. Gioia S., Nardelli S., Pasquale C. et al. Natural history of patients with non cirrhotic portal hypertension: Comparison with patients with compensated cirrhosis. In: *Dig Liver Dis*. 2018, vol. 50(8), pp. 839-844. doi:10.1016/j.dld.2018.01.132.
 28. Marot A. et al. A new classification of chronic portal vein occlusion for assessing the feasibility of recanalization in non-cirrhotic patients//*Journal of Hepatology*. – 2017. – T. 1. – №. 66. – C. 5133.
 29. De Gottardi A., Trebicka J., Klingler C. et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. In: *Liver Int*. 2017, vol. 37(5), pp. 694-699. doi:10.1111/liv.13285.
 30. Priyanka P., Kupec J.T., Krafft M. et al. Newer Oral Anticoagulants in the Treatment of Acute Portal Vein Thrombosis in Patients with and without Cirrhosis. In: *Int J Hepatol*. 2018, vol. 2018, pp. 8432781. Published 2018 Jun 5. doi:10.1155/2018/8432781.
 31. Gioia, S., Nardelli S., Ridola L., Riggio O. Causes and Management of Non-cirrhotic Portal Hypertension . In: *Curr Gastroenterol Rep*. 2020, vol. 22(12), pp. 56. Published 2020 Sep 17. doi:10.1007/s11894-020-00792-0.
 32. Bissonnette J., Garcia-Pagán J.C., Albillos A. et al. Role of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of severe complications of portal hypertension in idiopathic noncirrhotic portal hypertension. In: *Hepatology*. 2016, vol. 64(1), pp. 224-231. doi:10.1002/hep.28547.
 33. Etzion O., Koh C., Heller T. Noncirrhotic portal hypertension: An overview. In: *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2015, vol. 6(3), pp. 72-74. Published 2015 Sep 29. doi:10.1002/cld.497.

Autor corespondent:

Natalia Taran, cercetător științific superior,
Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel. 079257616
e-mail: natalita_taran@yahoo.com

INFECȚIA OCULTĂ HEPATICĂ VIRALĂ B LA COPII: PROBLEME IMPORTANTE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

Svetlana LIUBARSCAIA ^{1,2}, Tatiana RABA ²

¹Spitalul Clinic Municipal pentru Copii

Valentin Ignatenco,

²Departamentul Pediatrie, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).08)

Rezumat

Introducere. Infecția ocultă cu virusul hepatitei B (VHB) are importanță clinică și este o etapă deosebită în procesul infecțios viral. În această fază, replicarea ADN-ului viral, detectabil sau nedetectabil în ser, dar prezent în ficat, chiar și la cei testați negativ pentru AgHBs, este diminuată. **Materiale și metode.** A fost analizată baza de date a Pub Med referitor la tema infecției oculte VHB în perioada ianuarie 2013 - aprilie 2023 cu selectarea publicațiilor referitoare la această infecție la copii. **Rezultate.** Din cele 914 surse identificate, numai 111 abordau aspecte legate de infecția ocultă VHB la copii. În această fază particulară, ADN-ul circular închis covalent (cccADN) reprezintă o rată scăzută de replicare. A fost demonstrat că mecanismele care suprimă activitatea de replicare a VHB sunt legate de controlul imun al gazdei și de factorii epigenetici. La adulți prevalența infecției oculte VHB variază semnificativ în funcție de regiunea geografică și depinde de factorii de risc pentru infecțiile parenterale, precum și de sensibilitatea testelor utilizate pentru decelarea AgHBs și ADN-ului VHB. În ceea ce privește copiii, infecția ocultă VHB este insuficient studiată, cu o prevalență estimată între 20-54%. VHB poate fi transmis parenteral, prin transfuzie de sânge, habitual sau prin transplant de ficat. Această infecție poate duce la dezvoltarea hepatitei acute; reactivarea în cazul imunosupresiei, accelerarea progresiei hepatitei cronice spre ciroză și favorizarea dezvoltării de afecțiuni maligne. **Concluzii.** Infecția ocultă VHB la copii reprezintă o formă clinică a infecției cronice cu VHB, caracterizată printr-o prevalență variabilă la nivel global. Markerul diagnostic important este anti-HBcor sumar, iar testarea acestuia în cazul hepatitelor de etiologie necunoscută la copii ar putea permite identificarea infecției cronice cu VHB.

Cuvinte-cheie: AgHBs; infecție oculta VHB, cccADN

Summary

Occult hepatic B viral infection in children: important public health issues

Introduction. Occult hepatitis B virus infection (OBI) is of important clinical significance and represents a specific phase of the viral infectious process in which HBsAg-negative individuals have reduced viral DNA replication, detectable or undetectable in serum but present in the liver. **Materials and methods.** A review of the Pub Med database on occult HBV infection from January 2013 to April 2023 was performed, selecting publications pertaining to children. **Results.** Of the 914 identified articles, 111 publications met the selection criteria of "occult HBV infection in children". In this phase, covalently closed circular DNA (cccADN) is in a low replication state. Mechanisms of suppression of HBV replication activity have

been shown to be related to host immune control and epigenetic factors. The prevalence of occult HBV infection in adults varies widely in different geographic regions and depends on risk factors for parenteral infections and the sensitivity of tests used to detect HBsAg and HBV DNA. Occult HBV infection in children is a poorly understood problem, with a prevalence of 20-54%. HBV can be transmitted parenterally, by blood transfusion, habitual transmission, or liver transplantation, causing acute hepatitis, reactivating with immunosuppression, accelerating the progression of chronic hepatitis to cirrhosis, and contributing to malignancy. **Conclusions.** Occult HBV infection in children is one of the clinical forms of chronic HBV infection with varying overall prevalence. Anti-HBcor is an important diagnostic marker, and their testing for hepatitis of unknown etiology in children will detect chronic HBV infection.

Keywords: HBsAg; occult HBV infection, cccADN

Резюме

Оккультная печеночная вирусная инфекция у детей: важные вопросы общественного здравоохранения

Введение. Оккультная HBV – инфекция (ОВИ) имеет важное клиническое значение и представляет собой особую фазу вирусного инфекционного процесса, при которой у HBsAg-негативных лиц снижается репликация вирусной ДНК, выявляемая или не выявляемая в сыворотке крови, но присутствующая в печени. **Материалы и методы.** Проведен обзор базы данных Pub Med по теме оккультной HBV-инфекции с января 2013 г. по апрель 2023 г. с отбором публикаций, относящихся к детям. **Результаты.** Из общего числа 914 идентифицированных источников, 111 публикаций соответствовали критериям отбора «оккультная HBV – инфекция у детей». В этой фазе ковалентно замкнутая циркулярная ДНК (cccADN) находится в состоянии низкой репликации. Механизмы подавления репликационной активности HBV, как было показано, связаны с иммунным контролем хозяина и эпигенетическими факторами. Распространенность скрытой HBV-инфекции у взрослых сильно различается в зависимости от географических регионов и зависит от факторов риска парентеральных инфекций и чувствительности тестов, используемых для выявления HBsAg и ДНК ВГВ. Оккультная HBV-инфекция у детей остается малоизученной проблемой, ее распространенность составляет 20-54%. HBV может передаваться парентерально, через переливание крови, привычным путем, а также в результате трансплантации печени, вызывая острые

гепатиты, реактивацию в условиях иммуносупрессии, ускорение прогрессирования хронического гепатита до цирроза, предрасполагая к развитию злокачественных новообразований. **Выводы.** Окультная HBV-инфекция у детей представляет собой одну из клинических форм хронической HBV-инфекции с различной общей распространенностью. Важным диагностическим маркером является анти-HBcor. Исследование данных маркеров у детей с гепатитами неясной этиологии может способствовать выявлению хронической HBV-инфекции.

Ключевые слова: HBsAg; окультная HBV-инфекция, cccADN

Introducere

Infecția ocultă cu VHB (IOVHB) este o fază specifică a procesului infecțios viral, la persoanele cu AgHBs negativ și ADN VHB în sânge detectabil în concentrații minimale sau nedetectabil, în care acesta persistă în celulele hepatice în formă de cccADN (circular închis covalent). În această fază, cccADN prezintă capacitate minimă de replicare în ficat. Cercetările științifice privind mecanismul patogenetic al procesului viral indus de VHB și suprimarea replicării lui au demonstrat dependența acestuia de factorii imuni ai gazdei și cei epidemiologico-genetici ai virusului, care poate induce mutații la nivelul genei pre-S sau S [1, 2, 3, 4]. Aceste mutații genomice virale induc sinteza AgHBs modificat care nu poate fi detectat prin metode sensibile comerciale existente la momentul actual, în timp ce ADN VHB la aceste persoane poate fi prezent în concentrații foarte mari în sânge, similar cu pacienții cu AgHBs pozitiv și viremie. ADN VHB se poate, de asemenea, integra în genomul uman, însă în acest caz nu poate fi produsă o replicare virală, iar diagnosticul de IOVHB se va stabili în baza prezenței persistenței componente de replicare. Studiile științifice demonstrează că infectarea cu VHB realizată la om poate persista toată viața, chiar și în cazul suprimării procesului viral, iar absența AgHBs la persoanele cu IOVHB în prezența cccADN VHB este considerată ca suprimare a replicării virale în rezultatul interacțiunii factorilor imuni ai gazdei și a celor epigenetici ai virusului.

Este cunoscut că infecția cu VHB poate evolua în trei forme clinice: hepatită acută virală B (HVB icterică sau anicterică), hepatită cronică virală B (HCVB) cu persistență simptomatologiei clinice și AgHBs, precum și prezența îndelungată a AgHBs în sânge în absența manifestărilor clinice și paraclinice specifice hepatitei. VHB poate fi transmis în timpul diverselor manopere parenterale prin instrumente medicale sterilizate necorespunzător, prin transfuzii de sânge sau transplant de ficat. Virusul poate reacționa în situații de imunosupresie, inducând hepatita fulminantă, poate accelera progresarea spre ciroză

a formelor cronice de hepatită virală B sau dezvoltarea hepatocarcinomului [1, 2]. Prima relatare a unei infectări posttransfuzionale cu VHB a fost publicată în 1978, la un recipient care a primit sânge pozitiv la anti-HB cor sumar în lipsa AgHBs și anti-HBs [4]. Semnificația științifică și importanța practică a acestei teme a fost confirmată în anul 1999, și mai târziu, în 2008 și 2018, în Taormine (Italia), când a fost publicat un articol în revista „New England Journal of Medicine”, în care a fost demonstrată prezența genomului viral B în biopsiile hepatice prelevate la persoanele cu HCVC și negative la AgHBs [5]. Gradul de răspândire a IOVHB a fost constatat în 20% din cazuri la pacienții de profil gastroenterologic cu maladii cronice hepatice de etiologie necunoscută [4]. Castillo I. și coautorii, în 2007, au decelat ADN VHB și ARN VHC în țesutul hepatic la 76 de pacienți testați negativ la AgHBs care prezentau sindromul de citoliză, aceștia fiind supravegheați timp de 2 ani [4, 5]. În 22% din cazuri, la acești pacienți autorii au confirmat IOVHB, în 46% - infecția cronică cu CHV, în 32% - coinfecția ocultă cu VHB și VHC, dintre care în 54% dintre cazuri s-au detectat simultan AND VHB și ARN VHC în țesutul hepatic [4, 5]. IOVHB se clasifică în două forme evolutive: seropozitivă (anti-HBcor sumar + și/sau anti-HBs), întâlnită în 80% din cazuri și seronegativă (anti-HBcor sumar negativ și anti-HBs negativi), unicul marker fiind prezența ADN VHB doar în țesutul hepatic [3, 4, 5].

Cercetările științifice din ultimii ani au demonstrat că ADN VHB poate fi determinat în sângele celor infectați cronic chiar și în cantități foarte mici sau în țesutul hepatic la cei care prezintă test negativ pentru AgHBs. Acest fenomen a fost denumit infecție latentă (ocultă) a HVB [1, 2, 3, 4]. În această fază specifică a infecției cronice virale B, când replicarea activă este minimă, iar cccADN este detectabil doar la nivel de țesut hepatic, în sânge sau plasmă ADN VHB nu poate fi detectat sau acesta se găsește într-un diapazon minimal de viremie sub 200 UI/ml [4, 5]. Răspândirea infecției cu VHB, evaluată prin determinarea ADN VHB în sânge, variază în funcție de regiunile geografice și depinde de sensibilitatea testelor diagnostice utilizate, precum și de studiile populaționale efectuate.

Scopul cercetării a fost identificarea și sistematizarea rezultatelor științifice obținute de cercetători în domeniul infecției oculte virale B la copii, cu accent pe cele mai recente studii și surse bibliografice. Acest demers are drept scop justificarea importanței problemei pentru sănătatea publică.

Materiale și metode. Pentru realizarea scopului cercetării, s-a efectuat o căutare în baza de date PubMed, cu selectarea lucrărilor publicate în perioada între ianuarie 2013 și aprilie 2023. Baza

de date PubMed a fost accesată ultima dată pe 7 iulie 2023. În căutările efectuate, au fost utilizate următoarele cuvinte-cheie și termeni: (1) „Infecție ocultă cu VHB”; (2) „Infecția ocultă cu VHB la copii”; (3) „Prevalența infecției oculte cu VHB la copii”; (4) „Diagnostic” și (5) „Management”. Au fost incluse atât articole originale, cât și rezumate ale conferinței, precum și orice proiect de studiu care aborda problema infecției oculte cu VHB la adulți și copii, în special la cei cu test negativ pentru AgHBs, dar pozitivi pentru ADN VHB (adică, persoane cu infecție ocultă cu VHB). Din totalul de 914 de lucrări identificate fără ca acestea să fie dublate, 111 (12%) au fost selectate cu referire specifică la copii și adolescenți (figura 1). Dintre acestea, doar 18 articole au îndeplinit criteriul „Infecția ocultă cu VHB la copii”, incluzând meta-analize și revizuri sistematice. 267 de lucrări au fost excluse din analiză din considerente de irelevanță sau nepotrivire cu criteriile menționate mai sus. Rezultatele studiilor științifice sunt organizate în diferite paragrafe, conținând atât o scurtă introducere la tema subiectului abordat cu referințe derivate din dovezile de sprijin utilizate în baza ghidurilor și ale altor lucrări relevante.

rândul copiilor până la 1,3% [8]. O importanță majoră din punct de vedere epidemiologic și clinică a infecției cu VHB, o reprezintă formele particulare latente (oculte) ale infecției cronice virale. Până nu demult se considera că markerul de screening al infecției acute și cronice cu VHB este AgHBs, iar absența acestuia la pacienții infectați cronic poate fi asociată cu finalizarea fazei de replicare a VHB și instalarea remisiei spontane sau a celei induse medicamentos [9]. Însă, cercetările științifice din ultimii ani în acest domeniu au constatat că ADN VHB în titre mici continuă să fie decelat în sânge și în țesutul hepatic al celor infectați cronic, chiar și după negativarea AgHBs în sânge ca urmare a terapiei antivirale eficiente sau a vindecării spontane după HVB acută [7, 10, 11]. Prima semnalare despre conceptul de infecție ocultă cu VHB a apărut în 1978 [9, 12], însă acest subiect a devenit unul de interes științific relevant abia în 1999, odată cu publicarea unui studiu important în revista *New England Journal of Medicine* [11]. Acest studiu a demonstrat prezența genomilor VHB în probele de biopsie hepatică prelevate de la pacienți AgHBs negativi cu boală hepatică cronică. Aceste date, în 2008, au condus la conturarea conceptului de existență a formelor oculte (silenzioase sau latente) ale infecției cu HVB [7, 11].

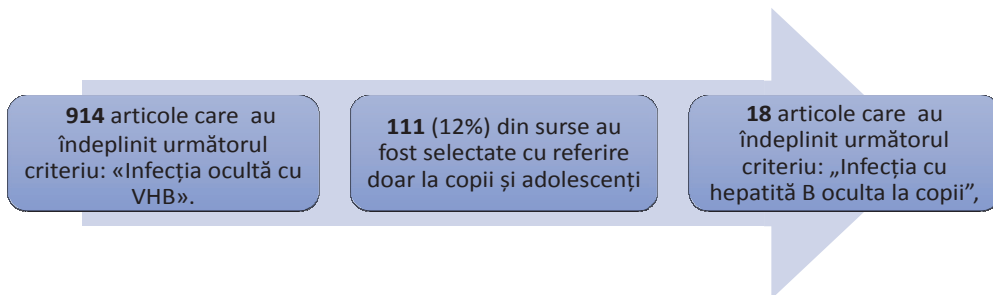


Figura 1. Algoritmul revizuirii bazei de date PubMed privind IOVHB la copii

Rezultate

Hepatita virală B (HVB) este o infecție indusă de virusul hepatic B, care afectează ficatul și reprezintă una dintre cele mai grave probleme de sănătate la nivel mondial, afectând atât adulții, cât și copiii din întreaga lume. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în anul 2019, aproximativ 296 de milioane de persoane sunt infectate cronic cu VHB, acestea fiind purtătoare de AgHBs [6]. Conform estimărilor OMS, în 2019, hepatita B a dus la aproximativ 820 000 de decese, în mare parte în rezultatul cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular. Infecția cu VHB la sugari și copiii de vârstă fragedă contractată în copilărie duce la hepatită cronică în aproximativ 95% din cazuri [7]. Cu toate acestea, datorită progreselor în domeniul științific, implementării programelor globale și naționale de profilaxie nespecifică și specifică prin vaccinare anti-HVB, transmiterea VHB în primii ani de viață a scăzut semnificativ, reducând prevalența infecției cu VHB în

Definiția de IOVHB. Definiția actuală a infecției oculte cu VHB (IOVHB) a fost formulată pentru prima dată de Asociația Europeană de Studii pe Ficat (EASL) în Taormina, Italia, în 2008 și revăzută în 2018 [8, 9]. IOVHB este definită ca prezența ADN-ului VHB competent în replicare (ADN circular închis covalent epizomal al VHB - cccDNA) în ficat, fie în prezență, fie în absența ADN-ului VHB în sânge la persoanele testate negativ pentru AgHBs prin testele comerciale disponibile în prezent [13]. În această fază a infecției cronice virale B, genomii VHB sunt sub formă de cccADN și au o capacitate redusă de replicare; fapt ce conduce la o detectabilitate a ADN-ului VHB în ser/plasmă ca fiind intermitentă și, de obicei, la un interval viremic scăzut < 200 UI/ml [14]. Conform recomandărilor EASL din 2017 [15], infecția cronică virală B ocultă este tipică pentru a cincea fază a infecției cronice induse de VHB cu AgHBs negativ și este cunoscută sub denumirea de „infecția ocultă cu VHB” (tabelul 1).

Nomenclatura nouă a infecției cronice cu VHB (EASL, 2017).

Infecția cronică cu VHB	HBeAg pozitiv		HBeAg negativ		
	Faza 1	Faza 2	Faza 3	Faza 4	Faza 5
Hepatita cronică cu VHB	Infecție cronică VHB	Hepatită cronică cu VHB	Infecție cronică VHB	Hepatită cronică cu VHB	Infecție VHB rezolvată
AgHBs	înalt	înalt/intermediar	jos	intermediar	negativ
AgHBe	pozitiv	pozitiv	negativ	negativ	negativ
ADN VHB	>107 IU/mL	104-107 IU/mL	<2,000 IU/mL	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL
ALT	normală	majorată	normală	majorată	normală
Modificări în ficat	abs/minimale	moderate/severe	abs	moderate/severe	abs
Terminologie veche	imunoleranță	reactivare imună cu AgHBe pozitiv	purtător inactiv	Hepatită cronică cu AgHBe negativ	AgHBs negativ /anti-HBc pozitiv

IOVHB este caracterizată prin AgHBs negativ în sânge, AgHBe negativ, anti-HBcor sumar negativ sau pozitiv, ADN VHB în sânge <200 ui/ml sau nedetectabil în ser, dar detectabil în țesutul hepatic (cccADN), ALT normal sau ușor crescut, histologic - modificări minimale sau chiar severe. Fiecare fază a procesului hepatic cronic viral indus de VHB are o semnificație clinică importantă pentru medicul practician (tabelul 2).

Există două forme clinice de infecție ocultă VHB: forma seropozitivă și forma seronegativă [9, 11]. În cazul formei seropozitive, în serul pacientului se determină concomitent anti-HBc sumar și ADN VHB, cu sau fără prezența anticorpilor anti-HBs detectabili în ser, reprezentând aproximativ 80% din toate cazurile de OBI. Forma seronegativă implică detectarea numai a AND-ului VHB pozitiv în sânge și/sau în țesutul hepatic, în timp ce anti-HBc sumar sau anti-HBs sunt negativi [16]. Cazurile de infecție ocultă VHB în formă seropozitivă sunt mai frecvent întâlnite, iar cele seronegative reprezintă până la 20% din totalul IOVHB.

Epidemiologie. Studiile recente au demonstrat că în populația adultă și pediatrică examinată prevalența infecției oculte virale B variază de la o regiune la alta și este influențată de mulți factori, precum sensibilitatea testelor AgHBs și ADN HBV, prevalența HBV în rândul populației generale din diferite zone geografice, programele de vaccinare anti-HBV în diferite țări și prezența și severitatea bolii hepatice la populațiile examinate [17]. Prevalența infecției oculte cu virusul hepatitei B (VHB) la copii variază considerabil, fiind cuprinsă între 0,1% și 87,5% din cazuri în diferite cercetări științifice (tabelul 2).

De exemplu, într-un studiu din 2020, Yokoyama K. et al. au raportat o rată a infecției oculte cu VHB de 1,3% în rândul copiilor vaccinați născuți din mame purtătoare de VHB din Japonia [18]. În mod surprinzător, în rândul copiilor sănătoși și al părinților lor din provincia Alborz, Iran, dintr-un total de 660

de copii examinați, 91 (16%) au fost testați pozitiv pentru OBI [19]. Studiile privind prevalența OBI în rândul copiilor din Mexic au demonstrat că din cei 215 copii examinați cu hepatită clinică a fost găsită infecția cu VHB la 11,2%. Dintre acești copii infectați pozitiv cu ADN VHB, OBI a fost identificat în 87,5% (n = 21/24) dintre cazuri și 12,5% (n = 3/24) au fost testați pozitivi atât pentru ADN VHB, cât și pentru antigenul de suprafață al hepatitei B. OBI a fost mai frecventă în rândul copiilor care nu au fost vaccinați împotriva hepatitei B (p < 0.05) decât la cei care au fost vaccinați [20].

Conform datelor prezentate în tabelul 2, cercetările efectuate pe diferite grupuri de vârstă de copii vaccinați anti-HVB și născuți de mame cu AgHBs pozitiv au arătat variații semnificative în prevalența infecției oculte virale B. De exemplu, în o. Wuwei, China, 2013, prevalența IOVHB a fost de 4,92%; 32%-37,14% în China, în 2016, și China, Jiangsu, în 2023, respectiv; 42% în India, în 2013; copii născuți de mame purtătoare de AgHBs 3,1% în Japonia, în anul 2017; iar în Egipt, în 2015, a fost de 3,12%.

Există date contradictorii privind IOVHB diagnosticată la copiii cu boală cronică hepatică în 39,1% din cazuri, în India, în 2015. Studiile efectuate pe grupuri de copii sănătoși vaccinați anti-HVB au demonstrat prezența IOVHB în 1,26% din cazuri, în China, în 2017, 8,9% în Taiwan, în 2014 și 16% în Iran, în 2020 [21, 22]. S-a demonstrat că infecția ocultă cu VHB diagnosticată în rândul adulților tineri cu anti-HBcor sumar pozitiv din Qidong, Jiangsu, partea de Est a Chinei, a fost de până la 76,42% din cazuri [23]. În schimb, rata IOVHB la copiii din Nord-Estul și Nord-Vestul Chinei a fost de doar 0,77% și, respectiv, 4,92% [24]. Aceste diferențe semnificative în datele raportate în literatura de specialitate indică faptul că rata reală a IOVHB la copii rămâne a fi una subestimată și dependentă de studiile științifice regionale. Există o lipsă semnificativă de studii științifice multicentrice și realizate în diverse regiuni geografice,

Tabelul 2

Caracteristicile pacienților pediatrici diagnosticați cu IOVHB (baza de date PubMed) [18, 19, 21-36] №	Grupuri de populație pediatrică	Numărul de participanți (copii)	Vârsta copiilor	Numărul de pacienți diagnosticați cu infecția ocultă cu VHB	Țara efectuării cercetării	Anul publicării
1	Copii vaccinați născuți din mame cu AgHBs pozitiv	222	2 ani	42%	India	2013
2	Copii cu HIV	254	-	6/254 (2,4%)	Spania	2013
3	Copii vaccinați născuți din mame cu AgHBs pozitiv	183	1 an	9/183 (4,92%)	Orașul Wuwei (China)	2013
4	Copii cu diabet zaharat tip I	170	< 18 ani	0	Egipt	2014
5	Copii cu VHC pozitiv la pacienți oncologici	50	-	16/50 (31%)	Egipt	2014
6	Copii cu leucemie limfoblastică acută	105	5	39%	India	2014
7	Copii cu hepatită clinică	215	1-15 ani	24 cu ADN VHB+; 87,5% (21/24) cu ADN VHB +și AgHBs-; 12,5% (3/24) cu HBV (ADN VHB +/HBsAg+)	Mexic	2014
8	Copii născuți din mame cu AgHBs pozitiv	210	9 luni – 3 ani	9/210 (4,28%)	Jiangsu, China.	2014
9	Copii sănătoși	3299	< 18 ani	8/90 (8,9%)	Taiwan	2014
10	Copii cu boală hepatică cronică	115	9 luni – 3,6 ani	45/115 (39,1%)	India	2015
11	Copii născuți din mame cu AgHBs pozitiv	64	6 - 132 luni	2/64 (3,12%)	Egypt	2015
12	Copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv	158	7 luni	32 (20,3%)	China	2016
13	Copii sănătoși, vaccinați	1192 cu HBsAg-, investigați la ADN VHB	< 12 ani	15/1192 (1,26%)	Nord-Vestul Chinei	2017
14	Copii născuți de mame purtătoare de VHB	158	12 ani	2/158 (1,3%)	Japonia	2017
15	Copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv	44	12 luni	3/44 (6,8%)	weden	2019
16	Copii din populația generală, vaccinați	660	-	91 (16%)	Iran	2020
17	Copii vaccinați născuți din mame cu AgHBs pozitiv	327	Vârsta medie - 2.5 ani	10/327 (3,1%)	China	2020
18	Copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv	236	< 8 ani	78/21 (37,14%)	Jiangsu, China.	2023

cea ce ar putea aduce noi precizări privind rata reală a prevalenței IOVHB în rândul copiilor.

Modalitatea de transmitere a IOVHB la copii

Prin transfuziile de sânge. În ultimele trei decenii, datorită dezvoltării tehnologiilor diagnostice și a utilizării testelor diagnostice specifice și sensibile, riscul de transmitere a VHB prin transfuzie de sânge a scăzut semnificativ în rândul copiilor. Cu toate acestea, transmiterea VHB de la donatorii de sânge cu infecție ocultă VHB rămâne o problemă majoră de sănătate publică în țările cu venituri mici și medii, unde testele anti-HBc și ADN VHB nu sunt utilizate pe scară largă [15, 37]. Chiar și în țările dezvoltate, există un risc minim de transmitere a IOVHB la copii prin transfuzii de sânge. Aceasta se datorează faptului că limitele inferioare de detecție a ADN VHB recomandate de consensuri sunt sub 2–4 UI/mL, iar majoritatea testelor comerciale utilizate în practică au o capacitate de detectare a virusului mai mare de 50 UI/ml. [13]. Transmiterea VHB prin transfuzii de sânge sau plasmă poate avea loc în trei situații: (1) transfuzie de sânge de la un donator cu infecție ocultă cu VHB; (2) transfuzie de sânge de la pacienți aflați în perioada infecțioasă a inflamației induse de VHB; sau (3) transfuzie de sânge de la un donator infectat cu infecția VHB indusă de virus mutant, în regiunea S, care nu a fost detectată prin teste de rutină pentru decelarea AgHBs [38]. Riscul de transmitere a infecției VHB prin transfuzie de la un donator cu IOVHB depinde de mai mulți factori, cum ar fi cantitatea de plasmă transfuzată, starea imună a recipientului și starea imunoserologică VHB atât a donatorului, cât și a beneficiarului. Transmiterea VHB ar putea fi redusă semnificativ prin implementarea în standardul de examinare și implementarea practică a screeningului anti-HBc la pacienții cu semne clinice și paraclinice de hepatită de cauză necunoscută, precum și/sau detectarea ADN VHB prin PCR în timp real cu teste specifice și sensibile cu o limită inferioară de detecție a virusului sub 2-4 UI/mL.

Prin transplant hepatic. Transmiterea VHB poate avea loc de la un donator cu IOVHB în formă clinică seropozitivă la un receptor AgHBs negativ, anti-HBc sumar negativ și anti-HBs negativ pretransplant, cu posibila dezvoltare a hepatitei acute virale B în perioada posttransplant [39]. Transmiterea VHB în cazurile de transplant hepatic este o consecință directă a faptului că hepatocitele sunt rezervorul cccADN viral. În cazul transplantului de ficat, rata de transmitere a VHB este mai mare comparativ cu transplantul de alte organe și țesuturi, cum ar fi rinichiul, măduva osoasă sau cordul [40]. Pentru a preveni reactivarea posibilei infecții cu VHB în organul transplantat, recipientii de organe ar trebui să primească un tratament antiviral profilactic cu analogi nucleozidici pe tot parcursul vieții [39]. Transmiterea infecției cu VHB recipientului de la donatorii AgHBs negativi, dar

cu anti-HBc pozitivi este variată și a fost raportată în 17% - 94% dintre cazuri [39, 41].

Prin hemodializă. Pacienții pediatrici supuși procedurilor de hemodializă prezintă un risc crescut de infectare parenterală cu virusurile hepatotrope, inclusiv cu VHB sau și VHC, deoarece se află într-o stare imunosupresată și sunt expuși la proceduri invazive repetate, utilizează aceeași mașină de dializă pe parcursul multor ani și primesc mai multe transfuzii de sânge și plasma decât populația generală. Prevalența IOVHB la pacienții cu hemodializă variază de la 0% la 54% din cazuri, în funcție de sensibilitatea tehnicilor de diagnosticare a markerilor VHB [38, 41]. Mai multe studii sugerează că IOVHB ar putea fi o sursă de răspândire a VHB atât la alți pacienți, cât și la personalul din unitățile medicale de hemodializă [38].

Transmiterea perinatală. Transmiterea perinatală, de la mamă la copil, a VHB este una dintre principalele căi de infectare a copiilor cu VHB. În ultimii ani, odată cu îmbunătățirea strategiilor de imunizare și implementarea în practica medicală pediatrică a tratamentului antiviral revoluționar, cu includerea programelor naționale de management antiviral al infecției cronice cu VHB pentru femeile gravide cu viremie VHB cu niveluri ridicate de ADN VHB în ser, aplicarea măsurilor combinate de imunizare anti-HVB a nou-născuților cu vaccinuri eficiente și administrarea în primele 12 ore după naștere a copilului cu risc sporit de infecției cu VHB a imunoglobulinei specifice anti-HVB, transmiterea VHB de la mama viremică la copil a fost redusă considerabil [42-44]. Cu toate acestea, odată cu aplicarea tehnologiei de detectare a ADN-ului VHB de înaltă sensibilitate, multe studii au raportat că unii copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv au fost pozitivi pentru ADN VHB în sânge, în pofida măsurilor de imunoprofilaxie specifică reușită. Chiar dacă au fost supuși imunoprofilaxiei specifice anti-HVB conform recomandărilor, unii copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv au dezvoltat totuși infecția ocultă cu VHB [26-29,45-49].

Incidența IOVHB la copiii vaccinați anti-HVB, dar infectați de mamele lor viremice variază foarte mult în diferite regiuni geografice și studii științifice de la 3,1% până la 64,0% din cazuri [26-29, 45-49]. Unele studii sugerează că un răspuns slab postimunizare specifică anti-VHB este un factor de risc pentru apariția IOVHB în rândul copiilor [42, 44]. Este important ca sistemul medical să identifice grupurile de copii cu risc sporit de infecție ocultă cu VHB: (a) donatorii de sânge și organe solide; (b) pacienții care urmează terapie imunosupresoare, cu risc de reactivare a infecției; (c) pacienții cu boli hepatice autoimune; (d) pacienții supuși hemodializei; (e) pacienții cu infecție cronică cu VHC; (f) pacienții afectați de carcinom celular hepatic; (g) pacienții cu boală hepatică criptogenă; (i) copiii născuți de mame cu viremie VHB constatată în ultimele 3 luni de sarcină, având un risc crescut de

transmitere pe cale verticală a IOVHB prin sângele cordonului ombilical.

Diagnosticul de OBI. În timp ce definiția IOVHB este suficient de clară, astăzi medicii practicieni nu au un algoritm de diagnosticare aprobat la nivel global de consensuri pentru detectarea etapizată a cazurilor de IOVHB la copii. Diagnosticul de IOVHB se bazează pe detectarea ADN-ului VHB în sânge sau în ficat și a anti-HBcor sumar la persoanele constatate cu AgHBs negativ. Procesul de diagnosticare a IOVHB este complex și depinde de sensibilitatea testelor comerciale utilizate, tehnicile diagnostice, aparatajul medical utilizat în laboratoarele medicale, dar și de competența personalului medical care participă la detectarea ADN-ului HBV și a AgHBs. Testele AgHBs și ADN-ului HBV cu sensibilitate scăzută pot duce la un rezultat fals negativ și la subdiagnosticarea IOVHB. În prezent, la nivel mondial există teste comerciale cu sensibilitate înaltă, cu marja limitei inferioare de detecție a AgHBs de 0,05 UI/ml. Studii recente au demonstrat că între 1%-48% dintre probele de sânge testate inițial negativ pentru AgHBs cu teste comerciale standard, au fost ulterior pozitive la AgHBs când au fost testate repetat cu teste cu o sensibilitate mai înaltă, cu o limită de detecție de 0,005 UI/ml. Pe lângă sensibilitate, testele comerciale pentru decelarea AgHBs, pot diferi în capacitatea lor de a detecta variante ale S-escape [25].

Limita inferioară de detecție a celor mai frecvent utilizate teste ADN VHB comerciale, disponibile în prezent, este de 10-20 UI/ml, dar, având în vedere că ADN-ul VHB poate fi prezent în concentrații foarte scăzute în organism, este important ca testele pentru detectarea ADN-ului VHB să fie foarte sensibile, cu o limită inferioară de detecție a ADN VHB de 2-4 UI/mL. Un studiu, care a utilizat sisteme de testare foarte sensibile pentru ADN-ului VHB, cu o limită de detecție de 3,4 UI/ml, a identificat trei donatori de sânge care anterior fuseseră testați ca negativi pentru AgHBs și ADN VHB, dar ulterior au fost descoperiți ca infectați cu VHB [50].

Standardul de aur pentru diagnosticul IOVHB este detectarea ADN-ului VHB competent pentru replicarea în ficat (cccADN), deoarece acesta persistă în hepatocite, iar ADN-ul HBV este uneori detectat în ficat în absența ADN-ului VHB în ser [4]. Cu toate acestea, teste standardizate și valide pentru detectarea ADN-ului VHB în ficat nu sunt încă disponibile pe scară largă. Singura metodă de detectare a ADN-ului VHB în țesutul hepatic sau în sânge este metoda PCR în timp real (Polymerase Chain Reaction in Real Time, reacție de polimerizare în lanț cu detecție în timp real a virusului PCR acumulat, prin măsurarea fluorescenței emise), care poate detecta mai puțin de 10 copii de ADN VHB [51]. Metodele recomandate includ tehnici de PCR imbricate pentru a amplifica cel puțin trei regiuni genomice virale diferite, precum și teste de PCR în timp real sau teste PCR digitale cu

picături [9, 52]. Având în vedere că ADN-ul VHB este prezent în concentrații scăzute la persoanele cu IOVHB, este esențial să se utilizeze mostre de dimensiuni adecvate și țesut hepatic proaspăt congelat, dar nu fixat cu formol. Potrivit lui Hollinger F.B., Sood G. [2], biopsia hepatică nu este întotdeauna posibilă cu aplicarea metodelor de detectare a ADN-ului VHB în țesutul hepatic. În același timp, în majoritatea cazurilor de IOVHB, biopsia este justificată, deoarece, pe lângă posibilitatea determinării ADN-ului VHB în țesutul hepatic, face posibilă precizarea etiologiei afecțiunii hepatice prin cercetarea morfo-histologică și aplicarea metodelor imunomorfologice și de microscopie electronică. În situația în care nu se poate detecta ADN-ul VHB în țesutul hepatic sau testele pentru decelarea ADN-ului VHB în sânge sunt limitate, putem detecta în sânge anti-HBcor sumar, care are semnificație diagnostică. Anti-HBcor sumar se formează rapid în sânge după infectarea cu VHB și poate fi decelat la toți cei care au avut expunere la acest virus. Se presupune că prezența anticorpilor anti-HBcor sumar indică diverse faze ale procesului inflamator viral B, chiar și după eliminarea virusului. În acest context, grupul de experți EASL reunit în Taormina, Italia [13], a considerat că anti-HBc reprezintă un marker imperfect al infecției cu VHB, dar a recomandat totuși utilizarea acestuia ca marker diagnostic, „surogat”, în special în cazurile de transfuzii de sânge sau donări de țesuturi sau organe, la pacienții supuși terapiei imunosupresoare sau în cadrul studiilor epidemiologice. Este important să subliniem că absența anti-HBc sumar nu exclude prezența IOVHB.

Impactul clinic al IOVHB. Motivul principal al interesului tot mai mare pentru IOVHB este legat de acumularea de dovezi cu privire la impactul său clinic. Deși în majoritatea cazurilor de IOVHB nu au fost demonstrate sechele clinice semnificative, aceasta poate avea următoarele consecințe: transmiterea infecției cu VHB la recipientii de sânge sau transplant de țesuturi și organe, ceea ce poate duce la dezvoltarea hepatitei virale B acute; reactivarea infecției și replicarea VHB la pacienții care urmează chimioterapie pentru cancer sau alte terapii imunosupresoare, precum administrarea de corticosteroizi în doze mari sau terapia anti-respingere după un transplant de organe solide [53]; posibilitatea de a agrava progresia bolii hepatice cronice; malignizarea și dezvoltarea carcinomului hepatocelular la persoanele cu boală cronică de ficat. Diverse studii sugerează că IOVHB ar putea fi responsabilă de progresarea procesului cronic inflamator în cazul hepatitei cronice virale C și să interfereze cu răspunsul așteptat la tratamentul antiviral [54].

Concluzie

Revizuirea surselor bibliografice și a publicațiilor relevante din ultimul deceniu referitoare la problema infecției oculte induse de VHB confirmă existența

unor contradicții și a diversității informațiilor privind prevalența, semnificația clinică și metodele de diagnosticare a acestei afecțiuni la copii. Acest aspect este valabil mai ales în cazul valorii diagnostice a anti-HBc. Limitarea testării pacienților din grupele de risc sporit numai la AgHBs și subestimarea importanței markerului anti-HBc sumar pot conduce la subdiagnosticarea formelor de infecție ocultă cu VHB la copii, având un potențial major de menținere a lanțului epidemiologic și de facilitare a transmiterii VHB în rândul copiilor. Problema infecției oculte cu VHB la copii rămâne una de o importanță crucială pentru practica medicală și pentru sistemul de sănătate la nivel național. Datele actuale privind IOVHB la copii sunt subestimate, atât în plan internațional, cât și la nivel național, iar publicațiile din literatura de specialitate cu referință la această temă în cazul copiilor sunt insuficiente. Infecția ocultă cu VHB prezintă un risc semnificativ de transmitere perinatală a VHB de la mamă la copil, în special în cazul mamei gravide infectate și viremice, prin intermediul transfuziilor de sânge sau prin plasma destinată recipientilor. De asemenea, persoanele care au fost supuse în antecedentă tratamentelor imunosupresive prezintă un risc de reactivare a infecției. Copiii nedepistați cu infecție ocultă cu VHB pot fi o potențială sursă de transmitere a infecției VHB și, în consecință, este esențial să fie incluși în lanțul epidemiologic de control al infecției cu VHB. Infecția ocultă cu VHB reprezintă o provocare majoră pentru sistemul medical și necesită o vigoare sporită din partea acestuia pentru atingerea obiectivului de eliminare a hepatitei virale B până în anul 2030.

Bibliografie

- Hollinger F.B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. In: *Transfusion*, 2008. Vol. 48 (5), pp. 1001-1026.
- Hollinger F.B., Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. In: *J. Viral Hepat.*, 2010. Vol. 17 (1), pp. 1-15.
- Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. In: *J. Viral Hepat.*, 2002. Vol. 9 (4), pp. 243-257.
- Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. и др. Скрытый гепатит В: клиническое значение и проблемы диагностики. Архив внутренней медицины, 2012. №.4(6), стр. 39-45.
- Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. In: *N Engl J Med*, 1999. Vol. 341, pp. 22-26.
- World Health Organization: World Hepatitis Day 2017 - Eliminate hepatitis. [citat 10.06.2023]. Disponibil pe: who.int/campaigns/hepatitis-day/2017/event/ru/.
- World Health Organization: Hepatitis B. 12 July 2023. [citat 15.07.2023]. Disponibil: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- Raimondo G., Pollicino T., Romano L. et al. A 2010 update on occult hepatitis B infection. In: *Pathol Biol*. Paris. 2010, Vol. 58 (4), pp. 254-257.
- Caviglia G., Abate M., Tandoi F. et al. Quantation of HBV cccDNA in anti-HBc-positive liver donors by droplet digital PCR: A new tool to detect occult infection. In: *Journal of Hepatology*, 2018. Vol. 69, pp. 301-307.
- Luca A. Tehnica Real-Time PCR pentru detecția și cuantificarea genotipurilor de virus hepatic B: Rezumatul tz de doct. Iași, 2017, 25 p.
- Raimondo G., Allain J., Brunetto M. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. In: *J Hepatol*, 2008. Vol. 49, pp. 652-657.
- Hoofnagle J.H., Seeff L.B., Bales Z.B. et al. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. In: *N Engl J Med*, 1978. Vol. 298, pp.1379-1383.
- Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T. et al. Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members Actualizare a declarațiilor privind biologia și impactul clinic al infecției cu virusul hepatitei B oculte. In: *J. Hepatol*, 2019. Vol. 71, pp. 397-408.
- Saitta C., Musolino C., Marabello G. et al. Risc de reactivare ocultă a infecției cu virusul hepatitei B la pacienții cu tumori solide supuși chimioterapiei. In: *Săpa. Ficat Dis*, 2013. Vol. 45, pp. 683-686.
- EASL 2017. Clinical Practicis Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. In: *J Hepatol*, 2017. Vol. 67 (2), pp. 370-398.
- Sokal E., Paganelli M., Wirth S. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines. In: *Journal of Hepatology*, 2013. Vol. 59, pp. 814 - 829.
- Ji D.Z., Pang X.Y., Shen D.T. et al. Global prevalence of occult hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. In: *J. Viral. Hepat*, 2022. Vol. 29, pp. 317-329.
- Yokoyama K., Kumagai H., Takahashi M. et al. Occult hepatitis B virus infection in immunized children born to carrier mothers. In: *J. Pediatr Int.*, 2017. Vol. 59 (9), pp.1010-1016.
- Ghaziasadi A., Fakhari Z., Aghcheli B. et al. High prevalence of occult hepatitis B infection (OBI) among healthy children and their parents in Alborz province, Iran; Vertical OBI, myth or truth? In: *Liver International*, 2019. Vol. 40 (1), pp. 92-100.
- Escobedo-Melendez G., Panduro A., Fierro N. A. et al. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico. In: *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2014. Vol. 109 (6), pp.728-37.
- Srivastava A., Mathias A., Yachha S-K. et al. Occult hepatitis B infection in children with chronic liver disease. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015. Vol. 27 (4). pp. 375-7.
- Hung W-L., Wu J-F., Ni Y-H. et al. Occult hepatitis B virus and surface antigen mutant infection in healthy vaccinated cohorts and children with various forms of hepatitis and multiple transfusions. In: *Liver International*, 2019. Vol 39 (6). pp.1052-1061.
- Liu Y., Wen J., Chen J. et al. Rare Detection of Occult Hepatitis B Virus Infection in Children of Mothers with Positive Hepatitis B Surface Antigen. In: *Plos on*, 2014. Vol. 9 (11): e112803.
- Su H., Zhang Y., Xu D. et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Anti-HBs-Positive Infants Born to HBsAg-Positive Mothers in China. In: *PLoS One*, 2013. Vol 8(8): e70768.
- Yang R., Song G., Guan W. et al. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. In: *Journal of Virological Methods*, 2016. Vol. 228. pp. 39 - 47.

26. Pande C., Sarin S.K., Patra S. et al. Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg-positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial. In: *Journal of Viral Hepatitis*, 2013. Vol. 20 (11). pp. 801–810.
27. Lu Y., Liu Y.L., Nie J.J. et al. Occult HBV Infection in Immunized Neonates Born to HBsAg-Positive Mothers: A Prospective and Follow-Up Study. In: *Plos one*, 2016. Vol. 11 (11): e0166317.
28. Eilard A., Andersson M., Ringlander J. et al. Vertically acquired occult hepatitis B virus infection may become overt after several years. In: *J Infectează*, 2019. Vol. 78 (3). pp. 226–231.
29. Zhuge S., Ge C., Yang Y. et al. The prevalence of occult HBV infection in immunized children with HBsAg-positive parents: a hospital-based analysis. In: *Hepatol Int*, 2020. Vol. 14 (4). pp. 503–512.
30. Elrashidy H., El-Didamony G., Elbahrawy A. et al. Absence of occult hepatitis B virus infection in sera of diabetic children and adolescents following hepatitis B vaccination. In: *Hum Vaccin Immunother*, 2014. Vol. 10 (8). pp. 2336–2341.
31. Raouf H.E., Yassin A.S., Megahed S.A. et al. Seroprevalence of occult hepatitis B among Egyptian paediatric hepatitis C cancer patients. In: *J Viral Hepat*, 2015. Vol. 22 (2). pp. 103–111.
32. Guruprasad B., Kavitha S., Aruna Kumari BS et al. Risk of hepatitis B infection in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care center from South India. In: *Pediatric Blood & Cancer*, 2014. Vol. 61 (9). pp. 1616–1619.
33. Dapena M., Figueras C., Noguera-Julian A. et al. Implementation of occult hepatitis screening in the Spanish cohort of HIV-infected pediatric patients. In: *Pediatr Infect Dis J*, 2013. Vol. 32 (9): e377–9.
34. Li Y., Li L., Song Y. et al. Booster Vaccination in Infancy Reduces the Incidence of Occult HBV Infection in Maternal HBsAg-positive Children. In: *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2023. Vol. 11 (3). pp. 661–669.
35. Foad H., Maklad S., Mahmoud F. et al. Occult hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers after neonatal passive-active immunoprophylaxis. In: *Infection*, 2015. Vol. 43. pp. 307–314.
36. Su H., Shao Z., Pu Z. et al. Overt and occult hepatitis B virus infection among community children in Northwest China In: *Journal of Viral Hepatitis* Vol. 24. (9). pp. 797–803.
37. Raba T. „Hepatitele virale B, C, D cronice la copii”. Monografie. Chişinău, 2016, capitol III p. 69–118.
38. Kwak M.S., Kim Y.J. Occult hepatitis B virus infection. In: *World J Hepatol*, 2014. Vol. 6(12). pp. 860–869.
39. Cheung C.K., Lo C.M., Man K. et al. Occult hepatitis B virus infection of donor and recipient origin after liver transplantation despite nucleoside analogue prophylaxis. In: *Liver Transplantation*, 2010. Vol. 16 (11). pp. 1314–1323.
40. Raimondo G., Caccamo G., Filomia R. et al. “Occult HBV infection”. In: *Semin Immunopathol*. 2013. Vol. 35, pp. 39–52.
41. Samuel D., Forns X., Berenguer M. et al. “Report of the Monothematic EASL Conference on Liver Transplantation for Viral Hepatitis: (Paris, France, January 12–14, 2006)” In: *J Hepatol*. 2006, Vol. 45, pp. 127–143.
42. Cui F.Q., Shen L.P., Li L. et al. “Prevention of Chronic Hepatitis B after 3 Decades of Escalating Vaccination Policy, China”. In: *Emerg Infect Dis*. 2017. Vol. 23(5), pp. 765–772.
43. Funk A.L., Lu Y., Yoshida K. et al. “Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis”. In: *Lancet Infect Dis*. 2021. Vol. 21(1), pp. 70–84.
44. Chen, H.L., Lee C.N., Chang C.H. et al. „Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus”. In: *Hepatology*. 2015. Vol. 62(2), pp. 375–386.
45. Shahmoradi S., Yahyapour Y., Mahmoodi M. et al. “High prevalence of occult hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers despite prophylaxis with hepatitis B vaccination and HBIG”. In: *J Hepatol*. 2012. Vol. 57(3), pp. 515–521.
46. Zhou S., Li T.T., Allain J.P. et al. “Low occurrence of HBsAg but high frequency of transient occult HBV infection in vaccinated and HBIG-administered infants born to HBsAg positive mothers” In: *J Med Virol*. 2017. Vol. 89(12), pp. 2130–2137.
47. Li Y., Liu Z.X., Song Y.R. et al. “Reduction of the occurrence of occult HBV infection in infants by increasing the dose of hepatitis B vaccine: a large prospective cohort study”. In: *Microbii emergenti infectează* 2020. Vol. 9(1), pp. 1881–1891.
48. Hsu H.Y., Chen H.L., Wu J.F. et al. “Occult Hepatitis B Virus Infection in Immunized Infants Born to Untreated and Tenofovir-Treated Highly Viremic Mothers”. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 19(7), pp. 1494–1496.
49. Hu A.Q., Cai Q.Y., Zhang M. et al. “Overt and occult hepatitis B infection after neonatal vaccination: mother-to-infant transmission and HBV vaccine effectiveness”. In: *Int J Infect Dis*. 2021. Vol. 104, pp. 601–609.
50. Candotti D., Assennato S.M., Laperche S. et al. “Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose”. In: *Gut* 2019. Vol. 68(2), pp. 313–321.
51. Candotti D., Laperche S. “Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? In: *Front Med*, 2018. Vol. 5, pp. 29.
52. Akram A., Islam S.M.R., Munshi S.U., et al. “Detection of hepatitis B virus DNA among chronic and potential occult HBV patients in resource-limited settings by loop-mediated isothermal amplification assay”, In: *J Viral Hepat*, 2018. Vol. 25, pp. 1306 – 1311.
53. Paul S., Saxena A., Terrin N. et al. „Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy”, In: *Ann Intern Med*. 2016. Vol. 164, pp. 30–40.
54. Levast M., Larrat S., Thelu M.A. et al. „Prevalence and impact of occult hepatitis B infection in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin”, In: *Journal of Medical Virology*, 2010. Vol. 82(5), pp. 747–754.

Autor corespondent:

Svetlana Liubarscaia, Secundar clinic,
Specialitatea gastroenterologie
pediatrică, anul I.
Spitalul Clinic Municipal
pentru Copii *Valentin Ignatenco*,
Departamentul Pediatrie,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*
tel.: +37369461265
e-mail: liubarscaia@mail.ru

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

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

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

Rezumat

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

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

Summary

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

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

Keywords: alcohol consumption, bacterial infection, liver cirrhosis

Резюме

Употребление алкоголя и бактериальные инфекции – серьезные предрасполагающие факторы цирроза печени

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

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

Ключевые слова: употребление алкоголя, бактериальные инфекции, цирроз печени

Introducere

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rezultate și discuții

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Concluzii

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

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

Bibliografie

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

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

Autor corespondent:**Rodica Bugai**

IP USMF Nicolae Testemițanu

tel. +373 69762166

e-mail: rodica.bugai@usmf.md

METODE IMAGISTICE ÎN DIAGNOSTICAREA STEATOZEI HEPATICE

Alexandru GRIVENCO¹, Andrei RUDICO²,
Angela PELTEC²

¹Facultatea de Medicină nr.1, IP USMF Nicolae Testemițanu

²Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină
Internă, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).10](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).10)

Rezumat

Introducere. Boala ficatului gras (BFG) reprezintă o acumulare de grăsime hepatică (steatoză hepatică) în proporție mai mare de 5% din hepatocite, însoțită sau nu de inflamație și fibroză. Tehnicile de imagistică cantitativă pot oferi măsurători obiective continue asociate conținutului de grăsime hepatică și pot fi înregistrate pentru a evalua modificările conținutului de grăsime hepatică. **Scopul** acestui studiu a constat în evaluarea acurateții tehnicilor imagistice non-invasive în diagnosticul BFG. **Material și metode.** Un total de 1034 de studii au fost identificate în baza de date PubMed. După eliminarea duplicatelor, au fost analizate 728 de titluri și rezumate. Au fost analizate corelațiile dintre steatoza confirmată prin analiză histopatologică și utilizarea tehnicilor imagistice. **Rezultate.** În studiu au fost analizate parametrul de atenuare controlată (CAP), imagistica de atenuare ATI (ATI), funcția de măsurare a atenuării (ATT) și indicele hepatorenal. CAP se bazează pe atenuarea fasciculului de ultrasunete, dar are limitările sale datorate imposibilității de a localiza cu exactitate zona de interes. ATT și ATI au fost dezvoltate pentru a îmbunătăți această situație, fiind capabile să furnizeze o evaluare mai precisă a gradului de ficat gras pe ecografia pe scară gri în timp real cu o regiune de interes corectă. CAP a demonstrat o performanță suboptimă în ceea ce privește cuantificarea conținutului de grăsime hepatică, în special în cazul steatozei ușoare. **Concluzii.** Ecografia pe scară gri are o performanță diagnostică limitată în cazurile de steatoză ușoară. Metoda CAP este mai dificil de utilizat la pacienții supraponderali sau obezi, care reprezintă cele mai frecvente cazuri în BFG. ATT/ATI se dovedesc a fi metodele cele mai versatile și cuprinzătoare în evaluarea conținutului de grăsime hepatică.

Cuvinte-cheie: ATT/ATI: boala ficatului gras non-alcoolic, steatoză hepatică, tehnici imagistice, evaluare cantitativă, ecografie cantitativă

Summary

Non-invasive imaging techniques of diagnostic of hepatic steatosis

Introduction. Fatty liver disease (FLD) is defined as the accumulation of liver fat (hepatic steatosis) in >5% of hepatocytes with or without inflammation and fibrosis. Quantitative imaging techniques can provide objective continuous metrics associated with liver fat content and be recorded for comparison when patients receive check-ups to evaluate changes in liver fat content. **The aim of the study** was to identify the accuracy of non-invasive imaging techniques in diagnostic FLD. **Material and Methods.** A total of 1034 studies were identified on the PubMed database. After removing duplicates, 728 titles, and abstracts were screened. Analysed correlation

between histopathologically confirmed steatosis and imaging techniques. **Results.** Controlled attenuation parameter (CAP), ATI Attenuation imaging (ATI), Attenuation measurement function (ATT), and Hepatorenal index were analyzed. CAP is the first method based on attenuation of the ultrasound beam, but the limitations of this method are caused by the impossibility to determine the exact location of the region of interest. ATT and ATI have been developed to improve this situation, and these metrics can be used to evaluate the degree of fatty liver on grayscale ultrasonography in real-time with a correct region of interest. CAP showed suboptimal performance in quantifying liver fat content, especially in mild steatosis, which limited its use as a golden standard. **Conclusions.** Grayscale ultrasound has limited diagnostic performance in mild steatosis. The CAP method is more difficult to be used in overweight and obese patients, but these are the most common patients in FLD. ATT/ATI are the universal methods.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Hepatic steatosis, Imaging techniques, Quantitative evaluation, Quantitative ultrasound

Резюме

Неинвазивные методы диагностики стеатоза печени

Введение. Жировая болезнь печени (ЖБП) определяется как накопление жира в печени (печеночный стеатоз) более чем в 5% случаев, с воспалением и фиброзом или без них. Количественные методы визуализации позволяют получить объективные, непрерывные показатели, связанные с содержанием жира в печени, и регистрировать их для сравнения при обследовании пациентов с целью оценки изменений содержания жира в печени. **Цель** данного исследования заключалась в определении точности неинвазивных методов визуализации в диагностике ЖБП. **Материалы и методы.** В базе данных PubMed было найдено 1034 исследования. После удаления дубликатов, было просмотрено 728 заголовков и рефератов. Были проанализированы корреляции между гистопатологически подтвержденным стеатозом и различными методами визуализации. **Результаты.** Были рассмотрены методы контролируемой аттенуации (CAP), аттенуационной визуализации (ATI), функции измерения аттенуации (ATT), гепаторенального индекса. CAP - первый метод, основанный на ослаблении ультразвукового луча. Однако этому методу присущи ограничения, связанные с невозможностью точно определить местоположение интересующей зоны. Для улучшения этой ситуации были разработаны ATT и ATI, которые могут быть использованы для оценки степени

жировой ткани печени при ультразвуковом исследовании в режиме реального времени с корректной областью интереса. CAP показал субоптимальную эффективность в количественной оценке содержания жира в печени, особенно при легком стеатозе, что ограничило его использование как золотого стандарта. **Выводы.** УЗИ с использованием шкалы грэй имеет ограниченные диагностические характеристики при стеатозе легкой степени. Метод CAP сложнее использовать у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, но именно такие пациенты наиболее часто сталкиваются с ЖБП. Наиболее универсальными методами оценки оказались АТТ/АТЛ.

Ключевые слова: Неалкогольная жировая болезнь печени, печеночный стеатоз, ультразвуковые методы, количественная оценка

Introducere

Boala hepatică grasă non-alcoolică (BFGNA) a devenit cea mai frecventă boală cronică în țările industrializate ale lumii. Conform datelor epidemiologice recente, în țările occidentale, BFGNA afectează între 20-30% din populația adultă, iar în Asia prevalența variază între 5-18%. Deoarece BFGNA prezintă riscuri substanțiale de carcinom hepatocelular, complicații asociate ficatului și alte evenimente adverse pentru pacienți, este crucial să putem diagnostica și cuantifica conținutul de grăsime hepatică într-un stadiu precoce.

În ceea ce privește diagnosticul bolii hepatice difuze, examinarea histopatologică a țesutului hepatic rămâne deosebit de importantă. Prin intermediul biopsiei hepatice, nivelul de grăsime hepatică este încadrat în patru grade (gradul 0, < 5%; gradul 1, 5%-33%; gradul 2, 33%-66%; gradul 3, > 66%) [1]. Cu toate că biopsia hepatică evaluează corect steatoza hepatică, ea are limitări semnificative, precum invazivitatea și posibilitatea de eroare în prelevarea eșantioanelor, ceea ce o face mai puțin practicabilă în cazul pacienților care prezintă doar steatoză hepatică simplă [2, 3]. Prin urmare, se impune dezvoltarea de metode non-invazive pentru a diagnostica prezența steatozei și pentru a monitoriza evoluția acesteia. Ecografia abdominală convențională cu scală de gri poate fi aplicată pentru diagnosticul steatozei hepatice. Cu toate acestea, se poate observa că incapacitatea de a oferi o cuantificare precisă a grăsimii hepatice, ceea ce limitează utilizarea sa în diagnosticarea steatozei hepatice [4].

În prezent, există o serie de tehnici imagistice utilizate pentru evaluarea conținutului de grăsime hepatică, inclusiv metode bazate pe rezonanță magnetică și ultrasunete. Scopul acestui studiu constă în sumarizarea metodelor imagistice disponibile pentru cuantificarea conținutului de grăsime hepatică și

de a discuta pe scurt performanța clinică a acestor metode.

Metode de diagnosticare și cuantificare a steatozei hepatice bazate pe utilizarea ultrasunetului

Ecografie convențională pe scară gri

Datorită costurilor reduse și disponibilității sale, ecografia pe scală de gri este o metodă tradițională de diagnosticare și monitorizare a steatozei hepatice [5]. Semnele de bază ale infiltrării grăsoase a ficatului includ hiperecogenitatea parenchimului hepatic, contrastul hepato-renal, atenuarea posterioară a fasciculului ultrasonografic și ștergerea desenului vascular [6]. Cu toate acestea, cuantificarea steatozei hepatice numai pe baza ecografiei pe scara gri rămâne dificilă pentru operatori [7]. Severitatea steatozei hepatice poate fi clasificată în patru grade: absentă, ușoară, moderată și severă [5]. Ecografia pe scara gri prezintă o acuratețe diagnostică ridicată pentru steatoza hepatică de la moderată până la severă. Într-o meta-analiză care o a inclus în total 2815 pacienți, folosind examenul histopatologic ca standard de aur, s-a constatat că sensibilitatea și specificitatea ecografiei pe scara gri pentru a distinge ficatul normal și steatoza moderată au fost de 85% și, respectiv, 93% [8]. O altă limită a acestei metode este că se bazează pe caracteristici vizuale calitative, iar reproductibilitatea intraobservator și interobservator variază în funcție de diferiți operatori [9, 10].

Indicele hepatorenal

Indicele hepatorenal (IHR) calculează diferența de ecogenitate între parenchimul hepatic și cortexul renal [11]. Studii anterioare au constatat o corelație semnificativă între IHR și steatoza depistată histologic [12]. Marshall și al. [13] au raportat că un IHR de 1,27 a permis detectarea steatozei hepatice cu o sensibilitate de 100%, în comparație cu biopsia hepatică (steatoza >5%). Stahlschmidt și al. [14] au sugerat că în cazul ficatului cu fibroză avansată, IHR nu ar trebui să fie utilizat pentru a măsura steatoza, deoarece fibroza înlocuiește grăsimea pe măsură ce BFGNA progresează. În mod similar, pacienții care suferă de boli renale cronice pot prezenta o ecogenitate crescută a cortexului renal, ceea ce afectează fiabilitatea IHR pentru clasificarea steatozei [15].

Tehnici cantitative cu ultrasunete

Ecografia convențională pe scară de gri și IHR nu pot furniza informații cantitative despre conținutul de grăsime hepatică. În esență, metodele cantitative sunt utilizate pentru a modela relația dintre proprietățile fizice ale țesutului hepatic și undele ultrasonore reflectate de acesta. Diferențele de impedanță între veziculele de grăsime din hepatocite determină mă-

rimi crescute de împrăștiere și atenuarea semnalului ultrasonor. Prin analizarea atenuării și retrodifuziunii semnalelor returnate de țesut, se poate realiza o cuantificare neinvazivă a steatozei hepatice [16].

Tehnicile de cuantificare a steatozei hepatice prin mecanismele lor de acțiune sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Tehnicile de cuantificare a volumului de grăsime hepatică și mecanismele acestora

Denumirea metodei	Tehnicile de cuantificare	Mecanismele de cuantificare
CAP	Tehnica bazată pe spectralitate	CAP măsoară atenuarea sau reducerea amplitudinii fasciculului ultrasonor ce traversează ficatul.
ATT	Tehnica bazată pe spectralitate	Două unde ultrasonore de frecvențe diferite (F0, F1; F0 < F1) sunt transmise către aceeași linie de fascicul. ATT estimează coeficientul de atenuare prin calcularea pantei raportului semnalului recepționat (F0/F1).
ATI	Tehnica bazată pe spectralitate	ATI cuantifică gradul de atenuare a fasciculului de ultrasunete prin analiza semnalelor de ecou primite de către transductor.

CAP a fost prima tehnică disponibilă pentru măsurarea cantitativă a conținutului de grăsime hepatică. Pentru a genera CAP, este folosită atenuarea fasciculului de ultrasunete [17, 18]. În mod obișnuit, pot fi utilizate două tipuri de sonde: sonda medie și sonda extra mare. Alegerea sondei optime este controlată automat în funcție de distanța dintre piele și capsula hepatică. CAP este exprimată în unități de decibeli pe metru (dB/m) [19]. Valoarea CAP a demonstrat o corelație moderată până la puternică cu tehnicile bazate pe rezonanță magnetică (RMN) pentru cuantificarea steatozei hepatice [20]. Cu toate acestea, în comparație cu metodele bazate pe RMN, CAP are o capacitate de diagnosticare inferioară în clasificarea steatozei hepatice. Rapoartele anterioare au evidențiat o asociere între eșecul de măsurare și genul pacientului, indicele de masă corporală și sindromul metabolic [21].

Cuantificarea atenuării cu ajutorul imaginilor cu ultrasunete

Au fost explorate mai multe tehnici care vizează evaluarea coeficientului de atenuare prin ghidarea

cu ultrasunete, inclusiv imagistica de atenuare (ATI) și funcția de măsurare a atenuării (ATT). CAP are dezavantajul că nu dispune de ghidarea imaginilor cu ultrasunete pe scară de gri în alegerea zonei de măsurare. În schimb, tehnicile ATI și ATT se caracterizează prin evaluarea steatozei hepatice pe imagini ultrasonografice pe scară de gri cu plasarea exactă a regiunii de interes [22].

ATI este o tehnică de imagistică bidimensională de atenuare a fasciculelor de ultrasunete într-o regiune de interes, utilizând hărți colorate în timp real [23, 24]. Unitatea de măsură pentru coeficientul de atenuare este dB/cm/MHz [15]. Pentru a asigura o rată înaltă de succes a tehnicii, ATI este echipată cu un indice de fiabilitate (R2), iar o valoare $R2 \geq 0,80$ este considerată o măsurătoare fiabilă [25, 26]. În măsurătorile raportate, valorile de cutoff au variat între 0,63 și 0,69 dB/cm/MHz pentru detectarea $\geq S1$, 0,66-0,72 dB/cm/MHz pentru detectarea $\geq S2$ și 0,68-0,86 dB/cm/MHz pentru detectarea = S3. AUROC-urile raportate au variat între 0,80-0,97 pentru detectarea $\geq S1$, 0,86-0,99 pentru detectarea $\geq S2$ și 0,79-0,99 pentru detectarea = S3 [25]. S-a constatat că măsurătorile ATI prezintă o corelație semnificativă cu gradul de steatoză histologic determinată prin biopsie hepatică [25, 27, 28]. În plus, în cazul în care RMN-proton density fat fraction a fost aplicat ca standard de aur, ATI a demonstrat o corelație pozitivă cu acesta ($r = 0,70 - 0,83$) [30, 31, 32]. ATI a depășit, de asemenea, CAP în evaluarea gradelor de steatoză hepatică. Un studiu care a inclus 72 de pacienți adulți consecutivi a constatat că AUROC pentru detectarea S0 vs. S1-S3 a CAP a fost mai mică decât cea a ATI (0,85 vs. 0,92, respectiv) [29].

ATT este o tehnică dezvoltată de compania Fujifilm Health Care. În ATT, o linie de fascicul este conectată la un emițător de ultrasunete cu două unde ultrasonore de frecvențe diferite (F0, F1) în același timp. Semnalul recepționat este analizat, iar coeficienții de atenuare sunt determinați prin panta raportului semnalului recepționat (F0/F1). Rezultatele sunt exprimate în unități de dB/cm/MHz. Analiza a 94 de pacienți cărora li s-au efectuat atât examinări ATT, cât și CAP, atunci când au fost supuși unei examinări histopatologice hepatice, a arătat că ATT a prezentat o acuratețe de diagnosticare echivalentă cu cea a CAP pentru clasificarea steatozei histologice [33].

Concluzii

Standardul convențional de referință pentru diagnosticul steatozei hepatice – examenul histopatologic - are limitări legate de invazivitate, eroare de eșantionare și costuri ridicate. Ecografia pe scară gri are performanțe limitate de diagnosticare a ste-

atozei uşoare și se bazează pe caracteristici vizuale calitative, ceea ce poate afecta reproductivitatea în funcție de operator. IHR are limite în cazul fibrozei avansate și în patologiile cronice renale. Metoda CAP este mai dificil de utilizat în cazul pacienților supraponderali și obezi, deși aceștia reprezintă grupul predominant în cazul steatozei hepatice. Cu toate acestea, metodele bazate pe evaluarea coeficientului de atenuare prin ghidarea cu USG (imagistica de atenuare ATI și funcția de măsurare a atenuării ATT) se caracterizează prin evaluarea steatozei hepatice pe metode ultrasonografice pe scara gri, cu plasarea pe regiunea de interes. Aceste metode permit cuantificarea precisă a gradului de steatoză.

Abrevieri: CAP - Controlled attenuation parameter, ATI - Attenuation imaging, ATT - Attenuation measurement function.

Bibliografie

- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41 pp. 1313-1321.
- Davison BA, Harrison SA, Cotter G. et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol* 2020; 73: pp. 1322-1332.
- Wong VW, Adams LA, De Lédinghen V. et al. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: pp.461-478.
- Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019;156 pp. 1264-1281.
- Barr RG. *Ultrasound of Diffuse Liver Disease Including Elastography*. *Radiol Clin North Am* 2019; 57 pp. 549-562.
- Saadeh S., Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123 pp. 745-750.
- Dasarathy S., Dasarathy J., Khyami A. et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*.2009; 51 pp. 1061-1067.
- Hernaes R., Lazo M., Bonekamp S. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; 54 pp. 1082-1090.
- Strauss S., Gavish E., Gottlieb P. et al. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189 pp. W320-W323.
- Cengiz M., Sentürk S., Cetin B. et al. Sonographic assessment of fatty liver: intraobserver and interobserver variability. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7 pp. 5453-5460.
- Osawa H., Mori Y. Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound*.1996; 24 pp. 25-29.
- Mancini M., Prinster A., Annuzzi G. et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism*. 2009; 58 pp. 1724-1730.
- Marshall RH, Eissa M., Bluth Ei et al. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199 pp. 997-1002.
- Stahlschmidt FL, Tafarel JR, Menini-Stahlschmidt CM, Baena CP. Hepatorenal index for grading liver steatosis with concomitant fibrosis. *PLoS One*. 2021 Feb 12;16(2):e0246837. doi: 10.1371/journal.pone.0246837. PMID: 33577616; PMCID: PMC7880490.
- Bozic D., Podrug K., Mikolasevic I. et al. *Ultrasound Methods for the Assessment of Liver Steatosis: A Critical Appraisal*. *Diagnostics (Basel)*. 2022; pp. 12.
- Labyed Y., Milkowski A. Novel Method for Ultrasound-Derived Fat Fraction Using an Integrated Phantom. *J Ultrasound Med*.2020; 39 pp. 2427-2438.
- Sasso M., Beaugrand M., De Ledinghen V. et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol*. 2010; 36 pp. 1825-1835.
- Seneviratne N., Fang C., Sidhu PS. Ultrasound-based hepatic fat quantification: current status and future directions. *Clin Radiol*. 2023; 78 pp. 187-200.
- Ferraioli G., Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*.2019; 25 pp. 6053-6062.
- Caussy C., Alqiraish MH, Nguyen P. et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology*. 2018; 67 pp. 1348-1359.
- De Lédinghen V., Vergniol J., Capdepon M. et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol*. 2014; 60 pp. 1026-1031.
- Tamaki N., Ajmera V., Loomba R. Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in naflid. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18 pp. 55-66.
- Kwon EY, Kim YR, Kang DM et al. Usefulness of US attenuation imaging for the detection and severity grading of hepatic steatosis in routine abdominal ultrasonography. *Clin Imaging*. 2021; 76 pp. 53-59.
- Jang JK, Kim SY, Yoo IW et al. Diagnostic performance of ultrasound attenuation imaging for assessing low-grade hepatic steatosis. *Eur Radiol*. 2022; 32 pp. 2070-2077.
- Bae JS, Lee DH, Lee JY et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *Eur Radiol*. 2019; 29 pp. 6499-6507.
- Jeon SK, Lee JM, Joo I. et al. Prospective Evaluation of Hepatic Steatosis Using Ultrasound Attenuation Imaging in Patients with Chronic Liver Disease with Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction as the Reference Standard. *Ultrasound Med Biol*.2019; 45 pp. 1407-1416.
- Bae JS, Lee DH, Suh KS et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference stand-

- ard: comparison of CT, MRI, and US-based techniques. Ultrasonography. 2022; 41 pp. 344-354.*
28. Sugimoto K., Abe M., Oshiro H. et al. *The most appropriate region-of-interest position for attenuation coefficient measurement in the evaluation of liver steatosis. J Med Ultrason (2001).2021; 48 pp. 615-621.*
 29. Ferraioli G., Maiocchi L., Savietto G. et al. *Performance of the Attenuation Imaging Technology in the Detection of Liver Steatosis. J Ultrasound Med.2021; 40 pp. 1325-1332.*
 30. Bae JS, Lee DH, Lee JTY et al. *Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. Eur Radiol. 2019; 29 pp. 6499-6507.*
 31. Bae JS, Lee DH, Suh KS et al. *Noninvasive assessment of hepatic steatosis using a pathologic reference stand-*
- ard: comparison of CT, MRI, and US-based techniques. Ultrasonography. 2022; 41 pp. 344-354.*
 32. Sugimoto K., Abe M., Oshiro H. et al. *The most appropriate region-of-interest position for attenuation coefficient measurement in the evaluation of liver steatosis. J Med Ultrason (2001). 2021; 48 pp. 615-621.*
 33. Koizumi Y., Hirooka M., Tamaki N. et al. *New diagnostic technique to evaluate hepatic steatosis using the attenuation coefficient on ultrasound B mode. PLoS One.2019;14 pp. e0221548.*

Autor corespondent:

Alexandru Grivenco, student, anul 5,
 IP USMF Nicolae Testemițanu
 tel.: +37368978650
 e-mail: guentes12@gmail.com

TERAPII ALTERNATIVE
ÎN PERIOADA DE SARCINĂ
ȘI DE LACTAȚIE A PACIENTELOR
CU PATOLOGIE GASTRO-INTESTINALĂ
ÎN PRACTICA PSIHIATRICĂ

Larisa BORONIN, Igor NASTAS

IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).11](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).11)

Rezumat

Introducere. Tratatamentul medicamentos în perioada de sarcină și lactație prezintă anumite riscuri în special la pacientele cu tulburări psihice și patologii somatice concomitente. **Scopul cercetării.** Studiul efectelor potențiale ale plantelor medicinale și suplimentelor nutritive biologice active în timpul sarcinii și alăptării la pacientele cu tulburări psihice și patologii gastro-intestinală. **Materiale și metode.** Studiul s-a axat pe analiza a 504 plante medicinale și suplimente nutritive biologice active, inclusiv denumiri alternative, dintre care 299 în gastroenterologie și 205 în psihiatrie. Prin selecție riguroasă, au fost identificate 40 de denumiri alternative de plante care ar putea fi utilizate în gastroenterologie și psihiatrie, precum și 33 de denumiri alternative de plante și suplimente nutritive biologice active care ar putea fi aplicate în psihiatrie. **Rezultate.** Dintre plantele analizate, doar damiana (*Turnera diffusa*) este descrisă ca fiind „fără efecte secundare constatate” în timpul sarcinii și alăptării. Conform altor surse, informațiile sunt contradictorii, sugerând că această plantă nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și alăptării din cauza riscurilor grave pe care le implică. Planta *Moringa oleifera* a fost identificată ca având multiple funcții protective pentru sănătatea mintală și în bolile gastro-intestinale, fiind descrisă ca relativ sigură în timpul sarcinii și alăptării, dar cu indicații specifice de utilizare. **Concluzii.** Prescrierea plantelor medicinale și a suplimentelor nutritive biologice active în timpul sarcinii și alăptării prezintă anumite riscuri. Informațiile contradictorii din sursele existente subliniază necesitatea unor cercetări suplimentare și a unei informări atente a pacientelor cu privire la raportul risc-beneficiu.

Cuvinte-cheie: plante medicinale, suplimente nutritive biologice active, sarcină, lactație, gastroenterologie, psihiatrie

Summary

Alternative therapy for pregnant and breastfeeding women with gastro-intestinal pathology in psychiatric practice

Introduction. Drug treatment during pregnancy and breastfeeding period presents certain risks, especially in patients with concomitant mental disorders and somatic pathologies. **The purpose** of the research was to study the potential effects of medicinal plants and biological supplements during pregnancy and lactation in psychiatric patients with gastro-intestinal pathology. **Materials and methods.** We analyzed 504 herbs and active biological nutritional supplements including their alternative names: 299 in gastroenterology and 205 in psychiatry. From these, 40 alternative names of plants could be used in gastroenterology and psychiatry and 33 alternative names of plants and active biological nutritional supplements that could be used in psychiatry were selected. **Results.** Only

one herb, damiana (*Turnera diffusa*), is described as having “no known side effects” during pregnancy and breastfeeding. According to other sources, this herb should not be used during pregnancy and breastfeeding due to the serious risks involved. Another plant *Moringa oleifera* is found to have multiple protective functions in mental health and gastro-intestinal diseases, being described as potentially safe during pregnancy and breastfeeding, but with specific indications. **Conclusions.** Prescribing herbs and active biological nutritional supplements during pregnancy and breastfeeding carries certain risks. The information is contradictory, requiring further research and informing patients about the risk-benefit ratio.

Keywords: medicinal plants, active biological nutritional supplements, pregnancy, lactation, gastroenterology, psychiatry

Резюме

Альтернативная терапия беременных и кормящих женщин с желудочно-кишечной патологией в психиатрической практике

Введение. Медикаментозное лечение в период беременности и грудного вскармливания представляет определенные риски, особенно у пациенток с сопутствующими психическими расстройствами и соматической патологией. **Целью исследования** явилось изучение потенциального действия лекарственных растений и биодобавок вовремя беременности и в период лактации у женщин с психическими расстройствами и патологией желудочно-кишечного тракта. **Материалы и методы.** Был проведен анализ 504 лекарственных трав и биологически активных добавок, включая их альтернативные названия: 299 в гастроэнтерологии и 205 в психиатрии. Из них были отобраны 40 альтернативных названий растений для возможного применения в гастроэнтерологии и психиатрии, а также 33 альтернативных названий растений и биологически активных добавок, которые могли бы быть использованы в психиатрии. **Результаты.** Только одно растение, дамиана (*Turnera diffusa*), описана как «не имеющая известных побочных эффектов» во время беременности и грудного вскармливания. Однако, согласно другим источникам, это лекарственное растение не рекомендуется использовать во время беременности и кормления грудью из-за связанных с ним серьезных рисков. Другое растение, *Moringa oleifera*, обладает множественными защитными функциями при психических заболеваниях и желудочно-кишечных заболеваниях и описывается как потенциально безопасное во время беременности и кормления грудью, но с определенными показаниями. **Выводы.** Назначение

лекарственных растений и пищевых добавок во время беременности и кормления сопряжено с определенными рисками. Противоречивая информация требует дополнительных исследований и информирования пациенток о соотношении рисков и пользы.

Ключевые слова: лекарственные растения, биологически активные добавки, беременность, лактация, гастроэнтерология, психиатрия

Introducere

Tratamentul medicamentos al maladiilor tractului gastro-intestinal implică riscuri suplimentare în perioada de sarcină și lactație. Leziunea hepatică idiosincrazică indusă de medicamente este asociată cu anumite riscuri farmacocinetice, inclusiv metaboliți activi, stresul oxidativ, acțiunea asupra activității mitocondriale și răspunsuri imune [1]. Aceste mecanisme pot fi declanșate de plante medicinale (PM), antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), medicamente psihotrope, inclusiv unele anticonvulsive precum carbamazepina, fenitoina, duloxetina etc. [2, 3]. Particularitățile individuale, variațiile genetice, factorii de mediu contribuie la apariția manifestărilor idiosincrazice, a diferențelor de receptivitate și tolerabilitate în procesul terapeutic [1]. În alegerea substanței terapeutice se va ține cont de acești parametri farmacocinetici, inclusiv biodisponibilitatea, modul de metabolizare, tipul de eliminare, legarea de proteinele plasmatiche, metabolizarea prin sistemul de citocromi P450 și posibilele interacțiuni cu alte medicamente. Acest mecanism se referă nu doar la medicamente, dar și la suplimente nutritive biologice active, plante medicinale, vitamine sau microelemente. Practica ne demonstrează că în perioada sarcinii sunt prescrise frecvent infuzii, decocturi din plante pentru simptome precum anxietatea, iritabilitatea, insomnia, greșurile matinale, sângerările, balonarea sau scăderea apetitului ca terapie alternativă [4]. În cazul afecțiunilor somatice ca simptome țintă servesc diverse efecte ale PM și suplimentelor nutritive biologice active (SBA): antispastice, antiemetice, antiinflamatoare, stimulatoare, antidiabetice, antioxidante, imunomodulatoare, hepatoprotectoare. Spre exemplu, plante precum valeriana, talpa-gâștei și bujorul sunt prescrise ca sedative înainte și în timpul nașterii, iar plantele precum sunătoarea, frunza de mentă, mușețelul, melisa, lavanda și ghimbirul sunt utilizate pentru proprietăților lor antianxioase, hipnotice și antidepresive. De asemenea, plantele precum urzica, frunzele de zmeură și de lucernă, împreună cu oligoelementele, sunt folosite în tratamentul diverselor afecțiuni.

Scopul cercetării a fost studierea riscurilor potențiale legate de utilizarea plantelor medicinale și a suplimentelor nutritive biologice active în

tratamentul tulburărilor mintale cu comorbiditate gastro-intestinală în perioada de sarcină și lactație.

Noutatea științifică a studiului constă în evidențierea efectelor și a riscurilor terapeutice legate de utilizarea necontrolabilă a plantelor medicinale și suplimentelor nutritive biologice active în perioada de sarcină și lactație fie ca monoterapie, fie ca terapie adjuvantă.

Materiale și metode

S-a efectuat o sinteză bibliografică a 504 PM și SBA care au inclus și denumirile alternative utilizate în aceste surse bibliografice: 299 cu relevanță în gastroenterologie și 205 în psihiatrie. Dintre acestea, au fost selectate 40 de denumiri, inclusiv cele alternative de PM și SBA care ar putea fi utilizate în tratarea tulburărilor gastro-intestinale și psihiatrice, precum și 33 de denumiri alternative de PM și SBA potențial utile în tratamentul tulburărilor mentale. Plantele medicinale și suplimentele nutritive biologice active au fost selectate din 50 de surse bibliografice care au inclus studii de meta-analiză, studii clinice, articole și rezumate de pe platforme de cercetare precum medscape.com, PubMed ș.a. Majoritatea surselor bibliografice (48) datează din perioada 2003-2023.

Rezultate și discuții

Ca urmare a analizei, din numărul total de 504 de denumiri, inclusiv denumiri alternative găsite pentru aceeași plantă medicinală sau SBA, au fost selectate 3 plante (cu 30 de denumiri alternative în diferite surse bibliografice) cu potențial de utilizare în psihiatrie, gastroenterologie și hepatologie în timpul sarcinii și lactației. Există puține medicamente pe bază de PM și SBA în practica clinică care pot fi utilizate la pacientele cu tulburări mintale și probleme gastro-intestinale comorbide în timpul sarcinii și alăptării, din cauza riscurilor potențiale. Din această listă, doar damiana (*Turnera diffusa*) este descrisă ca neavând efecte adverse cunoscute în timpul sarcinii și alăptării [5]. Cu toate acestea, alte surse contrazic aceste informații și sugerează că utilizarea acestei plante în timpul sarcinii și alăptării poate fi însoțită de riscuri grave, inclusiv risc de avort și alte efecte nedorite [6]. O altă plantă, *Moringa oleifera*, este menționată ca având efecte neuroprotective și gastro-intestinale, fiind considerată relativ sigură în timpul sarcinii și alăptării în anumite situații [7, 8].

Mai jos sunt selectate și descrise câteva dintre cele mai utilizate PM.

1. **Peppermint Oil** (uleiul de mentă). Mecanismul de acțiune al uleiului de mentă implică substanțe precum mentolul, flavonoidele și azulena, care au efecte antispastice, stimulante și de producere a bilei [9, 10]. Acesta este utilizat în cazuri de

colici, dispepsie, inflamații bucale sau faringiene, sindrom de colon iritabil, greață, vărsături, algi, cefalee [9-13, 15].

Ceaiul de mentă este cunoscut a fi unul dintre cele mai des folosite remedii pe bază de plante în timpul sarcinii, cu toate acestea consumul în cantități mari în primul trimestru de sarcină nu este recomandat [9]. Menta nu a fost găsită teratogenă la animale [11]. Conform FDA, menta este considerată sigură în cantități mici, dar nu este aprobată pentru uz medical și nu se cunoaște impactul său în cantități mari asupra fătului. Sursa recomandă utilizarea mentei numai atunci când „beneficiul dorit pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt” [12]. Atât în domeniul sănătății mintale, cât și în tratamentul patologiei gastro-intestinale, menta este folosită ca aromaterapie pentru vărsături și greață la începutul sarcinii. Este important de subliniat că PM și suplimentele biologice nu sunt supuse unor studii clinice, controlului FDA la fel ca medicamentele convenționale. Dacă o anumită plantă a fost studiată anterior într-un studiu clinic (SC), atunci remediile din plante și ceaiurile, care conțin această plantă, nu mai îndeplinesc criteriile de fiabilitate pentru utilizare la diferite categorii de pacienți, inclusiv la femeile însărcinate și care alăptează. De asemenea, este important de reținut că efectele medicamentelor și suplimentelor pe bază de plante depind de utilizarea diferitelor părți ale aceleiași plante, momentul colectării, metodele de preparare și de depozitare. În amestecurile sedative, hipnotice, anxiolitice, se folosesc adesea plante ale căror efecte sinergice nu ar fi de neglijat ca, de exemplu, în utilizarea combinată a unor plante precum *passiflora*, *hameiul*, *melissa*, *kava* sau *valeriana*. Astfel de combinații nu au fost încă studiate în cadrul SC, iar efectele prezumtive, indicațiile și contraindicațiile, siguranța lor în timpul sarcinii și lactației nu au fost încă testate. Efectul toxic al plantelor sau combinațiilor acestora este, de asemenea, posibil. De exemplu, dovezile și rapoartele privind hepatotoxicitatea și riscul de probleme hepatice grave în cazul utilizării de *kava* au motivat FDA și agențiile responsabile să educe pacienții cu privire la riscurile potențiale [13]. Totuși, sunt descrise și rezultate pozitive ale utilizării medicamentelor pe bază de plante și a suplimentelor biologice nutritive în timpul sarcinii. De exemplu, menta este recomandată cu prudență, atât în medicina generală, cât și în cazul pacientelor gravide. Safajou F. et al. (2020), care descriu rezultatele unui RCT la care au participat 90 de femei însărcinate, au constatat „o reducere semnificativă a severității grețurilor și vărsăturilor la 2-4 zile de aromaterapie prin inhalare cu lămâie și mentă” [14]. Unele plante pot fi confundate cu remedii pe bază de plante similare. VeARRIER D. et al.,

(2021) descriu un tip de mentă (*Mentha pulegium*, busuiocul cerbilor), care poate fi ușor confundată cu menta *Peppermint* [15]. *Mentha pulegium* este deosebit de periculoasă pentru femeile însărcinate, deoarece are proprietăți abortive și hepatotoxice, conține pulegona - hepatotoxină care provoacă necroză hepatocelulară centrilobulară și insuficiență poliorganică [15]. Utilizarea mentei în timpul sarcinii și alăptării ar trebui evitată.

2. Ginger (*Zingiber officinale*, ghimbirul). Mecanismul de acțiune al substanțelor incluse în ghimbir este asociat cu galanolactona, care este un antagonist 5HT3 și inhibă sinteza prostaglandinelor și eicosanoidelor [16]. Acesta este utilizat în terapia gastro-intestinală și pentru afecțiuni mentale, cum ar fi dispepsia, migrenele, cefaleele, greața matinală, răul de mișcare, greața și vărsăturile postoperatrii sau cauzate de chimioterapie, în reducerea sau întreruperea tratamentului cu inhibitori selectivi al recaptării serotoninei (ISRS). În gastrohepatologie și în domeniul sănătății mintale, ghimbirul este folosit ca antiemetic, inclusiv în timpul sarcinii, carminativ, stimulant și ca agent antiinflamator [16]. Ghimbirul este prescris în timpul sarcinii în doză de 250 mg de 4 ori pe zi (doză maximă de 6 g/zi). Cu toate acestea, momentul în care ghimbirul poate fi prescris în timpul sarcinii nu este clar și, de obicei, se evită prescrierea în primele 12 săptămâni de gestație - perioada de embriogeneză și organogeneză. Studiile pe modele animale au arătat că rădăcina de ghimbir conține zingerone, o substanță care poate avea un efect neuroprotector asupra neuronilor care conțin dopamină [17]. Cu toate acestea, un SCR cu ghimbir și 48 de femei în perioada de gestație a raportat reacții adverse [18, 19], cum ar fi creșterea frecvenței fătului mort la naștere, scăderea vârstei gestaționale și circumferinței capului la nou-născut, iar 7,8% au prezentat sângerări vaginale în trimestrul II și III de gestație [19]. Constatarea generală pentru copiii născuți în timpul realizării acestui studiu au fost variațiile în greutate, vârsta gestațională, scorul Apgar și frecvența anomaliilor congenitale în populație [18, 19]. Cu alte cuvinte, nu a fost depășită limita populațională generală. Autorii unui alt SC afirmă că „ghimbirul nu crește riscul de malformații majore peste nivelul inițial de 1-3%” în populație [5]. Surse bibliografice recente (2023) relatează că utilizarea ghimbirului în timpul sarcinii „nu este recomandată”, cu toate acestea, este „sigur atunci când este utilizat în doza terapeutică obișnuită” și nu există informații despre utilizarea acestuia în perioada de alăptare [16]. Ghimbirul, atunci când interacționează cu antiinflamatoarele nesteroidiene, anticoagulante și anumite plante ca lucerna, castanul de cal, *altamisa*, *ginkgo biloba*, crește riscul

de sângerare. Reacțiile adverse posibile la utilizarea ghimbirului includ aritmii cardiace, depresie a sistemului nervos central (SNC), diaree, reflux gastric și disconfort abdominal [16].

3. German Chamomile, Roman Chamomile (mușețelul german și mușețelul roman). Indicațiile în terapia gastro-intestinală și psihică sunt balonarea, boli inflamatorii și spasme ale tractului gastro-intestinal, normalizarea digestiei, tratamentul grețurilor matinale, insomnie, sedare, spasme menstruale [20]. Mecanismele de acțiune ale mușețelului sunt asociate cu următoarele componente: acidul tiglic (efect antispastic și antiinflamator); chamazulene (efect antispasmodic, antiinflamator, antialergic, antibacterian); apigenină (efect antiinflamator, comparabil cu efectul AINS); azulenă (efect antiinflamator); umbeliferon (efect fungicid) și bisabololi (efect antibacterian, antipiretic, antiinflamator, antispastic) [20]. De asemenea, mușețelul are un efect sedativ și anxiolitic asociat cu sistemul GABA prin apigenină, un ligand al receptorului de benzodiazepină [21].

Sunt cunoscute peste 120 de componente care fac parte din mușețel, majoritatea fiind SBA [22]. Într-o sursă bibliografică din 2023, se concluzionează că mușețelul (*Chamaemelum nobile*) „probabil că nu este sigur ... ca medicament în timpul sarcinii, provocând avort spontan”, fiind recomandată evitarea folosirii lui în timpul sarcinii. În ceea ce privește utilizarea acestuia în timpul alăptării, nu există nicio informație [23]. Folosirea mușețelului în cel de-al III-lea trimestru de gestație este asociat cu o rată mai mare de naștere prematură și greutate mică a fătului la naștere [24, 25]. Mușețelul este o plantă cu riscuri mari de reacții adverse, „interacțiuni potențial severe cu medicamentele prescrise” [18, 25]. Bibliografia descrie posibile riscuri de hemoragii în cazul în care mușețelul (conține cumarină) interacționează cu alte medicamente: AINS, aspirina, precum și alte PM care au activitate antiplachetară (ginkgo biloba, usturoi, ghimbir, ginseng) [18]. Remediile pe bază de plante (valeriană, kava, mușețel), atunci când sunt luate cu analgezice opiacee, cresc depresia SNC [18]. De asemenea, interacțiunile mușețelului cu diazepamul, propranololul, diclofenacul și clorpromazina pot duce la o sedare potențial severă [18, 25]. Efectele sumare ale benzodiazepinelor când interacționează cu mușețelul pot crește riscul de depresie a SNC, tulburări psihomotorii [18, 25]. Interacțiunea mușețelului cu propranololul inhibă citocromii CYP1A2 și CYP2D6, ceea ce poate duce la creșterea nivelului de propranolol metabolizat de această enzimă. Inhibarea CYP2D6 de către mușețel duce la creșterea nivelului de clopromazină [18, 25]. Sarecka-Hujar B. et al. (2022) sugerează că mușețelul are o activitate estrogenică prin inhibarea

citocromilor CYP 1A1, 1A2 și 3A4 cu SBA (apigenină, luteolină, quercetină, acid cafeic) [11]. În doze mari, mușețelul poate stimula contracțiile uterine, reprezentând riscuri de avort spontan, naștere prematură și insuficiență cardiacă fetală [26].

4. Lemon Balm (*Melissa officinalis*), cunoscută și sub numele de roiniță, acționează prin încetinirea defalcării GABA, inhibarea MAO și printr-un efect antiviral, asociat cu tanine și polifenoli prezenți în plantă [27, 28]. Efectele balsamului de roiniță sunt de sedare, antidepresive, antianxioase, antifobice, hipnotice, antispastice, antibacteriene, antivirale, corectoare de comportament, antioxidante și neuroprotectoare [27, 29]. În gastroenterologie, hepatologie și psihiatrie, roinița este indicată pentru combaterea balonării, având un efect antispastic, pentru stimularea apetitului și a digestiei, precum și pentru ameliorarea insomniei [28]. Balsamul este aprobat de FDA ca unul „sigur” în calitate de aromă alimentară [29]. Roinița poate stimula lactația, dar informațiile privind siguranța și eficacitatea acestei acțiuni sunt insuficiente [29]. Există surse care admit utilizarea balsamului de roiniță în timpul sarcinii și alăptării, atunci când „beneficiul dorit pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt sau sugar” [30]. În schimb, alte surse nu recomandă folosirea balsamului în timpul sarcinii și alăptării [28]. Un studiu realizat pe 49 de pacienți vârstnici, dintre care 39 sufereau de demență, a constatat reducerea agitației la cei fără demență după administrarea uleiului de roiniță timp de două săptămâni [31].

5. Guarana (*Paullinia cupana*, guarana) este o PM indicată pentru probleme gastro-intestinale și tulburări psihice, inclusiv pentru slăbire, având efecte astringente, de prevenire a malariei și dizenteriei, îmbunătățire a performanței atletice, reducere a oboselii psihice și fizice, tratare a sindromului de oboseală cronică și acționând ca stimulent [33]. Conform unor studii, o doză de 75 mg/zi sub forma de praf încapsulat poate îmbunătăți performanțele cognitive [32]. Totuși, guarana este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării din cauza riscurilor documentate, precum malformații congenitale, naștere prematură și greutate mică la naștere. Se recomandă evitarea utilizării guaranei în timpul sarcinii și alăptării [33].

6. Lemongrass (*Cymbopogon citratus*, *Cymbopogon flexuosus*) este o PM cu multiple indicații, inclusiv pentru crampe gastro-intestinale, dureri abdominale, convulsii, nevralgii, vărsături și epuizare [34]. Cu toate acestea, nu se recomandă utilizarea acesteia în timpul sarcinii și alăptării [34].

7. Milk thistle (*Silybum marianum*, ciulinul de lapte) este o PM indicată în cazuri de boli hepatice alcoolice, ciroză hepatică, hepatită cronică, hepatotoxicitate, icter, afecțiuni ale vezicii biliare, diabet și

dispepsie, acționând și ca stimulent al apetitului [35]. Mecanismul de acțiune este asociat cu componentele sale active: silimarina și silibinina, care au efect antioxidant, protejează membranele hepatocitelor, favorizează regenerarea parenchimului hepatic și cresc nivelul de glutatation [35]. Cu toate acestea, utilizarea ciulinului de lapte nu este recomandată în timpul sarcinii și alăptării [35].

8. **Salvia miltiorrhiza** este o PM indicată în cazuri de crampe abdominale, hepatită (cronică) și insomnie [36]. Are acțiune antispastică și antitrombotică, crește rata fluxului sanguin coronarian [36]. Interacționează cu anticoagulantele și AINS-urile, având potențialul de a intensifica efectul anticoagulant. Utilizată împreună cu alte plante precum lucerna, ginseng-ul, gheara diavolului (*Harpagophytum procumbens*), feniculul, spilcuța, usturoiul, ghimbirul, ginkgo biloba, castanul de cal sau pau d'arco, poate amplifica efectul anticoagulant [36]. *Salvia miltiorrhiza* nu se recomandă în timpul sarcinii și alăptării [36].

9. **Moringa oleifera** conține quercetină, apigenină, kaempferol, izorhamnetina care aparțin flavonoidelor. Acești compuși conferă plantei multiple proprietăți benefice, având efect anticancerigen, antidiabetic, antioxidant, imunomodulator, hepatoprotector, antiinflamator, antiaterogen, neuroprotector, anticonvulsivant și antimutagenic. *Moringa oleifera* influențează sinteza hormonală și are capacitatea de a crește producția de lapte matern prin sinteza de fitosterol și estrogen [37, 38]. Quercetina este un hepatoprotector eficient, previne degradarea oxidativă, elimină radicalii liberi, suprimă expresia receptorilor de lipoproteine cu densitate joasă și îmbunătățește absorbția lor de către celulele hepatice [39]. Flavonoidele prezente în această plantă (apigenina, quercetina și kaempferolul), protejează ADN-ul de deteriorarea cauzată de peroxidul de hidrogen [38]. PM este utilă în domeniul sănătății gastro-intestinale și mintale datorită mecanismului său de acțiune prin reducerea stresului oxidativ al SNC și efectele sale asupra căilor de neurotransmisie noradrenergică și serotoninergică [37, 38, 40, 41]. SBA ale plantei au efecte antioxidante, antimutagene și antivirale, sunt capabile să inhibe proteaza principală a SARS-CoV-2 [38]. Ika Rahayu et al. (2022) afirmă că SBA gentiabină, quercetină, quercetin 3-O-glucozidă, kaempferol 3-o-neohesperidoside și undulatoside A, prezente în PM, „sunt potențiali candidați pentru tratamentul COVID-19” [38]. *Moringa oleifera* este recunoscută în multiple surse pentru activitatea sa regenerativă și hepatoprotectoare [1, 42, 43]. Într-un studiu realizat pe animale, s-a constatat îmbunătățirea fibrozei și scăderea activității mieloperoxidazei, reducerea leziunilor hepatice și atenuarea

efectului hepatotoxicității chimice/farmacologice la șobolani [42]. Rokia Hassan et al. (2023), într-un studiu pe animale a confirmat efectul protector în steatoza hepatică, îmbunătățirea scorurilor de fibroză prin scăderea nivelurilor de TNF- α și TGF- β [43]. Literatura de specialitate notează că *Moringa oleifera* este o sursă naturală de triptofan (Trp), care îndeplinește funcții de protecție a tractului gastro-intestinal, cu un efect antiulcer, favorizează creșterea celulelor enterocromafine și nivelul de serotonină (5-HT) „prin activarea receptorilor serotoninei în țesuturile stomacului” [44]. În contextul sănătății mintale, moringa poate fi folosită ca anxiolitic, antidepresiv și hipnotic, având în vedere produsele rezultate din metabolismul triptofanului - serotoninina și melatonina. Numeroase surse descriu în mod optimist această PM ca fiind sigură și benefică în timpul sarcinii și alăptării. *Moringa oleifera* poate preveni efectele adverse ale sarcinii, contribuind la reducerea deteriorării ADN-ului matern și la creșterea nivelului de hemoglobină la femeile anemice [37, 38]. Potrivit noilor publicații, PM are un efect antimutagenic, protejează ADN-ul, menține integritatea genomurilor [37, 38]. Efectul neuroprotector a fost studiat pe un model de animale, folosind tinctura de plante (200 mg/kg/zi) în asociere cu ISRS - fluoxetină (10 mg/kg/zi). S-a constatat că această tinctură are un efect antidepresiv implicând căile neurotransmițătorilor norepinefrinei și serotoninei [41]. Combinația unui extract din frunzele plantei cu fluoxetină sau alți ISRS a demonstrat posibilitatea unei „terapii alternative în tratamentul anxietății sau depresiei” [40, 41]. Potrivit surselor, *Moringa oleifera* conține 19 aminoacizi, 17 acizi grași, 11 micro și macroelemente și 10 vitamine [45]. O sursă din anul 2022 confirmă utilizarea acestei plante la femeile în perioada postpartum [7]. Autoarea afirmă că: „60 mg de moringa pe zi a crescut nivelul hemoglobinei la femei în perioada postpartum” [7]. Nur R., Indah P Kiay Demak, Elly B. Yane (2022) recomandă suplimentarea cu fier „împreună cu capsule din frunze de moringa pentru a crește hemoglobina” și „ca o încercare de a reduce întârzierea creșterii” fătului și nou-născutului [46]. Hasan Basri et al. (2021) recomandă utilizarea acestei plante în timpul sarcinii în cazul malnutriției comorbide, care „previne întârzierea creșterii fetale” [8]. Muhammad Syafruddin Nurdin et al. (2018) afirmă că utilizarea pe termen lung a extractului de *Moringa oleifera* împreună cu suplimente de fier și acid folic „reduce potențial stresul oxidativ la femeile însărcinate” [37].

10. **Alfalfa** (*Medicago sativa*, cunoscută și sub numele de lucernă, este o plantă bogată în compuși precum: saponine, izoflavonoide, substanțe estrogenice, fitoestrogeni, vitaminele „K”, „A”, „C”, „E”, aminoacidul L-canavanin, minerale, inclusiv Ca, K,

P, Fe, Mn [47, 48]. Mecanismul său de acțiune este asociat cu o scădere a absorbției colesterolului și manganului și are un efect hipoglicemic [48]. Deși lucerna este „recunoscută ca fiind sigură” ca aliment de către FDA, datorită conținutului său de vitamina „K”, se recomandă precauție la pacienții care iau anticoagulante sau AINS [48]. Când este administrată cu clorpromazină, crește toxicitatea și fotosensibilitatea acesteia datorită sinergiei farmacodinamice; reduce nivelul de vitamina „E” și fier prin inhibarea absorbției în tractul gastro-intestinal [49]. În doze mari, are un efect asemănător estrogenului; folosită împreună cu contraceptivele poate reduce eficacitatea acestora; scade nivelul glicemiei, iar în combinație cu medicamentele antidiabetice poate duce la hipoglicemie [49]. Utilizarea acestei plante în timpul sarcinii și alăptării nu este încă clar descrisă [48].

11. **Damiana** (*Turnera diffusa*) are proprietăți stimulative, antidepresive, timoleptice, efecte similare cu testosteronul, euforice, neuro-restauratoare și citotoxice. Planta conține 35 de substanțe, inclusiv flavonoide, terpenoide, zaharide, fenoli, cianogeni, luteolina, sprintin, laricitina, precum și doi compuși activi ca arbutina și apigenina [5, 47]. Damiana este folosită în ceai, lichior, aromaterapie, chiar și în fumat [6]. În domeniul sănătății mintale și gastroenterologiei, aceasta este indicată pentru dispepsie, tulburări gastro-intestinale, constipație, dispepsie nervoasă, cefalee, enurezis, depresie, creșterea performanțelor mentale și fizice. În cazul pacienților cu probleme psihice, este utilizat ca un sedativ ușor, agent antidepresiv și antianxios [5]. Totuși, unele substanțe din compoziția sa pot crea dependență [6]. În doze mari (de exemplu, 200 g), poate provoca convulsii, halucinații, insomnie, cefalee, simptome asemănătoare cu rabia sau intoxicația cu stricnină [6]. Damiana reduce acțiunea insulinei și a medicamentelor antidiabetice din cauza antagonismului farmacologic, scăzând nivelul glicemiei [5]. Opiniile cu privire la utilizarea aceste plante în timpul sarcinii și alăptării sunt variate, unele surse considerând că nu există efecte nocive cunoscute [5], în timp ce altele afirmă că damiana este un emenagog - stimulează fluxul sanguin în pelvis și uter, ar putea avea efect avortiv și este contraindicată în timpul sarcinii [6].

Cu toate că există o varietate de remedii pe bază de plante și suplimente nutritive, doar cinci remedii pe bază de plante sunt aprobate de către American Pregnancy Association pentru utilizare în timpul sarcinii: Peppermint Leaf (*menthae*, menta), Lemon Balm (*Melisa officinalis*, melisa), German Chamomile (German *matricaria* recruta, mușetel german), Nettle (*Urtica dioica*, urzica), Alfalfa (*Medicago sativa*, lucerna) [4, 50].

Concluzii:

1. Majoritatea suplimentelor alimentare și plantelor medicinale conțin o gamă largă de vitamine, microelemente, aminoacizi și substanțe biologice active care pot influența activ metabolismul. Deși aceste substanțe pot aduce potențiale beneficii, este important să se recunoască faptul că pot exista efecte secundare imediate sau întârziate.

2. Utilizarea plantelor medicinale și a suplimentelor alimentare biologice în timpul sarcinii și alăptării poate avea consecințe grave asupra dezvoltării fătului și nou-născutului. Aceste efecte sunt imprevizibile, mai ales atunci când aceste substanțe sunt administrate în combinație cu medicamente, din cauza posibilelor efecte metabolice.

3. Informarea și monitorizarea atentă a pacienților în timpul sarcinii și alăptării sunt esențiale pentru a evita potențialele riscuri asociate cu utilizarea plantelor medicinale și a suplimentelor nutritive biologice active.

Lista abrevierilor utilizate

- AINS - antiinflamatoare nesteroidiene
- CYP - sistemul de citocromi P450
- FDA - food and drug administration
- GABA-acidul gamma-aminobutiric
- GIT - tractul gastro-intestinal
- PM - plante medicinale
- LDL - lipoproteine cu densitate joasă
- MAO - monoaminoxidaza
- ISRS - inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei
- 5HT3 - receptorii 5-hidroxitriptaminici tip 3
- Trp - triptofan
- SBA - suplimente nutritive biologice active
- SC - studiu clinic
- SCR - studiu clinic randomizat
- SNC - sistemul nervos central

Declarație de conflict de interese. Fără conflicte de interese.

Bibliografie

1. Stephens C., Andrade R. J., Lucena M. I. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014, vol. 14, no. 1, pp. 286-292.
2. Alempijevic T., Zec S., Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World J Hepatol*. 2017, vol. 9, no 10, pp. 491-502. doi: 10.4254/wjh.v9.i10.491.
3. Vuppalanchi R., Hayashi P. H., Chalasani N., Fontana R. J., Bonkovsky H., Saxena R., Kleiner D., Hoofnagle J.

- H. Duloxetine hepatotoxicity: a case-series from the drug-induced liver injury network. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010, vol. 32, no. 9, pp. 1174-1183.
4. American Pregnancy Association. *Herbal tea and pregnancy* [online]. Irving, Texas, U.S, ©2023- [citat 16 mai 2023]. Disponibil pe: <https://americanpregnancy.org/healthy-pregnancy/is-it-safe/herbal-tea/>.
 5. Mills E., Duguo J.-J., Perri D., Koren G. *Herbal medicines in pregnancy and lactation an evidence-based approach*. London: Taylor & Francis, 2006. 354 p.
 6. Handoo S., Freeman J. Damiana leaf benefits, how much to consume, and risks. *StyleCraze* [online]. Hyderabad: StyleCraze, 2023 [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://www.stylecraze.com/articles/damiana-leaf/>.
 7. Fitri Yu. Moringa increases the hemoglobin in postpartum women. *Midwifery Science.* 2022, vol. 10, no. 2, pp. 1136-1140.
 8. Basri H., Hadju V., Zulkifli A., Syam A., Indriasari R. Effect of Moringa oleifer supplementation during pregnancy on the prevention of stunted growth in children between the ages of 36 to 42 months. *J Public Health Res.* 2021, vol. 10, no. 2, p. 2207. doi: 10.4081/jphr.2021.2207.
 9. Medscape. *Peppermint Oil (Herb/Suppl)* [online]. New York: WebMD, 2023 [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://reference.medscape.com/drug/aetheroleum-balm-mint-peppermint-oil-344524#10>.
 10. Healthdirect Australia. Herbal teas during pregnancy and breastfeeding. *Pregnancy, Birth and Baby* [online]. Canberra, 2023. [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://www.pregnancybirthbaby.org.au/herbal-teas-during-pregnancy-and-breastfeeding>.
 11. Sarecka-Hujar B., Szulc-Musioł B. Herbal medicines - Are they effective and safe during pregnancy? *Pharmaceutics.* 2022, vol. 14, no. 1, p. 171. doi: 10.3390/pharmaceutics14010171.
 12. Vidal. *Peppermint Oil* [online]. Moscow: Vidal, 2023 [citat 14 Martie 2023]. Disponibil pe: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/811#contra>.
 13. Zhdanova I.V. Expert Column - What every PCP should know: over-the-counter insomnia treatments. *Medscape* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://www.medscape.org/viewarticle/495339>.
 14. Safajou F., Soltani N., Taghizadeh M. et al. The Effect of Combined Inhalation Aromatherapy with Lemon and Peppermint on Nausea and Vomiting of Pregnancy: A Double-Blind.; Randomized Clinical Trial. *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* 2020 Sep 1;25(5):401-406. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR_11_19. eCollection 2020 Sep-Oct.
 15. VEARRIER, D., MILLER, M. A., HIRSHON, J. M. Herb poisoning. *Medscape* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://emedicine.medscape.com/article/817427-overview#a5>.
 16. Medscape. *Ginger (Herb/Suppl)* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://reference.medscape.com/drug/african-ginger-black-ginger-344468#10>.
 17. Parkinson's Foundation. *Over the counter & complementary therapies* [online]. New York, ©2023- [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://www.parkinson.org/living-with-parkinsons/treatment/over-the-counter-complementary-therapies>.
 18. Muñoz Balbontín Y., Stewart D., Shetty A., Fitton C. A., Mclay J. S. Herbal medicinal product use during pregnancy and the postnatal period. A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2019, vol. 133, no. 5, pp. 920-932. doi: 10.1097/AOG.0000000000003217.
 19. Willetts K. E., Ekangaki A., Eden J. A. Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003, vol. 43, no. 2, pp. 139-44. doi: 10.1046/j.0004-8666.2003.00039.x.
 20. Medscape. *Chamomile (Herb/Suppl)* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: reference.medscape.com/drug/chamomilla-recutita-german-chamomile-chamomile-344499#2.
 21. Camfield D., Mcintyre E., Sarris J., eds. *Evidence-based herbal and nutritional treatments for anxiety in psychiatric disorders*. Cham: Springer, 2017. ISBN 978-3-319-42305-0.
 22. Chow G., Johns T., Miller S. C. Dietary Echinacea purpurea during murine pregnancy: Effect on maternal hemopoiesis and fetal growth. *Biol Neonate.* 2006, vol. 89, no. 2, pp. 133-138. doi: 10.1159/000088795.
 23. MedlinePlus. *Roman Chamomile* [online]. Bethesda: NLM, 2023- [citat 1 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/752.html#Effectiveness>.
 24. Trabace L., Tucci P., Ciuffreda L., Matteo M., Fortunato F., Campolongo P. et al. "Natural" relief of pregnancy-related symptoms and neonatal outcomes: above all do no harm. *J Ethnopharmacol.* 2015, vol. 174, pp. 396-402.
 25. Mclay J. S., Izzati N., Pallivalapila A. R., Shetty A., Pande B., Rore C., Al Hail M., Stewart D. Pregnancy, prescription medicines and the potential risk of herb-drug interactions: a cross-sectional survey. *BMC Complement Altern Med.* 2017, vol. 17, no. 1, p. 543. doi: 10.1186/s12906-017-2052-1.
 26. Beremennost' i lekarstva: kakiye lekarstva i travy mogut vyzvat' vykidysh [Pregnancy and medications: what drugs and herbs can cause miscarriage]. *Ukrainskii meditsinskii portal* [online]. Kiev, 2023- [citat 14 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://med-ukraine.info/news/2019/beremennost-i-lekarstva-kakie-preparaty-i-travy-mogut-vyzvat-vykidysh-545>.
 27. Araj-Khodaei M., Noorbala A., Yarani R., Emadi F., Emaratkar E., Faghihzadeh S., Parsian Z., Aljaniha F., Kamalinejad M., Naseri M. A double-blind, randomized pilot study for comparison of Melissa officinalis L. and Lavandula angustifolia Mill. with Fluoxetine for the treatment of depression. *BMC Complement Med Ther.* 2020, vol. 20, no. 1, p. 207. doi: 10.1186/s12906-020-03003-5.
 28. Medscape. *Lemon Balm (Herb/Suppl)* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 16 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://reference.medscape.com/drug/balm-bee-balm-lemon-balm-344501#10>.

29. Miraj S., Rafieian-Kopaei J., Kiani S. *Melissa officinalis* L: a review study with an antioxidant prospective. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017, vol. 22, no. 3, pp. 385-394. doi: 10.1177/2156587216663433.
30. Vidal. *Melissae officinalis herba* [online]. Moscow: Vidal, 2023 [citat 14 Martie 2023]. Disponibil pe: <https://www.vidal.ru/drugs/melissae-officinalis-herba#contra>.
31. Watson K., Hatcher D., Good A. A randomised controlled trial of Lavender (*Lavandula Angustifolia*) and Lemon Balm (*Melissa Officinalis*) essential oils for the treatment of agitated behaviour in older people with and without dementia. *Complement Ther Med*. 2019 Feb; 42:366-373. doi: 10.1016/j.ctim.2018.12.016. Epub 2018 Dec 21.
32. Elizabeth A.F.S. Torres, Marcela De Souza Figueira, Maiara Jurema Soares. et al. Effects of the consumption of guarana on human health: A narrative review. *Compr Rev Food Sci Saf*. 2022;21:272-295 Disponibil pe: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1541-4337.12862>.
33. Drugs.com. *Guarana* [online]. Dallas: Wolters Kluwer Health, ©2023 [citat 16 Iunie 2023]. Disponibil pe: <https://www.drugs.com/npc/guarana.html>.
34. Medscape. *Lemongrass (Herb/Suppl)* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 15 Iunie 2023]. Disponibil pe: <https://reference.medscape.com/drug/british-indian-lemongrass-citronella-lemongrass-344588#6>.
35. Medscape. *Milk Thistle (Herb/Suppl)* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 15 Iunie 2023]. Disponibil pe: <https://reference.medscape.com/drug/carduus-marianum-holy-thistle-milk-thistle-344521#2>.
36. Medscape. *Danshen (Herb/Suppl)* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 15 Iunie 2023]. Disponibil pe: <https://reference.medscape.com/drug/ch-ih-shen-huang-ken-danshen-344594#6>.
37. Syafruddin Nuridin M., Arundhana Thahir A. I., Hadju V. Supplementations on pregnant women and the potential of *Moringa oleifera* supplement to prevent adverse pregnancy outcome. *Int J Sci Healthcare Res*. 2018, vol. 3, no. 1, pp.71-75.
38. Rahayu I., Timotius K. H. Phytochemical analysis, antimutagenic and antiviral activity of *Moringa oleifera* L. leaf infusion: in vitro and in silico studies. *Molecules*. 2022, vol. 27, no. 13, p. 4017. doi: 10.3390/molecules27134017.
39. Younis N., Khan M. I., Zahoor T., Faisal N. M. Phytochemical and antioxidant screening of *Moringa oleifera* for its utilization in the management of hepatic injury. *Front Nutr*. 2022, vol. 9. doi: 10.3389/fnut.2022.1078896.
40. Sonewane K., Chouhan S. S., Rajan M., Chauhan N. S., Rout O. P., Kumar A., Baghel G. S., Gupta P. K. Pharmacological, ethnomedicinal, and evidence-based comparative review of *Moringa oleifera* Lam. (Shigru) and its potential role in the management of malnutrition in Tribal Regions of India, especially Chhattisgarh. *World J Trad Chinese Med*. 2022, vol. 8, no. 3, pp. 314-338.
41. Kaur G., Invally M., Sanzagiri R., Buttar H. S. Evaluation of the antidepressant activity of *Moringa oleifera* alone and in combination with fluoxetine. *J Ayurveda Integr Med*. 2015, vol. 6, no. 4, pp. 273-279. doi: 10.4103/0975-9476.172384.
42. O'Grady J. G., Schalm S. W., Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993, vol. 342, pp. 273-275.
43. Hassan R., El-Shafei A. A., Youakim M. F. *Moringa Oleifera* versus Simvastatin on liver steatosis in an adult male rat model of high fat diet: histological and immunohistochemical study. *Egyptian J Histol*. 2023, vol. 46, no. 1, pp. 163-177. doi: 10.21608/EJH.2021.92918.1550.
44. Debnath S., Guha D. Role of *Moringa oleifera* on enterochromaffin cell count and serotonin content of experimental ulcer model. *Indian J Exp Biol*. 2007, vol. 45, no. 8, pp. 726-731.
45. Pradeep S., Man Mohan S. *Moringa Oleifera* Lam.: a valuable medical plant, boon of nature. *Int J Ayur Pharma Res*. 2022, vol. 10, no. 4, pp. 99-107.
46. Nur R., Demak I. P. K., Yane E. B. The effect of moringa leaf extract in increasing Hb levels of pregnant women during COVID-19 pandemic in Parigi Regency, Central Sulawesi, Indonesia. *Int J Health Sci*. 2022, vol. 6(S1), pp. 6019-6028. doi: 10.53730/ijhs.v6nS1.6230.
47. Avelino-Flores M. del C., Cruz-López M. del C., Jiménez-Montejo F. E., Reyes-Leyva J. Cytotoxic activity of the methanolic extract of *Turnera diffusa* Willd on breast cancer cells. *J Med Food*. 2015, vol. 18, no. 3, pp. 299-305. doi: 10.1089/jmf.2013.0055.
48. Medscape. *Alfalfa (Herb/Suppl)* [online]. New York: WebMD, ©2023 [citat 15 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://reference.medscape.com/drug/medicago-sativa-alfalfa-344481#10>.
49. MedlinePlus. *Alfalfa* [online]. Bethesda: NLM, 2023- [citat 12 iunie 2023]. Disponibil pe: <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/19.html>.
50. Drugs and Lactation Database (LactMed®). *Alfalfa* [online]. Bethesda: National Institute of Child Health and Human Development, ©2006- [citat 16 mai 2023]. Disponibil pe: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501830/>.

Autor corespondent:

Larisa Boronin, conferențiar universitar,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: 067264575
e-mail: larisa.boronin@usmf.md

COVID-19 – UN TRIGGER POTENȚIAL AL COLITEI ULCERATIVE

Cristina TICOT¹, Francesca ȚARGUȘ¹,
Dumitrița ȘOVA¹, Alina JUCOV¹

¹IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).12](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).12)

Rezumat

Introducere. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 este o patologie globală. Studiile internaționale recente au raportat implicarea mai multor organe, inclusiv a sistemului gastrointestinal. Ratele de incidență a bolilor inflamatorii intestinale (BII), cum ar fi boala Crohn și colita ulcerativă (CU), au fost cu 14,6% și, respectiv, 10% mai mari în timpul pandemiei față de ratele din perioada pre-COVID-19. În plus, numeroși cercetători au constatat că infecția COVID-19 poate crește riscul de a dezvolta noi boli autoimune. **Materiale și metode.** În studiu au fost incluse publicații științifice, selectate prin cuvintele-cheie în baza de date PubMed, Google Schuler, Hinari. **Rezultate.** Receptorul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE2) are o expresie marcată în ileonul terminal și colon. Receptorul de suprafață ACE2 interacționează direct cu glicoproteina spike (proteina S), fapt care permite pătrunderea virusului în celule și producerea de noi virioni și inițierea unui proces inflamator avansat. SARS-CoV-2 poate duce la modificarea microbiotei intestinale și la creșterea riscului de inflamație intestinală. COVID-19 în forma sa moderat-severă se caracterizează printr-o furtună de citokine cu expresia neutrofilelor, limfocitelor, macrofagelor și mediatorilor imuni, inclusiv factor de necroză tumorală (TNF), mediatorul inflamator principal în cazul BII. **Concluzii.** Cercetările recente au furnizat dovezi despre capacitatea infecțiilor de a precipita bolile autoimune. În acest caz, patogenul nu este neapărat izolat de către celulele gastro-intestinale, iar răspunsul inflamator amplificat după infecție poate duce la eliminarea agentului infecțios. Cu toate acestea, în cazul persoanelor sensibile genetic la BII, reacția imună inițială poate căpăta caracter cronic și precipita dezvoltarea maladiei.

Cuvinte-cheie: colită ulcerativă, COVID-19, SARS-CoV-2

Summary

COVID-19 as a potential trigger for ulcerative colitis

Introduction: SARS-CoV-2 infection is a global pathology. Recent international studies have reported involvement of various organs, including the gastrointestinal system. It was shown that incidence rates of inflammatory bowel diseases (IBD) such as Crohn's disease and ulcerative colitis (UC) were 14.6% and 10% higher during the pandemic respectively than rates during the pre-COVID-19 period. Also, COVID-19 has been found to increase the risk of developing new autoimmune diseases. **Materials and methods:** The study included scientific publications, selected by keywords in the database PubMed, Google Scholar, and Hinari. **Results:** The angiotensin-converting enzyme receptor (ACE2) is highly expressed in the terminal ileum and colon. The surface receptor ACE2 interacts directly with the spike glycoprotein (protein S), which allows the virus

to enter cells and reproduce new virions, followed by its replication and the initiation of an advanced inflammatory process. SARS-CoV-2 can result in alteration of gut microbiota and increased risk of intestinal inflammation. COVID-19 moderately severe form is characterized by a cytokine storm in which there are extensive neutrophils, lymphocytes, macrophages and immune mediators, including tumor necrosis factor (TNF), the major inflammatory mediator in IBD and in almost all acute inflammatory reactions. **Conclusions:** The latest research has provided evidence about the ability of infections to precipitate autoimmune diseases. In this case, the causative organism is not necessarily isolated from gastrointestinal cells, and the enhanced inflammatory response after infection can eliminate the infectious agent. However, in people genetically sensitive to IBD, the initial immune reaction can turn into a chronic response, leading to disease.

Keywords: ulcerative colitis, COVID-19, SARS-CoV-2

Резюме

COVID-19 – возможная причина возникновения язвенного колита

Введение. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 является глобальной патологией. Недавние международные исследования сообщили о вовлечении нескольких органов, включая желудочно-кишечный тракт. Было продемонстрировано, что показатели заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), такими как болезнь Крона и язвенный колит (ЯК), были на 14,6% и 10% выше во время пандемии, чем в период до COVID-19. Также было обнаружено, что COVID-19 увеличивает риск развития новых аутоиммунных заболеваний. **Материалы и методы.** В исследование были включены научные публикации, отобранные по ключевым словам в базах данных PubMed, Google Scholar, Hinari. **Результаты:** Рецептор ангиотензин-превращающего фермента (ACE2) высоко экспрессируется в терминальной части подвздошной и толстой кишки. Поверхностный рецептор ACE2 напрямую взаимодействует со спайк гликопротеином (белком S), что позволяет вирусу проникать в клетки и воспроизводить новые вирионы с последующей его репликацией и инициацией запущенного воспалительного процесса. SARS-CoV-2 может вызывать изменение микробиоты кишечника и повышает риск воспаления кишечника. Умеренно тяжелая форма COVID-19 характеризуется цитокиновым штормом, в котором присутствуют обширные нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и иммунные медиаторы, включая фактор некроза опухоли

(ФНО), основной медиатор воспаления при ВЗК и почти во всех острых воспалительных реакциях. **Выводы.** Во многих отчетах приводятся данные о способности инфекций вызывать аутоиммунные заболевания. В этом случае возбудитель не обязательно изолируется от клеток желудочно-кишечного тракта, а усиленная воспалительная реакция после заражения может устранить инфекционный агент. Однако у людей, генетически чувствительных к ВЗК, первоначальная иммунная реакция может превратиться в хроническую реакцию, приводящую к заболеванию.

Ключевые слова: язвенный колит, COVID-19, SARS-CoV-2

Introducere

COVID-19 este o boală cauzată de un virus numit SARS-CoV-2. Poate fi foarte contagioasă și se răspândește rapid. Simptomele cel mai des asociate cu COVID-19 sunt cele respiratorii care pot fi similare cu cele ale răcelii, gripei sau pneumoniei. COVID-19 nu se limitează doar la sistemul respirator, ci poate afecta mai multe organe [1].

SARS-CoV-2 se transmite, în principiu, pe cale directă (picătură, de la persoană la persoană) și se presupune că se răspândește și prin contact indirect (obiecte contaminate, transmitere aeriană) [2]. Într-un studiu realizat de Xiao și colab., SARS-CoV-2 ARN a fost depistat în scaunul la 53% dintre pacienții internați cu COVID-19, sugerând astfel posibilitatea unei eventuale transmiteri fecal-orale [3].

În studiul efectuat de Ramkissoon și colab., leziunile intestinale cauzate de SARS-CoV-2 au fost confirmate prin biopsiile intestinale și autopsiile efectuate pe pacienții infectați. Segmente alternante de stenoză și dilatare a intestinului subțire au fost descrise la autopsie, iar un raport de caz a descris colita hemoragică atribuită unui COVID-19. Biopsiile endoscopice efectuate unui pacient cu COVID-19 au demonstrat leziuni ale mucoasei esofagului, precum și infiltrarea plasmocitară și limfocitară a laminei proprii a stomacului, duodenului și rectului, cu proteine capsid virale detectate în citoplasmă prin imunofluorescență în zonele afectate [4].

Un studiu efectuat în Coreea de Sud de Choi H.G. în perioada pandemică martie 2020 - iunie 2021, în comparație cu intervalul preCovid-19 cuprins între ianuarie 2018- februarie 2020, a elucidat că ratele de incidență a bolilor inflamatorii intestinale (BII), cum ar fi boala Crohn și colita ulcerativă (CU), au fost cu 14,6% și, respectiv, 10% mai mari în timpul pandemiei comparativ cu ratele din perioada anterioară COVID-19. Ambele boli inflamatorii intestinale sunt afecțiuni cronice și mediate imun. Constatarea faptului că ratele de incidență ale acestor patologii au crescut în mod constant în toate subgrupele de

vârstă impune o atenție specială, deoarece pacienții vârstnici cu boli mediate imun sunt deosebit de vulnerabili atât la COVID-19, cât și la infecțiile oportuniste, având rate mai mari de morbiditate și mortalitate [5].

COVID-19 poate crește riscul de a dezvolta boli autoimune noi, printre care sindromul antifosfolipidic, sindromul Guillain-Barré, boala Kawasaki și altele [7]. În baza datelor de literatură s-a demonstrat că infecția cu SARS-CoV-2 poate juca un rol declanșator în dezvoltarea CU. În acest context, prezentăm cazul unui pacient diagnosticat cu CU la scurt timp după infecția cu Covid-19, internat secția de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican cu diagnosticul de CU.

Scopul studiului constă în evaluarea critică a datelor din literatura de specialitate privind relația dintre COVID-19 și bolile inflamatorii intestinale (BII).

Materiale și metode. În studiu au fost incluse publicații științifice, selectate prin cuvintele-cheie: „colită”, „COVID-19”, „SARS-CoV-2” în bazele de date PubMed, Mendeley, Google Scholar și Hinari.

Prezentare de caz

Pacientul E. a fost internat în Secția de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican în luna noiembrie 2021, prezentând următoarele acuze: scaune neformate de 6-7 ori pe zi, conținând mucus și, periodic, sânge, dureri în fosa iliacă pe stânga și suprapubian, mai accentuate înainte de defecație, balonare abdominală și o pronunțată astenie fizică.

Din istoricul bolii: La momentul internării, pacientul prezenta dureri în fosa iliacă stângă înainte de actul de defecație, scaune diareice cu mucus și striuri de sânge, în număr de 5-6 ori pe zi, de aproximativ 2 luni, care au apărut după ce persoana a suportat o infecție cu SARS-CoV-2. Infecția cu SARS-CoV-2 a evoluat sub forma unei afecțiuni ușoare. Pacientul a administrat preparate de Zn, Se, vitamina C. Tratamentul nu a inclus antivirale sau antibiotice. De menționat că pacientul se adresează primar și nu a administrat tratament pentru simptomatologia gastro-intestinală.

Examenul clinic: IMC-33,1kg/m². Tegumentele pale, curate, uscate. Edeme gambiene absente. La examinarea sistemului digestiv, s-a depistat limba umedă, cu ușoare depuneri. Abdomenul moale, mărit din contul țesutului adipos, dolor la palpare în flancul stâng și fosa iliacă stângă, ușor sensibil în epigastru. Colonul spasmă, dureros la palpare pe descendent și sigmoid. Rinichii nu se palpează. Semnul Giordani negativ bilateral.

Investigații anterior efectuate: Analiza generală a sângelui (13/10/2021) – HGB-14.5 g/dL (13.5-17.5 g/dL); Er-4,6 *10⁶uL (4.3 – 5.9*10⁶uL); Tr - 238*10³uL

(150-400*10³uL); Leu-10,06*10⁶uL (4.5 – 11 *10⁶uL); VSH – 14 mm/h (0-15 mm/h). Toxina A și B Clostridium Difficile (27/10/2021) - negativ.

Colonoscopia (11/2021) – Începând cu orificiul anal pe o distanță de 40-45 cm sunt absente haustrațiile, mucoasa cu multiple cicatrici și ulceratii acoperite cu fibrină, sângerează la contact. Desenul vascular este atenuat cu arhitectonică vasculară deformată. În lumenul intestinal se observă mucozități cu conținut sangvinolent. În porțiunile superioare examinate, mucoasa este fără inflamație, fără leziuni, desen vascular normal evidențiat, arhitectonică vasculară nedereglată. În lumenul intestinal nu s-a constatat niciun conținut patologic. A fost stabilit diagnosticul de colită ulcerativă cu afectarea colonului stâng în faza de acutizare.

Tabloul histologic sugerează prezența CU.

La momentul internării, testele de laborator au relevat următoarele: prezența sindromului anemic (Er-3,42x10⁶/uL, HGB-10.43 g/dl, HCT-30.96% (41-53%), sindromului inflamator (VSH-43.00 mm/h, MONO-3.20, LIM-45.53%, proteina C reactivă 30.40 mg/l (0-5 mg/l)).

Examenul coprologic a constatat un scaun semioformat, fibre musculare ++(creatoree), leucocite(>100), eritrocite+.

Diagnostic prezumtiv: În baza investigațiilor și constatărilor, diagnosticul prezumtiv este: colită ulcerativă primar diagnosticată cu afectarea hemicolonului stâng, forma moderată, în fază de acutizare.

Rezultate și discuții

Numeroase cercetări au furnizat dovezi despre capacitatea infecțiilor de a declanșa boli autoimune. Mulți agenți patogeni bacterieni, virali, paraziți sau chiar fungici au avut conexiune cu debutul sau exacerbara BII. În aceste cazuri, agentul patogen nu este întotdeauna izolat de către celulele gastro-intestinale, iar răspunsul inflamator amplificat după infecție poate elimina agentul infecțios. Cu toate acestea, la persoanele sensibile genetic la BII, reacția imună inițială poate evolua către un răspuns cronic, ducând la dezvoltarea BII [6].

Receptori către enzima de conversie a angiotenzinei 2 (ACE2) se găsesc frecvent în celulele epiteliale ale intestinului subțire, fiind mai puternic exprimată în celulele epiteliale de tip II. ACE2 este o enzimă esențială pentru sistemul renină-angiotensină, care reglează inflamația intestinală și diareea. Virusul și/sau citokinele pro-inflamatorii pot afecta celulele gazdă [7]. Receptorul de suprafață ACE2 interacționează direct cu glicoproteina spike (proteina S), fapt care permite pătrunderea virusului în celule și producerea de noi virioni [2].

Pătrunderea virusului în celule este urmată de replicarea acestuia și inițierea unui proces inflamator

avansat. Particulele de virus multiplicare ajung apoi în rețeaua vasculară bogată din submucoasă, ducând în cele din urmă la inflamarea locală a tractului intestinal. Un studiu realizat de Zhang și coautori a demonstrat că SARS-CoV-2 stimulează producția de interleukina-1 (IL-1) de către macrofage și mastocite, inducând astfel expresia genelor ce vor induce sinteza de citokine proinflamatorii precum factorul de necroză tumorală (TNF-alfa), IL-6 și alte molecule biologice cum ar fi tromboxanii și prostaglandine, care vor induce leziuni secundare [8].

De asemenea, ACE2 ca receptori pentru COVID-19 sunt intens exprimați în celulele epiteliale intestinale de la ileonul terminal și, într-o măsură mai mică, până la colon, regiunea în care inflamația mucoasei la pacienții cu boli inflamatorii intestinale este frecvent detectată [6].

Unul dintre mecanismele posibile în patogeneza BII este că celulele sistemului imunitar adaptiv răspund împotriva autoantigenelor care produc afecțiuni inflamatorii cronice [9].

Un studiu efectuat de Zuo a arătat că pacienții spitalizați cu infecție cu COVID-19 prezintă o alterare persistentă a microbiomului intestinal comparativ cu martorii neinfecțiați, caracterizați prin creșterea numărului de agenți patogeni oportuniști și scăderea bacteriilor comensuale benefice [10].

În cazurile severe de COVID-19, este prezentă o furtună de citokine în care sunt exprimate neutrofilele, limfocitele, macrofagele și mediatorii imuni, inclusiv factorul de necroză tumorală (TNF). TNF a fost detectat în probele de sânge și țesut ale unor pacienți cu COVID-19 [12].

Este bine cunoscut faptul că TNF este un mediator inflamator principal în BII și în majoritatea reacțiilor inflamatorii acute [13].

TNF este un factor cheie în răspunsurile imune înnăscute la pacienții cu BII, deoarece reglează activarea, proliferarea, supraviețuirea și diferențierea celulelor imune înnăscute intestinale [14].

Concluzii

Pe lângă tractul pulmonar, infecția cu SARS-CoV-2 pare să afecteze și tractul gastro-intestinal în mod semnificativ. Dereglarea imună locală și tulburările microbiotei fecale, rezultate din infecția cu COVID-19, ar putea induce inflamația cronică a colonului și, în cele din urmă, ar putea duce la dezvoltarea colitei ulcerative. Deși nu se poate dovedi în mod concludent o cauzalitate, există o plauzibilitate a asocierii. Studii prospective suplimentare la pacienții care s-au recuperat de COVID-19, concentrându-se în principal pe simptomele și bolile tractului gastro-intestinal, ar putea aduce clarificări cu privire la impactul pe termen lung al infecției cu SARS-CoV-2.

Abrevieri:

ACE2 – receptori către enzima de conversie a angiotenzinei 2
 BII – boli inflamatorii intestinale
 CU – colită ulcerativă
 IFN - interferon
 IL – interleukină
 TNF - factor de necroză tumorală

Bibliografie

- About COVID-19 | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html> (accessed Jun. 25, 2023).
- Gajendran M. et al. Inflammatory bowel disease amid the covid-19 pandemic: Impacmanagement strategies, and lessons learned, *Ann Gastroenterol*, vol. 33, no. 6, pp. 591–602, 2020, doi: 10.20524/AOG.2020.0547.
- Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, vol. 158, no. 6, pp. 1831-1833.e3, May 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
- Ramkisson R., Wang X. J., The Impact of COVID-19 in Gastroenterology and Hepatology, 2021, doi: 10.1097/MCG.0000000000001600.
- Choi H. G. et al. Changes in the Incidence Rates of Gastrointestinal Diseases Due to the COVID-19 Pandemic in South Korea: A Long-Term Perspective, *Journal of Personalized Medicine* 2022, Vol. 12, Page 1144, vol. 12, no. 7, p. 1144, Jul. 2022, doi: 10.3390/JPM12071144.
- Elbadry M., Medhat M. A., Zaky S., Kassas M. El. Ulcerative colitis as a possible sequela of COVID-19 Infection: The endless story, 2022, doi: 10.1016/j.ajg.2022.01.006.
- Ozkurt Z., Tanriverdi E. Ç. World Journal of Clinical Cases COVID-19: Gastrointestinal manifestations, liver injury and recommendations Conflict-of-interest statement: Provenance and peer review: Peer-review model: Single blind Peer-review report's scientific quality classification Grade A (Excellent): 0 Grade B (Very good): 0 Grade C (Good): C Grade D (Fair): 0 Grade E (Poor): 0, *World J Clin Cases*, vol. 10, no. 4, pp. 1140–1163, 2022, doi: 10.12998/wjcc.v10.i4.1140.
- Zhang H. et al. Pathogenesis and Mechanism of Gastrointestinal Infection With COVID-19, *Front Immunol*, vol. 12, p. 674074, Nov. 2021, doi: 10.3389/FIMMU.2021.674074/BIBTEX.
- Mattos B. R. R. et al. Inflammatory bowel disease: an overview of immune mechanisms and biological treatments, *Mediators Inflamm*, Jan. 2015, Accessed: Jun. 25, 2023. [Online]. Available: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&issn=09629351&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA453409189&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>.
- Zuo T. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization, *Gastroenterology*, vol. 159, no. 3, pp. 944-955.e8, Sep. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
- Ma C., Cong Y., Zhang H. COVID-19 and the Digestive System, *Am J Gastroenterol*, vol. 115, no. 7, pp. 1003–1006, Jul. 2020, doi: 10.14309/AJG.0000000000000691.
- Wang L. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up, *Journal of Infection*, vol. 80, no. 6, pp. 639–645, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.JINF.2020.03.019.
- Feldmann M. et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed, *The Lancet*, vol. 395, no. 10234, pp. 1407–1409, May 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.
- Scharl M. Pathophysiological Role of TNF in Inflammatory Bowel Disease: TNF and Its Effect on Innate Immune Defense, *Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease*, pp. 49–55, Jul. 2015, doi: 10.1159/000381409.

Autor corespondent:

Alina Jucov, asistent universitar,
 Disciplina de gastroenterologie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu
 tel.: +37369384778
 e-mail: alina.jucov@usmf.md.

IMPORTANȚA ANALIZEI
STATUTULUI NUTRIȚIONAL
ÎN VEDEREA ASPECTULUI ALIMENTAR
LA PACIENȚII CU BOLI HEPATICE CRONICE

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).13](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).13)

Rezumat

Introducere. În prezent, analiza statutului nutrițional reprezintă o temă destul de importantă în contextul diferitelor patologii cronice, îndeosebi în cazul afecțiunilor hepatice, care actualmente constituie o problemă globală în medicina contemporană. Reglarea comportamentului alimentar, dereglările energetice și cele metabolice prezintă unii din factorii principali de risc de progresare a bolilor hepatice existente, cu progresarea evolutivă și dezvoltarea complicațiilor și comorbidităților. **Material și metode.** Au fost analizate un șir de publicații științifice consacrate temei de cercetare din baze de date internaționale PubMed, NCBI etc. Au fost introduse cuvinte-cheie cu ajustarea criteriilor de selecție a surselor științifice obținute scrise în limba engleză, după selectarea filtrului. Au fost aplicate criteriile de excludere pentru a asigura includerea doar a surselor cu conținut științific. **Rezultate.** Studiile științifice relevante din ultimii 10 ani au evidențiat un interes sporit în ceea ce privește analiza statutului nutrițional al persoanelor cu patologii hepatice cronice. Datele științifice analizate au confirmat existența unei interrelații între aportul alimentar inadecvat și apariția malnutriției. Comportamentul alimentar disfuncțional poate duce la o serie de probleme legate de alimentație, care pot varia de la tulburări alimentare clinice, cum ar fi scăderea poftei de mâncare și altele, până la dezechilibrele protein-calorie, care sunt mai pronunțate la pacienții cu boala hepatică. **Concluzii.** Analiza efectuată a datelor demonstrează necesitatea utilizării metodei non-invasive, ceea ce permite identificarea și monitorizarea statutului nutrițional al pacienților cu patologii hepatice cronice din perspectiva alimentară.

Cuvinte-cheie: statut nutrițional, boli cronice hepatice, aspect alimentar

Summary

The importance of nutritional status analysis in the view of dietary aspect in patients with chronic liver diseases

Introduction. Currently, the analysis of the nutritional status represents a rather important topic in the view of various chronic pathologies, especially liver diseases, which currently present a global issue of contemporary medicine. The regulation of eating behavior, and energetic and metabolic disorders present some of the main risk factors for the progression of existing liver disease with evolutionary progression and the development of complications and comorbidities. **Materials and methods.** A series of scientific publications devoted to the research topic from international databases PubMed, NCBI, etc. were analyzed. Keywords were created with the adjustment of the selection criteria of the obtained scientific sources

written in English, after selecting the filter. Exclusion criteria were proposed with the exclusion of sources without scientific content. **Results.** The relevant scientific studies of the last 10 years have shown an increased interest in the analysis of the nutritional status of people with chronic liver pathologies. The scientific data analyzed confirms an interrelationship between inadequate food intake and the occurrence of malnutrition. Dysfunctional eating behavior can lead to a number of nutritional problems, which can range from clinical eating disorders such as decreased appetite and others to protein-calorie imbalances that are more pronounced in patients with liver diseases. **Conclusions.** The analysis of the data demonstrates the need for the non-invasive method, which allows the identification and monitoring of the nutritional status in patients with chronic liver pathologies under the dietary aspect.

Keywords: nutritional status, chronic liver diseases, dietary aspect

Резюме

Значимость анализа питательного статуса с учетом диетического аспекта у пациентов с хроническими заболеваниями печени

Введение. В настоящее время анализ нутритивного статуса представляет собой весьма актуальную тему в связи с различными хроническими патологиями, особенно печени, что на сегодняшний день представляют собой глобальную проблему современной медицины. Регуляция пищевого поведения, энергетические и метаболические нарушения являются одними из основных факторов риска прогрессирования имеющихся заболеваний печени с эволюционным прогрессированием и развитием осложнений и сопутствующих заболеваний. **Материалы и методы.** Проведен анализ ряда научных публикаций, посвященных теме исследования, из международных баз данных PubMed, NCBI и др. Ключевые слова вводились с корректировкой критериев отбора полученных научных источников, написанных на английском языке, после выбора фильтра. Были применены критерии исключения с исключением источников без научного содержания. **Результаты.** Современные научные исследования за последние 10 лет выявили повышенный интерес к анализу нутритивного статуса у лиц с хроническими патологиями печени. Исследованные научные данные подтверждают взаимосвязь между недостаточным потреблением пищи и возникновением мальнутриции. Дисфункциональное пищевое поведение может привести к ряду пищевых проблем, начиная от клинических расстройств пищевого поведения, таких

как снижение аппетита и других, до белково-калорийного дисбаланса, которые более выражены у пациентов с заболеваниями печени. **Выводы.** Анализ данных свидетельствует о необходимости применения неинвазивного метода, позволяющего проводить идентификацию и мониторинг нутритивного статуса у больных с хронической патологией печени в диетическом аспекте.

Ключевые слова: нутритивный статус, хронические заболевания печени, диетический аспект

Introducere

Evaluarea statutului nutrițional reprezintă o temă actuală în era tehnologiilor informaționale. Este bine cunoscut faptul că nutriția are un prognostic central și rol terapeutic în managementul pacienților cu afecțiuni hepatice. Conform ghidului practic european ESPEN, nutriția clinică în bolile hepatice, evaluarea statutului nutrițional reprezintă una din recomandările generale ale diagnosticului statutului nutrițional [15]. Evaluarea statutului nutrițional ajută nu doar la identificarea tulburărilor nutriționale și metabolice, ci și la evaluarea stării generale de sănătate a pacientului și la managementul adecvat al alimentației și tratamentului farmacologic.

Starea nutrițională reprezintă satisfacerea nevoilor organismului uman cu substanțe nutritive și de protecție, precum și reflectarea acestora în caracteristicile fizice, fiziologice, biochimice, capacitatea funcțională și starea de sănătate [11].

Evaluarea nutrițională, în orice aplicație, urmărește trei scopuri generale:

- Identificarea stărilor de deficit;
- Evaluarea calităților nutriționale ale dietei, obiceiurilor alimentare și/sau proviziilor alimentare;
- Predicția efectelor asupra sănătății.

În prezent, există o gamă diversificată de metode de studiere și de apreciere a stării de nutriție, care permit identificarea precoce a stărilor premorbide și morbide condiționate de alimentația inadecvată.

Analiza statutului nutrițional ne permite să clasificăm pacienții în funcție de mai multe criterii [4] (p.10):

- statutul nutrițional obișnuit (persoane fără dereglări antropometrice și biochimice depistate),
- statutul nutrițional optimal (similar cu statutul obișnuit, dar cu utilizarea rezervelor adaptive ale organismului și aport alimentar specializat, conform necesităților profesionale – sportivi, militari etc.),
- supraponderal (caracterizat prin dereglări antropometrice corporale, creșterea masei corporale și IMC, apariția obezității cu posibile dereglări endocrine, posibil alimentație

- abundentă cu caloraj excesiv),
- malnutriție, care poate lua trei forme clinice [4]:
 - deficiența,
 - excesul,
 - dezechilibrul nutrienților esențiali pentru metabolismul corpului uman.

Evaluarea statutului nutrițional se efectuează pe baza unor indicatori:

- obiectivi (chestionare, sondaje),
- subiectivi.

Pentru studierea consumului alimentar se folosesc diferite metode în funcție de scopurile propuse. Acestea au un singur obiectiv comun: evaluarea cantităților de alimente consumate într-o anumită perioadă de timp (o zi, o lună etc.) [16]. Ambele sunt utilizate în studiile științifice și în practica de zi cu zi.

Consumul real de alimente poate fi studiat prin 2 grupe de metode:

- Socioeconomice
- Social-igienice.

Grupul metodelor socioeconomice include:

- ✓ Metoda de bilanț (organizațională),
- ✓ Metoda de buget (alimentația comunitară).

Grupul metodelor social-igienice include:

- ✓ Metoda chestionarului/sondajului,
- ✓ Metoda ponderală,
- ✓ Metoda mixtă.

Măsurarea aportului alimentar al indivizilor în scopuri de cercetare și monitorizare reprezintă o provocare evidentă și este supusă erorilor de măsurare atât aleatorii, cât și sistematice [1].

Evaluarea statutului nutrițional prin intermediul chestionarului alimentar ne ajută să obținem informații utile și este larg utilizat în diferite țări ale lumii. În general, metodele de evaluare pot fi clasificate în funcție de domeniul de interes (de exemplu, dieta totală sau un număr limitat de componente dietetice), designul studiului și intervalul de timp de referință de studiu în derulare. Totodată alegerea metodei de evaluare depinde de scopul cercetării, designul studiului, caracteristicile eșantionului și dimensiunea acestuia, precum și de timpul acordat pentru completarea chestionarului, complexitatea conținutului, varianta tipărită sau electronică etc. În acest context, există o necesitate de analiză a chestionarelor axate pe statutul nutrițional existente, utilizate în studii clinico-științifice.

Scopul studiului constă în analiza surselor bibliografice științifice moderne existente privind evaluarea nutrițională a pacienților cu boli hepatice cronice cu sub aspect alimentar.

Materiale și metode. Au fost analizate publicații științifice consacrate temei de cercetare din baze de date internaționale PubMed, NCBI etc. S-au utilizat

cuvinte-cheie precum „Nutritional assessment in chronic liver diseases”. Conform criteriilor de selecție au fost identificate 76091 de surse scrise în limba engleză, după selectarea filtrului „intervalul anilor dintre anii 2012-2023”, s-au evidențiat 46911 de surse bibliografice, după disponibilitatea textului întreg a articolelor științifice – 41377. După adăugarea cuvintelor-cheie „With food questionnaire”, au fost identificate 6429 de surse, după disponibilitatea „in human”, au fost găsite 5987 de surse. Astfel, au fost selectate 50 de surse cu conținut științific relevant pentru studiul de referință.

Au fost introduse o serie de criterii de excludere: ciroza hepatică decompensată, cancer hepatic, patologii geriatrice, distribuție geografică, patologii gastrointestinale (boala Crohn etc), patologii cardiace, practica veterinară, patologii parazitare (echinococul hepatic), copii, prevenții chirurgicale, recomandări dietetice, trialuri clinice de testare a preparatelor, precum și patologii pulmonare. De asemenea, au fost excluse surse fără conținut științific și surse de valoare iconografică și altele, conform designului cercetării.

Rezultate

O atenție deosebită, în studiile științifice din ultimii 10 ani, a fost acordată analizei statutului nutrițional atât în rândul persoanelor sănătoase, cât și în cel al pacienților cu patologii hepatice.

Există chestionare alimentare aprobate pentru a fi utilizate în practica medicală și în scopuri științifice (FFQ, DH III etc.), dar și o varietate de chestionare orientate spre activitatea nutriționiștilor. De obicei, itemii chestionarelor alimentare sunt grupați în categorii (tipuri de alimente, preferințe alimentare, obiceiuri alimentare, frecvența și volumul meselor etc.). Unele chestionare cuprind perioade de timp mai scurte (de exemplu, 24 de ore), altele se referă la obiceiurile alimentare pe un termen mai lung (zile, săptămâni, luni). S-a observat că, odată cu aprofundarea detaliilor din întrebări, crește oboseala respondenților în completarea chestionarului. Cu cât mai complex este chestionarul, cu atât mai importante devin intervenția și controlul din partea interviorului. Participanții trebuie să primească instrucțiuni pentru completarea chestionarului, iar cercetătorul trebuie să monitorizeze procesul și să verifice corectitudinea răspunsurilor prin întrebări suplimentare.

Modalitatea de interviu poate varia (întrebări și răspunsuri completate în format fizic sau electronic). Chestionarele electronice reprezintă baze de date cu informații despre caracteristicile energetice ale produselor alimentare. Este evident că fiecare modalitate de interviu are avantajele și dezavantajele sale.

Un aspect important este complianța, interesul și motivația respondentului de a participa la interviu. Se cunoaște că unele persoane nu doresc să completeze documente, în special atunci când se adresează pentru prima dată medicului gastroenterolog sau atunci când prezintă simptome deranjante și o stare generală nefavorabilă. Din aceste considerente, chiar dacă există o serie de instrumente calitative, elaborate pentru a aprecia particularitățile de alimentație individuale, numărul cercetărilor care răspund la întrebările de bază, legate de nutriție în rândul pacienților cu patologie hepatică cronică compensată rămâne redus. Pentru a evita piedicile menționate se poate recurge la interviuri sau chestionare mai scurte.

Ce reprezintă chestionarele care cuprind o perioadă de alimentație pe o durată de 24 ore?

Prin aceste interviuri se colectează informația despre consumul alimentar din ultimele 24 de ore. Întrebările pot fi adresate în timpul consultației pacientului în mod verbal sau în scris [2]. De asemenea, informația poate fi colectată prin intermediul discuțiilor telefonice [3] sau prin utilizarea dispozitivelor computerizate. Prin discuția cu pacientul, se poate obține informație despre tipul produselor consumate, cantitatea lor și metoda de preparare. Acest tip de interviu poate dura între 20 și 60 de minute, cu variații individuale.

Un exemplu de chestionar protocolar pentru o perioadă de 24 de ore este AMPM (Automated Multiple-Pass Method), elaborat în SUA și utilizat în cadrul Cercetării Naționale de Sănătate și Nutriție (Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)) [8,12]. Timpul necesar pentru completarea acestui chestionar variază între 35 și 45 de minute per protocol.

Ce reprezintă chestionarele frecvenței meselor?

Chestionarele pentru aprecierea frecvenței meselor (FFQ) sunt instrumente care permit colectarea informației despre lista produselor ce corespund obiceiurilor alimentare; înțelegerea asocierilor dintre modelul alimentar și starea de sănătate. Prin intermediul FFQ, poate fi măsurat consumul unor produse sau nutrienți, caracteristic pentru un grup anumit de persoane (grupuri de cercetare) [16]. Timpul necesar pentru completarea acestor chestionare este de 30-60 de minute.

Generalități despre agenda alimentară

Agenda alimentară furnizează informații detaliate despre toate produsele alimentare, suplimentele nutriționale și băuturile consumate într-o anumit interval de timp (zile, săptămâni, luni). Completarea acestei agende poate necesita cel puțin 15 minute pe zi. Poate fi creat un formular-tip destinat completării, oferindu-se instrucțiuni scrise sau verbale. De obicei, agenda alimentară este un sistem deschis,

care permite completări suplimentare, dar în ultimul timp au fost elaborate și agende de tip închis [7,5,17].

Metode succinte (scurte) de apreciere a alimentației

Metodele scurte au un rol de screening și pot fi utilizate acolo unde nu este necesară o evaluare detaliată a dietei, a aspectelor cantitative pentru produsele consumate sau a meselor. Aceste instrumentele de screening permit identificarea consumului anumitor produse sau componente ale alimentelor (de exemplu, sarea) într-un grup specific de pacienți (cum ar fi cei cu ciroza hepatică) [10].

Discuții

Toate stadiile evolutive ale bolilor hepatice cronice sunt asociate cu starea de malnutriție proteico-energetică, iar pacienții cu afecțiuni hepatice trebuie să mențină o dietă specializată cu adăugarea suplimentelor necesare în mod individual [14]. Malnutriția este destul de comună în bolile hepatice cronice, mai ales în cazurile de ciroză hepatică [13]. Ratele de prevalență raportate variază considerabil în funcție de instrumentul de evaluare utilizat pentru a defini malnutriția și tipul de populație de pacienți care a fost studiat (adică, pacienți spitalizați versus cei ambulatori). Multe studii au raportat rate de 65-90%, iar concluziile acestora au indicat în mod constant că prevalența malnutriției crește pe măsură ce boala pacientului progresează. Chiar și în rândul pacienților cu ciroză Child-Pugh clasa A, ratele de malnutriție pot ajunge până la 20% [6].

O serie de variabile contribuie la malnutriția la pacienții cu patologii hepatice. În primul rând, malnutriția la această populație este deseori legată de aportul alimentar scăzut, care poate apărea dintr-o varietate de motive: dietele prescrise, ratele de anorexie sau scăderea poftei de mâncare, fenomene frecvent întâlnite la pacienți cu probleme hepatice. În plus, prezența unei encefalopatii de diferit grad evolutiv poate afecta atât aportul alimentar (barierele socioeconomice pot limita accesul pacientului la o alimentație bună și/sau asistență în pregătirea și luarea meselor), cât și completarea chestionarului privind aportul alimentar.

În acest context, clinicienii se confruntă cu o serie de probleme:

În primul rând, pregătirea nutrițională oferită în programele de gastroenterologie nu este întotdeauna suficientă.

În al doilea rând, evaluările nutriționale simple și frecvent utilizate în practica zilnică, precum indicele de masă corporală (IMC) și testele proteinelor serice, se dovedesc a fi mai puțin precise și/sau mai puțin fiabile la pacienții cu patologii hepatice de diferite etiologii.

În al treilea rând, accesul la un specialist nutriționist care poate ajuta la evaluarea și îngrijirea pacienților cu boli hepatice este adesea limitat în clinicile de hepatologie (în afara clinicilor de transplant hepatic, unde prezența unui specialist în nutriție este obligatorie).

Cele mai frecvente metode utilizate în cercetarea nutriției sunt aportul alimentar 24 HR și FFO. Fiecare metodă prezintă avantaje și dezavantaje. Cu toate acestea, evaluarea aportului alimentar pe durata a 24 de ore este considerată, în prezent, cea mai precisă pentru a evalua aportul de alimente și nutrienți, dar complexitatea acestei metode nu permite utilizarea ei la pacienții cu patologii hepatice grave.

Alegerea oricărei dintre metodele de intervievare a particularităților de alimentație ca parte a statutului nutrițional va depinde de necesitățile individuale și de scopurile propuse. Până în prezent, nu există o metodă ideală, din acest motiv se propune a combina două metode pentru a obține rezultate statistico-științifice mai precise și veridice.

Concluzii

Având în vedere că majoritatea proceselor biochimice și metabolice se realizează în ficat, ficatul fiind uzina organismului uman, analiza statutului nutrițional joacă un rol extrem de important în evaluarea pacienților cu patologii hepatice cronice.

Malnutriția devine o problemă frecventă în rândul pacienților cu afecțiuni hepatice cronice, din cauza aportului alimentar scăzut.

Evaluarea statutului nutrițional sub aspect alimentar se efectuează cu ajutorul diferitor instrumente și metode.

Se impune necesitatea de a elabora un instrument nou autohton neinvaziv pentru evaluarea statutului nutrițional la pacienții cu diferite boli hepatice cronice.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare. Lucrarea a fost realizată în cadrul Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Bibliografie

1. Bailey R.L. Overview of dietary assessment methods for measuring intakes of foods, beverages, and dietary supplements in research studies. *Curr Opin Biotechnol.* 2021 Aug;70:91-96. doi: 10.1016/j.copbio.2021.02.007.
2. Buzzard I.M., Faucett C.L., Jeffery R.W., Mcbane L., MCGovern P., Baxter J.S. et al. Monitoring dietary change in a lowfat diet intervention study: advan-

- tages of using 24-hour dietary recalls vs food records, *J. Am. Diet. Assoc.* 96 (1996) 574579.
3. Casey P.H., Goolsby S.L., Lensing S.Y., Perloff B.P., Bogle M.L. The use of telephone interview methodology to obtain 24-hour dietary recalls, *J. Am. Diet. Assoc.* 99 (1999) 14061411.
 4. Ciobanu E., Croitoru C. Metodele de studiere și apreciere a stării de nutriție și a organismului de energie. Chișinău, CEP Medicina, 2014. Pag. 10. ISBN 978-9975-118-31-6.
 5. [https://library.usmf.md/sites/default/files/2018-10/CiobanuElena.Metodele %20de%20studiere%20 si%20apreciere%20a%20starii%20de%20nutritie%20 si%20a%20consumului%20de%20energie.pdf](https://library.usmf.md/sites/default/files/2018-10/CiobanuElena.Metodele%20de%20studiere%20si%20apreciere%20a%20starii%20de%20nutritie%20si%20a%20consumului%20de%20energie.pdf).
 6. Couris R.R., Tataronis G.R., Booth S.L., Dallal G.E., Blumberg J.B., Dwyer J.T. Development of a self-assessment instrument to determine daily intake and variability of dietary vitamin K, *J. Am. Coll. Nutr.* 19 (2000) 801 807.
 7. Elsebaie E.M., Abdel-Fattah A.N., Bakr N.A., Attalah K.M., Aweas A.-H.A. Principles of Nutritional Management in Patients with Liver Dysfunction—A Narrative Review. *Livers* 2023, 3, 190-218. <https://doi.org/10.3390/livers3020013>.
 8. Lillegaard I.T., Loken E.B., Andersen L.F. Relative validation of a pre-coded food diary among children, under-reporting varies with reporting day and time of the day, *Eur. J. Clin. Nutr.* 61 (2007) 61 68.
 9. Moshfegh A.J., Rhodes D.G., Baer D.J., Murayi T., Clemens J.C., Rumpler W.V. et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes, *Am. J. Clin. Nutr.* 88 (2008) 324332.
 10. Patton H.M. Nutritional assessment of patients with chronic liver disease. *GastroenterolHepatol (N Y)*. 2012 Oct;8(10):687-90].
 11. Poppitt S.D., Swann D., Black A.E., Prentice A.M., Assessment of selective under-reporting of food intake by both obese and non-obese women in a metabolic facility, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 22 (1998) 303311.
 12. Ekmay R.D., Papineni S., Herman R.A. Chapter 5 - Nutritional Assessment of Genetically Modified Crops Using Animal Models. Academic Press, 2016, Pages 39-50, ISBN 9780128022597, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802259-7.00005-1>
 13. Raper N., Perloff B., Ingwersen L., Steinfeldt L., Anand, J. An overview of USDA's dietary intake data system, *J. Food Compos. Anal.* 17 (2004) 545555.
 14. Saunders J., Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clin Med (Lond)*. 2010 Dec;10(6):624-7. doi: 10.7861/clinmedicine.10-6-624. PMID: 21413492; PMCID: PMC4951875.
 15. Silva M., Gomes S., Peixoto A., Torres-Ramalho P., et al. Nutrition in chronic liver disease. *GE Port. J. Gastroenterol.* 2015, 22, 268–276].
 16. Bischoff S.C., Bernal William, Dasarathy, Srinivasan et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition* 39 (2020) 3533-3562. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.001> https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/ESPEN_practical_guideline_Clinical_nutrition_in_liver_disease.pdf.
 17. Thompson F.E., Subar A.F. in Dietary assessment methodology. Chapter 1. From book *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. 2001. Pages 3-30. <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/3-s2.0-B9780121931551500039/first-page-pdf>.
 18. Thompson F.E., Subar A.F., Brown C.C., Smith A.F. et al., Cognitive research enhances accuracy of food frequency questionnaire reports: results of an experimental validation study, *J. Am. Diet. Assoc.* 102 (2002) 212 225.

Autor corespondent:

Daniella Lupașco, laborant,
Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: +373 79181241
e-mail: daniella.lupasco@gmail.com.

ASPECTE DE COMUNICARE ALE INTERRELAȚIEI MEDIC-PACIENT

**Inna VENGHER, Iulianna LUPAȘCO,
Elena BEREZOVSICAIA, Ion BANARI**
Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).14](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).14)

Rezumat

Actul medical se bazează, inclusiv, pe relația medic-pacient, care poate avea influențe pozitive sau negative asupra satisfacției pacientului, complianței, rezultatelor clinice și, în final, asupra aspectelor economice. Acest articol oferă o sinteză a publicațiilor din literatura științifică relevantă, care se concentrează asupra importanței relației medic-pacient și aspectelor comunicaționale. Sursele analizate confirmă că interacțiunea dintre medic și pacient constituie elementul central și critic al serviciilor medicale, iar abilitățile de comunicare (empatia, exprimarea verbală și nonverbală, interviul motivațional, colaborarea în luarea deciziilor etc.) pot fi învățate și dezvoltate, ceea ce va aduce beneficii pentru rezultatele clinice și va crește calitatea vieții și gradul de satisfacție a pacientului față de sistemul medical.

Cuvinte-cheie: comunicare, relație medic-pacient, empatie, satisfacția pacientului

Summary

Communication aspects of doctor-patient interrelationship

The medical act is based, including, on the doctor-patient relationship, which can have positive or negative influences on patient satisfaction, compliance, clinical and, finally, economic results. This article presents a synthesis of publications from the relevant scientific literature, addresses the importance of the doctor-patient relationship and communication aspects. The analyzed sources confirm that the interaction between doctor and patient is the central and critical element of medical services, and communication skills (empathy, verbal and non-verbal aspects, motivational interviewing, decision-making collaboration, etc.) can be learned and developed, which will bring benefits for clinical outcomes and will increase the quality of life and patient satisfaction with the medical system.

Keywords: communication, doctor-patient relationship, empathy, patient satisfaction

Резюме

Коммуникационные аспекты во взаимоотношениях между врачом и пациентом

Лечебный процесс основан, в том числе, на отношениях врач-пациент, которые могут иметь положительное или отрицательное влияние на удовлетворенность пациента, комплаентность, клинические и, наконец, экономические результаты. В данной статье представлен синтез научных публикаций, посвященных важности взаимоотношений между врачом и пациентом и аспектам коммуникации. Проанализированные источники

подтверждают, что взаимодействие между врачом и пациентом является центральным и важнейшим элементом оказания медицинских услуг. Коммуникативные навыки (эмпатия, вербальные и невербальные аспекты, мотивационное интервьюирование, сотрудничество в принятии решений и т.д.) поддаются обучению и развитию, что приведет к улучшению клинических результатов, повышению качества жизни пациентов и их удовлетворенности медицинской системой.

Ключевые слова: коммуникация, отношения врача и пациента, эмпатия, удовлетворенность пациента

Introducere

Progresul și dezvoltarea noilor tehnologii medicale, precum și perfectarea strategiilor de management în medicină au ca scop obținerea de rezultate medicale mai bune și un îmbunătățirea stării de sănătate a populației. Însă, „goana după tehnologizare” conduce la ignorarea de către medicii a importanței componente comunicative, creatoare de relații terapeutice în procesul de interacțiune cu pacientul [1, 2]. Actul medical se bazează, inclusiv, pe relația medic-pacient, care poate avea influențe atât pozitive, cât și negative [3]. Cerințele față de medici, orientate spre aplicarea celor mai noi și eficiente abordări de tratament, pot umbri necesitatea de a practica și ameliora abilitățile de comunicare. Comunicarea stă la baza oricărei relații interpersonale, în special a celei „terapeutice”, iar o relație pozitivă medic-pacient influențează, în mare parte, succesul terapeutic [4]. Aceste relații conduc spre creșterea satisfacției pacientului, la o mai bună complianță la tratament, ameliorează rezultatele clinice și economice [4]. Abilitățile de comunicare nu sunt doar caracteristici de personalitate înnăscute sau talente, ci sunt deprinderi care pot fi învățate și dezvoltate [4]. Cercetările confirmă necesitatea dezvoltării abilităților de comunicare în pregătirea medicilor, pentru a ameliora calitatea asistenței medicale. Există opinii conform cărora educația medicală trebuie extinsă peste limitele competențelor și să includă și formarea abilităților de comunicare, precum și dezvoltarea capacității de a fi receptivi la experiența unică a pacienților [5]. Activitățile de instruire trebuie să se bazeze pe date empirice care evidențiază aspectele

importante ale comportamentului medicului și influențează rezultatele pacientului [6].

Scopul acestui studiu a constat în sinteza publicațiilor din literatura științifică relevantă cu privire la importanța și impactul relației dintre medici și pacienți asupra rezultatelor tratamentului, complianței și satisfacției pacientului.

Materiale și metode. Prin căutare în bibliotecile electronice științifice (PubMed), folosind cuvintele-cheie „relație medic-pacient” și „comunicare medic-pacient”, precum și prin analizarea publicațiilor disponibile din alte surse, au fost selectate 39 de lucrări științifice de tip review, studii cross-secționale, trialuri randomizate, cu analiza și sistematizarea informațiilor.

Rezultate și discuții

Relația dintre medic și pacient reprezintă fundamentul pe care se desfășoară acțiunile medicale, inclusiv diagnosticul și tratamentul. Această relație are un impact semnificativ asupra calității asistenței medicale [7]. De-a lungul istoriei, au fost purtate discuții referitoare la relația „ideală” dintre medic-pacient, cu promovarea diferitor stiluri de interacțiune. În 1992, Ezekiel și Linda Emanuel [8] au evidențiat patru tipuri de relații medic-pacient: paternalistic, interpretativ, deliberativ și informativ. Această clasificare se bazează pe patru principii: rolul medicului, obligațiile medicului, rolul valorilor pacientului și conceptul autonomiei pacientului. În prezent, se consideră adecvată o relație bazată pe schimbul de informație (de tip informativ), care presupune luarea deciziilor în comun cu pacientul, relația bazată pe pacient, respectarea valorilor pacientului [9].

Analiza literaturii din domeniu ilustrează importanța următoarelor elemente ale comunicării medic-pacient: percepția pacientului, empatia medicului, stilul de comunicare și tonalitatea vocii.

Percepția medicului de către pacient. Cercetările au arătat că satisfacția pacientului și opinia lui despre sănătate depind în mare măsură de modul în care pacientul percepe medicul [4, 10]. Medicii și pacienții pot avea opinii diferite despre succesul comunicativ al vizitei, iar comunicarea medic-pacient deseori se consideră a fi inadecvată [11]. McBride et al. [12] au determinat că pacienții consideră comunicarea drept una dintre cele trei competențe principale ale medicului, apreciind în special medicii care îi ascultă, manifestă interes față de preocupările lor și răspund la întrebările acestora. Percepția pacienților cu privire la eficacitatea consultației poate fi influențată și de statutul emoțional al pacientului (pacienții depresivi evaluează comunicarea mai negativ) și de rezultatele testelor și examinărilor medicale [13]. Persoanele care înaintează plângeri

asupra necompetenței profesionale a medicilor menționează furnizarea insuficientă a informației în 26% cazuri, ascultare insuficientă a pacientului în 8%, devalorizarea părerilor pacientului și/sau a familiei în 29%, incapacitatea de a înțelege perspectivele pacientului și/sau a familiei lui în 13% [14].

Unele cercetări subliniază importanța *implicării pacientului în procesul luării deciziei medicale* și arată că pacienții care participă activ în acest proces obțin rezultate clinice mai bune [15]. Discutarea datelor medicale și a efectelor terapeutice au contribuit la creșterea înțelegerii și satisfacției pacienților [16].

Empatia medicului și satisfacția pacientului. Atitudinea empatică reprezintă o condiție fundamentală în psihoterapie, dar și în consultațiile medicale în general, având în vedere aspectul psihosomatic al majorității bolilor [17]. În lipsa unei conexiuni emoționale și înțelegeri reciproce, comunicarea medic-pacient se transformă într-un schimb formal de informații medicale, separat de contextul și complexitatea vieții pacientului. Empatia constă în capacitatea de a recepta statutul emoțional al pacientului, demonstrând înțelegere și dorință de a-l ajuta [18]. Satisfacția pacienților și complianța la tratament sunt în strânsă legătură cu atitudinea empatică a medicului [19]. Pe când „oferirea seacă a informației” are efect negativ asupra complianței. Un component esențial al comportamentului empatic este abilitatea de a „citi” nuanțele, replicile și „semnalele” pacientului. Vizitele la medicii care nu au reacționat la „semnalele” emoționale ale pacienților au avut durate mai lungi comparativ cu vizitele la medicii care au luat în considerație aceste „semnale” [20].

Stilul de comunicare. Credibilitatea oricărui mesaj depinde de *felul în care a fost spus* mai mult decât de *ceea ce a fost spus*. Un studiu asupra 1314 pacienți cu diabet [21] a arătat că abilitățile de autoîngrijire și autocontrol au fost mai bune atunci când medicii au adaptat explicațiile despre boală și tratament la nivelul de înțelegere al pacientului. De asemenea, s-a demonstrat importanța tonalității vocii în discuția cu pacienții [22]. Astfel, tonalitatea „dominantă” a medicilor s-a menționat ca predictivă reclamațiilor din partea pacienților.

Instrumente și tehnici ale comunicării eficiente. Există anumite instrumente și tehnici utile care pot ameliora comunicarea medic-pacient.

Comunicarea centrată pe pacient este una dintre tehnicile esențiale și este considerată a fi abilitatea de bază a tuturor lucrătorilor medicali, având o importanță deosebită în managementul bolilor cronice (cum ar fi diabetul, CPI, HTA, IC) [23]. Au fost identificate *componentele* consultației centrate pe pacient, asociate cu satisfacția ridicată

a pacientului [24]. Cele mai bune caracteristici ale consultației reușite au fost: flexibilitatea și tempoul discuției, schimbarea poziției corpului în funcție de subiectul discuției. Poziția fixă pe parcursul discuției, din contra, a fost asociată cu nemulțumirea pacientului, sugerând că acest stil poate fi perceput ca lipsă de receptivitate sau implicare în problema pacientului. Consultațiile apreciate negativ au fost cele în care s-a cheltuit o treime din timp pentru culegerea anamnezei, cu trecerea de la un subiect la altul secvențială, iar sfârșitul discuției a fost consacrat efectelor problemei [24].

Interviul motivațional este o metodă de interacțiune cu pacientul, având scopul de a determina motivația acestuia pentru schimbare și de a facilita modificările comportamentale. Componentele de bază ale interviului motivațional includ: stabilirea raportului, depășirea rezistenței, selectarea agendei, evaluarea dorinței de schimbare, clarificarea ambivalenței, determinarea beneficiilor secundare ale simptomelor și evaluarea gradului de optimism [25]. Un aspect important al interviului motivațional este înțelegerea schimbărilor din punctul de vedere al pacientului [26]. În acest context, este esențial să se țină cont de următoarele aspecte: 1) dorința de schimbare nu este o caracteristică intrinsecă a pacientului, ci rezultatul fluctuant al interacțiunii interpersonale și 2) decizia de a se schimba nu trebuie impusă, ci să reprezinte o alegere personală. Este important să recunoaștem că argumentele raționale nu sunt eficiente în rezolvarea ambivalenței [26].

Comunicarea colaborativă presupune o relație cu schimb de informații, desfășurată în mod dinamic și bidirecțional [27]. La modul ideal, medicul informează pacientul, îl implică în discuții legate de opțiunile de tratament, astfel încât responsabilitățile decizionale și cele ce țin de rezultatele tratamentului să fie împărțite între medic și pacient [27]. Variantele posibile de tratament trebuie discutate și adaptate situației și necesităților pacientului, fără a fi în mod rigid legate doar de protocoalele standardizate [9].

Managementul conflictelor. S-au descris situații în care neverbalizarea conflictului a provocat neînțelegeri [27]. Conflictul este o situație complexă, deoarece poate evoca diverse emoții, precum neajutorarea, frustrarea, confuzia, furia, incertitudinea, eșecul sau tristețea. Medicul trebuie să fie capabil să identifice sentimentele și reacțiile problematice ale pacientului și ale sale pentru a diminua escaladarea și a transforma problemele în oportunități de succes [28].

Stilul comportamental al medicului influențează satisfacția pacientului și rezultatele clinice. Un review sistematic al literaturii din perioada 1975-2000 examinează cercetările asupra consultațiilor în rețeaua medicinei primare [6]. Au fost identifi-

cate comportamentele verbale și nonverbale ale medicilor, care au influențat calitatea consultației. Printre *componentele verbale* asociate cu rezultate clinice pozitive se numără: empatia, comunicarea centrată pe pacient, respectul pentru punctul de vedere și personalitatea pacientului, obiectivitatea informației, stilul de comunicare predominant nedirectiv, folosirea expresiilor de încurajare a acțiunilor pacientului, folosirea adecvată a umorului, discuția aspectelor psihosociale ale pacientului (viața cotidiană, relațiile sociale, emoțiile), alocarea suficientă de timp pentru educația în sănătate, oferirea informației medicale și discutarea ei cu pacientul, explicațiile despre efectele tratamentului, atitudinea binevoitoare („prietenoasă”), ascultarea activă, sumarizarea, discuțiile la nivelul de înțelegere al pacientului, extinderea duratei vizitei. Comportamentele verbale care s-au asociat negativ cu rezultatele pacientului includ [6]: acceptarea pasivă, discuțiile formale, necongruența dintre comportament și mesajul verbal, directivitatea excesivă, lipsa respectului pentru experiența pacientului, iritația, nervozitatea, feedbackul exagerat în concluzia vizitei, anxietatea sau tensiunea, exprimarea opiniilor și comentariile în timpul examenului fizic. *Componentele comportamentului nonverbal* asociate rezultatelor favorabile includ [6]: contactul vizual moderat și reciproc, mișcările și gesturi afirmative, poziția corpului orientată și înclinată spre pacient, poziționarea mâinilor și picioarelor într-o manieră deschisă, simetria mâinilor. Cu rezultate nefavorabile au fost asociate următoarele comportamente [6]: contactul vizual excesiv, orientarea corpului la 45-90 grade față de pacient, înclinarea în spate, mâini încrucișate, atingeri nemotivate și frecvente.

Problemele de relație medic-pacient (barierele). Anxietatea pacientului, suprasolicitarea medicilor, frica de litigii și așteptările nerealiste ale pacienților sunt considerate ca fiind printre barierele care pot afecta o comunicare eficientă [29].

Deteriorarea abilităților de comunicare. S-a observat că odată ce studenții sau medicii începători avansează în disciplinele și cunoștințele pur medicale, se produce un fel de pierdere a capacității de a aborda integral asistența medicală. În plus, brutalitatea emoțională și fizică a pregătirii medicale poate suprima empatia și poate înlocui vorbirea (comunicarea) cu tehnici și proceduri [30].

Oferirea incompletă a informațiilor. Omiterea informațiilor necesare poate deveni o capcană din punctul de vedere a înțelegerii de către pacient a prognosticului bolii, scopurilor și așteptărilor de la tratament. Toate acestea pot influența alegerea, deciziile pacientului cu privire la tratament și evoluția bolii [31].

Comportamentul medicilor de evitare. Uneori, medicii evită discuțiile referitoare la aspectele emoționale și sociale ale pacienților, deoarece aceste subiecte devin stresante pentru ambele părți. Însă aceste comportamente cauzează influențe nedorite asupra recuperării [32].

Descurajarea colaborării. Un alt comportament este legat de nedorința medicilor de a încuraja pacienții să-și expună temerile, așteptările și să solicite informații suplimentare. Această tactică, de asemenea, poate afecta negativ atât relația medic-pacient, cât și rezultatele terapeutice [33].

Rezistența pacienților. Nu toți pacienții acceptă rolul de mentor, expert și de autoritate al medicilor și pot adapta recomandările primite conform propriilor lor viziuni, credințe, cunoștințe sau experiențe [33.34].

Convingerile despre sănătate. Convingerile și valorile personale ale pacientului pot influența relația medic-pacient [35]. Divergențele mari de convingeri pot cauza neîncredere în metodele de tratament, frică față de sistemul medical și rezultate de tratament mai slabe. Convingerile pacientului depind de variabilele sociale și comportamentale, dar și de particularitățile biologice și anatomice [33]. Este important să se respecte viziunile pacientului, dar să se ofere și punctul de vedere medical asupra problemei, permițând pacientului să facă un rezumat al discuției [36].

Identificarea și utilizarea componentelor comunicării eficiente: recomandări. Kurtz [37] încurajează medicii să-și examineze atent modalitățile de comunicare. Comunicarea medicală poate fi considerată eficientă atunci când: se asigură interacțiunea, nu doar transmiterea de informații; se minimizează dubiile pacienților; se fortifică motivația pentru schimbare comportamentală în perspectiva rezultatelor; se demonstrează dinamism. Comunicarea eficientă conduce la înțelegere reciprocă, folosind repetările și feedbackul. A fost studiată influența limbajului [38]. Se recomandă evitarea jargonului și metaforelor care pot fi deranjante, limbajul compasional direct. Medicii ar trebui să opteze pentru un limbaj simplu și clar, cu clarificarea priorităților pacientului.

Concluzii

Interacțiunea dintre medic și pacient constituie elementul central și critic al serviciilor medicale. Un interviu medical favorabil este esențial pentru crearea relațiilor interpersonale solide, schimbului de informații și pentru luarea deciziilor medicale optime. Calitatea interacțiunilor influențează satisfacția pacientului, aderența, rezolvarea simptomelor și, implicit, calitatea vieții.

Declarația de conflict de interes. Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare. Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Bibliografie

1. Lockyear P.L.B. Physician-Patient Communication: Enhancing Skills to Improve Patient Satisfaction. In: *Release of CME*, 2004.
2. Romanciuc I., Dumitrașcu D. Comunicarea medic-pacient element cheie al succesului terapeutic. In: *Olariu C, Olteanu D. Tratament și elemente diagnostice în bolile digestive funcționale*. Ed InfoMedica București 2009, pp. 27-36.
3. Banari I., Lupasco I., Vengher I. et al.. The relationship between doctor and a patient with liver disease in the context of Covid-19 pandemic. Bioethical analysis. In: *Proceedings of the 3 th International Scientific and Practical Conference "Scientific Community: Interdisciplinary Research"* (March 16-18, 2021). Hamburg, Germany: Busse Verlag GmbH. 2021, nr. 45, pp. 330-338. ISBN 978-3-512-31217-5.
4. Neuwirth Z.E. An essential understanding of physician-patient communication Part II. In: *J Med Pract Manage*. 1999, vol. 15, pp. 68-72.
5. Stewart M.A. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. In: *CMAJ*. 1995, vol. 152(9), pp. 1423-1433.
6. Beck R.S., Daughtridge R., Sloane P.D. Physician-patient communication in the primary care office: a systematic review. In: *J Am Board Fam Pract*. 2002, vol. 15, pp. 25-38.
7. Ha J.F., Longnecker N. Doctor-Patient Communication: A Review. *Ochsner J*. 2010 Spring; 10(1): 38-43.
8. Emanuel E., Emanuel L. Four Models of the Physician-Patient Relationship. In: *The Journal of the American Medical Association*. 1992, vol. 267(16), pp. 2221-2226.
9. Arora N. Interacting with cancer patients: the significance of physicians' communication behavior. In: *Soc Sci Med*. 2003, vol. 57(5), pp.791-806.
10. Cegala D.J. et al. Physician's and patients' perceptions of patients' communication competence in a primary care medical interview. In: *Health Commun*. 2004, vol. 16, pp. 289-304.
11. Marvel M.K. et al. Soliciting the patient's agenda: have we improved? In: *The Journal of the American Medical Association*. 1999, vol. 281, pp. 283-287.
12. McBride C.A. et al. The physician's role. Views of the public and the profession on seven aspects of patient care. In: *Arch Fam Med*. 1994, vol. 3, pp. 948-953.
13. Takayama T., Yamazaki V. How breast cancer outpatients perceive mutual participation in patient-physician interactions. In: *Patient Educ Couns*. 2004, vol. 52, pp. 270-289.
14. Beckman H.B. et al. The doctor-patient relationship and malpractice. Lessons from plaintiff depositions. In: *Arch Intern Med*. 1994, vol. 154, pp. 1365-1370.
15. Kaplan S.H. et al. Characteristics of physicians with participatory decision-making styles. In: *Ann Intern Med*. 1996, vol. 124, pp. 497-504.

16. Robbins J.A. et al. The influence of physician practice behaviors on patient satisfaction. In: *Fam Med*. 1993, vol. 25, pp. 17-20.
17. Romanciuc I. Eseu despre abordarea psihosomatică în medicină. In: *Arta Medica*. 2004, nr. 4(7), pp. 39-41.
18. Wu Q., Jin Z., Wang P. The Relationship Between the Physician-Patient Relationship, Physician Empathy, and Patient Trust. In: *J Gen Intern Med*. 2022, May, vol. 37(6), pp. 1388-1393.
19. Kim S.S., Kaplowitz S., Johnston M.V. The effects of physician empathy on patient satisfaction and compliance. In: *Eval Health Prof*. 2004, vol. 27, pp. 237-251.
20. Levinson W., Gorawara-Bhat R., Lamb J. A study of patient clues and physician responses in primary care and surgical settings. In: *JAMA*. 2000, vol. 284, pp. 1021-1027.
21. Heisler M. et al. The relative importance of physician communication, participatory decision making, and patient understanding in diabetes self-management. In: *J Gen Intern Med*. 2002, vol. 17, pp. 243-252.
22. Ambady N. et al. Surgeons' tone of voice: a clue to malpractice history. In: *Surgery*. 2002, vol. 132, pp. 5-9.
23. Greeneld S. et al. Patient's participation in medical care: effects on blood sugar control and quality of life in diabetes. In: *J Gen Intern Med*. 1988, vol. 3, pp. 448-457.
24. Fossum B., Arborelius E. Patient-centered communication: videotaped consultations. In: *Patient Educ Couns*. 2004, vol. 54, pp. 163-169.
25. Duran L.S. Motivating health: strategies for the nurse practitioner. In: *J Am Acad Nurse Pract*. 2003, vol. 15, pp. 200-2005.
26. Emmons K.M., Rollnick S. Motivational interviewing in health care settings: opportunities and limitations. In: *Am J Prev Med*. 2001, vol. 20, pp. 68-74.
27. Feudtner C. Collaborative communication in pediatric palliative care: a foundation for problem-solving and decision-making. In: *Pediatr Clin North Am*. 2007, vol. 54(5), pp. 583-607.
28. Lee S. et al. Enhancing physician-patient communication. In: *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002, vol. 1, pp.464-483.
29. Fentiman I.S. Communication with older breast cancer patients. In: *Breast J*. 2007, vol. 13(4), pp. 406-409.
30. Dimatteo M.R. The role of the physician in the emerging health care environment. In: *West J Med*. 1998, vol. 168(5), pp. 328-333.
31. The A.M. et al. Collusion in doctor-patient communication about imminent death: an ethnographic study. In: *BMJ*. 2000, vol. 321(7273), pp. 1376-1381.
32. Maguire P., Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. In: *BMJ*. 2002, vol. 325(7366), pp. 697-700.
33. Lee R.G., Garvin T. Moving from information transfer to information exchange in health and health care. In: *Soc Sci Med*. 2003, vol. 56(3), pp. 449-464.
34. Zhu Y. Enhancing doctor-patient relationships in community health care institutions: the Patient Oriented Four Habits Model (POFHM) trial-a stepped wedge cluster randomized trial protocol. In: *BMC Psychiatry*. 2023, Jun 29, vol. 23(1), pp. 476.
35. Tongue J.R., Epps H.R., Forese L.L. Communication skills for patient-centered care: research-based, easily learned techniques for medical interviews that benefit orthopaedic surgeons and their patients. In: *J Bone Joint Surg Am*. 2005, vol. 87, pp. 652-658.
36. Platt F.W., Keating K.N. Differences in physician and patient perceptions of uncomplicated UTI symptom severity: understanding the communication gap. In: *Int J Clin Prac*. 2007, vol. 61(2), pp. 303-308.
37. Kurtz S.M. Doctor-patient communication: principles and practices. In: *Can J Neurol Sci*. 2002, vol. 29, pp. S23-S29.
38. Bedell S.E. et al. Words that harm, words that heal. In: *Arch Intern Med*. 2004, vol. 164, pp. 1365-1368.

Autor corespondent:

Inna Vengher, conferențiar cercetător,
Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 069053013,
e-mail: inna.vengher@gmail.com.

DEPRESSION AND ANXIETY
IN IRRITABLE BOWEL SYNDROME
COMPARED WITH INFLAMMATORY BOWEL
DISEASE AND CLOSTRIDIODES DIFFICILE
INFECTION DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Svetlana TURCAN¹, Valentina PLATON¹, Iulian Negru¹,
Vitalie TURCAN², Eugen TCACIUC¹

¹ Discipline of Gastroenterology, Nicolae Testemitanu State
University of Medicine and Pharmacy of Republic of Moldova

² Department of General Surgery,
University Hospital Bern, Switzerland

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).15](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).15)

Summary

Anxiety and depressive disorders are the most common psychiatric comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), and have more than three-fold increased odds compared to healthy subjects. The COVID-19 pandemic affects significant psycho-emotional state in general population. The aim of the study was to evaluate the grade of anxiety and depression in patients with IBS, IBD and those with Clostridioides difficile infection (CDI) during the Covid-19 pandemic. The State-Trait Anxiety Inventory and Hamilton Depression Rating Scale were used to assess anxiety and depression respectively. A total of 30 IBS, 30 IBD and 30 CDI patients were randomly enrolled in this study. Depression was significantly more common in the IBS and CDI groups than in the IBD group (86.7%, 86.7% and 56.7% respectively, $p=0,007$). All patients of all study groups had both subtypes of anxiety of varying degrees. Severe state anxiety was found slightly more frequent in the IBS group than in the IBD and CDI groups (60.0%, 46.7% and 36.7%, respectively; $p=0,192$). Trait anxiety was even more frequent and severe than state anxiety. In conclusion, the level of depression and anxiety becomes extremely high in patients with IBS, IBD and CDI in stressful threatening social conditions, and these patients require appropriate diagnosis and treatment.

Keywords: depression, anxiety, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, Clostridioides difficile, Covid-19

Rezumat

Depresia și anxietatea la pacienții cu sindromul intestinului iritabil în comparație cu bolile inflamatorii intestinale și infecția cu Clostridioides difficile în perioadă de pandemie de COVID-19

Tulburările de anxietate și depresia sunt cele mai frecvente comorbidități psihiatrice în sindromul intestinului iritabil (SII), bolile inflamatorii intestinale (BII) și au o frecvență de peste trei ori mai mare în comparație cu subiecții sănătoși. Pandemia de COVID-19 a afectat semnificativ starea psihemoțională a populației generale. Scopul acestui studiu a fost de a evalua gradul de anxietate și depresie la pacienții cu SII, BII și infecție cu Clostridioides difficile (ICD) în timpul pandemiei de COVID-19. Pentru evaluarea anxietății și, respectiv, a depresiei, s-au utilizat Scala Spielberger care include analiza anxietății reactive și anxietății de personalitate și Scala Hamilton. Pentru a participa la acest studiu, au fost selectați aleatoriu 30 de pacienți cu SII, 30 cu BII și 30 cu ICD. Rezultatele au relevat o prevalență semnificativ mai mare a depresiei în grupurile SII și ICD, comparativ cu grupul BII (86,7%, 86,7% și respectiv 56,7%, $p=0,007$). Toți pacienții din cele trei grupuri de studiu au manifestat ambele subtipuri de anxietate de diferite grade. Anxietatea reactivă severă a fost găsită puțin mai frecventă în grupul

SII decât în grupurile BII și ICD (60,0%, 46,7% și, respectiv, 36,7%; $p=0,192$). Anxietatea de personalitate a fost chiar mai frecventă și mai pronunțată decât anxietatea reactivă. În concluzie, nivelul de depresie și de anxietate devine extrem de ridicat la pacienții cu SII, BII și ICD într-un mediu social stresant și amenințător, iar acești pacienți necesită un diagnostic și tratament adecvat.

Cuvinte-cheie: depresie, anxietate, sindrom de intestin iritabil, boli inflamatorii intestinale, colita ulcerative, boala Crohn, Clostridioides difficile, COVID-19

Резюме

Депрессия и тревожность при синдроме раздраженного кишечника в сравнении с воспалительными заболеваниями кишечника и инфекцией Clostridioides difficile во время пандемии COVID-19

Тревожные и депрессивные расстройства являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Вероятность их развития у таких пациентов превышает почти в три раза вероятность у здоровых людей. Пандемия COVID-19 существенно повлияла на психоэмоциональное состояние населения в целом. Цель исследования состояла в том, чтобы оценить степень тревожности и депрессии у пациентов с СРК, ВЗК, а также с инфекцией Clostridioides difficile (ИКД) во время пандемии COVID-19. Для измерения уровня тревожности и депрессии использовались шкала тревожности Спилбергера и шкала депрессии Гамильтона соответственно. Общее количество участников исследования составило 30 пациентов с СРК, 30 - с ВЗК и 30 - с ИКД. Депрессия достоверно чаще встречалась в группах СРК и ИКД, чем в группе ВЗК (86,7%, 86,7% и 56,7% соответственно, $p=0,007$). У всех пациентов во всех исследуемых группах диагностировали оба вида тревожности в разной степени. Тяжелая ситуационная тревожность была наблюдаема несколько чаще в группе с СРК, чем в группах с ВЗК и ИКД (60,0%, 46,7% и 36,7% соответственно; $p=0,192$). Личностная тревожность, связанная с индивидуальными чертами характера, оказалась более распространенной и выраженной, чем ситуационная тревожность. Таким образом, уровень депрессии и тревожности сильно возрастает у больных с СРК, ВЗК и ИКД в условиях стресса и социальной напряженности, что подчеркивает необходимость соответствующей диагностики и лечения.

Ключевые слова: депрессия, тревожность, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, Clostridioides difficile, COVID-19

Introduction

The close relationship between the psycho-emotional state and intestinal disorders has been known for centuries. This relationship can be traced both in healthy individuals and in various intestinal diseases and is probably the most significant and best studied in disorders of the gut-brain interaction (DGBI). DGBI are extremely frequent, worldwide spread disorders that can affect any person, regardless of age, gender, socioeconomic status or other factors [1]. IBS is one of the DGBI, in which abdominal pain is the main symptom, associated with an abnormal number and/or quality of stool. The prevalence of IBS varies by geographic and socioeconomic regions, with an average of 10-20% and is higher among women and young adults. The influence of psycho-emotional factors on IBS is so obvious that for a long time the symptoms of this disorder were perceived as manifestations of a psychological/psychiatric disease. Even the corresponding name was used – “intestinal neurosis”. The understanding of the pathogenesis of these disorders has changed significantly over the past decades, but the modern name – “disorders of gut-brain interaction”, nevertheless also reflects this direct link.

IBS is associated with psychological disorders, more psychiatric distress, sleep disturbance, and others. In addition, IBS is characterized by psychiatric comorbidity. Numerous studies and their meta-analyses have shown that anxiety disorders are the most common psychiatric comorbidity ($\approx 30\%$ of patients), followed by depressive disorders ($\approx 25\%$), and that patients with IBS have a three-fold increased odds of either anxiety or depression, compared to healthy subjects [2, 3].

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, are characterized as lifelong disorders with various intestinal and extraintestinal manifestations. Pain syndrome, indigestion, diarrhea and other symptoms cause restrictions in nutrition, in personal and social life of patients and, as a result, a decreased quality of life. Patients with IBD have a significant psychological burden associated with their physical condition and socioeconomic status. Anxiety and depression are the most common psychiatric disorders in patients with IBD, as well as in patients with IBS. The meta-analysis of 171 articles with a total of 158,371 participants indicated that patients with IBD have about a 20% prevalence rate of anxiety and a 15% prevalence rate of depression [4]. A later meta-analysis showed even higher levels, with about one in three patients with IBD diagnosed with symptoms of anxiety and one in four with symptoms of depression [5].

Clostridioides difficile is an anaerobic gram-positive spore-forming bacterium that has become an important human pathogen in recent decades. It produces toxins that provoke a wide range of

intestinal disorders from mild diarrhea to severe forms of fulminant pseudomembranous colitis. The influence of CDI on the functions of the central nervous system has been studied much less. This is due to the fact that, firstly, CDI is a relatively new disease, and, secondly, CDI in most cases has an acute course and only in a number of cases leads to a recurrent evolution. Few studies point to a possible association of microbiota disorders with an overrepresentation of *Clostridioides* species in the pathogenesis of such diseases as autism, Parkinson's disease, Alzheimer's disease [6, 7]. The relationship between anxiety, depression and CDI has been little studied. Single works are devoted to this topic. One such population-based study in the US found that adults with depression, taking antidepressants were more likely to develop CDI [8].

An outbreak of CDI was registered in Moldova in 2020-2021, probably due to COVID-19 infection and concomitant antibiotic therapy. Clinical observation made it possible to suspect a very high frequency of affective disorders in these patients. The conducted pilot study confirmed the presence of depression in an extremely large number of patients with CDI after COVID-19 (24 patients out of 28) [9].

Lockdowns, quarantine measures, and social distancing during the pandemic have had a negative impact on mental health. Moreover, this influence had a direct correlation: higher restrictions due to lockdown measures, a greater reduction of social contacts, and greater perceived changes in life were associated with higher mental health impairments [10]. One of the first works in this area, carried out in Hong Kong showed that “compared with 2016 and 2017, the stress level increased by 28.3%, prevalence of anxiety increased by 42.3%, and the depression symptoms and unhappiness have doubled” during the COVID-19 outbreak [11]. The authors called this significant increase a “mental health crisis” amid the COVID-19 pandemic. Similar data were obtained in the study from Brazil. Moderate-to-severe symptoms of depression and anxiety were reported in 3.9% and 4.5% of participants, respectively, before COVID-19 and these proportions increased to 29.1% (6.6-fold increase) and 37.8% (7.4-fold increase), respectively at the beginning of pandemic (June-July, 2020) [12]. Higher rates of depressive and anxiety symptoms were observed among women, young people, and those with chronic diseases. Somewhat different results were obtained by researchers from the UK in the large community-based study. The proportion meeting criteria for self-reported anxiety and depression disorders was only slightly higher than pre-pandemic [13].

The frequency and severity of anxiety and depression in patients with the most common bowel diseases during the pandemic are almost not reflected in the studies.

The aim of the study was to evaluate the frequency and degree of anxiety and depression in patients with IBS, IBD, and those with CDI during the Covid-19 pandemic.

Materials and Methods. Study subjects were recruited consecutively at the Republican Clinical Hospital of Moldova between March 2020 and March 2022. The following criteria were used to select patients with IBS: age 18–65 years; symptoms consistent with Rome IV criteria; no clinical signs of malabsorption or inflammatory syndrome; normal calprotectin in stool; no abnormalities on colonoscopy; no abnormalities in laboratory tests (hematology, C-reactive protein, routine biochemical tests); no history of organic diseases associated with abdominal pain and/or stool disorders. Patients with IBD were selected according to the following criteria: age 18–65 years; IBD diagnosed endoscopically plus histologically at least 3 months ago; mild to moderate disease activity. CDI was confirmed by enzymatic analysis of glutamate dehydrogenase and toxins A and B of *Clostridioides difficile* in the feces of patients with nosocomial diarrhea. Patients who had taken psychotropic medication for 4 weeks or less prior to the study were excluded. Patients with severe IBD and CDI were excluded.

Anxiety was assessed using the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) developed by Spielberger et al. in 1983. The STAI is the most commonly used measure of non-disorder-specific anxiety and includes 40 self-reported questions: 20 separate questions each for state anxiety (SA) and trait anxiety (TA). The 4-point scale for SA includes answers: not at all, somewhat, moderately so, very much so. The 4-point scale for TA is as follows: almost never, sometimes, often, almost

always. The degree of anxiety was determined using an online calculator (<https://psycho-tests.com/test/spielberger-anxiety-test>). SA and TA were assessed as follows: up to 30 points - no anxiety, 30-45 points - increased anxiety, and more than 45 points - severe anxiety.

Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) was used to assess depression. HAM-D is the oldest tool for determining depression. This scale is assessed by clinicians and consists of 17 items. HAM-D allows the doctor to evaluate not only the presence but also the severity of depression. The sensitivity and specificity of HAM-D are 86,4% and 92,2%, respectively [14].

Continuous data were presented as means ± standard deviations, and categorical data were presented as quantities and proportions for statistical analysis. Group differences were tested using χ^2 test, Fisher’s test, and Student’s test, as appropriate. The statistics were reported as estimates with 95% confidence intervals for ordinal variables and as p-values for continuous variables, with the level of statistical significance specified as 0,05. All statistical analyses were performed with Microsoft Excel.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of Moldova and was conducted according to the Helsinki Declaration on Human and Animal Studies.

Results. A total of 30 IBS, 30 IBD, and 30 CDI patients were enrolled in this study. The main characteristics of patients in the study groups are presented in Table 1. Female patients predominated in all study groups without significant differences between groups. The mean age was similar in the IBS and IBD groups and higher in the CDI group.

Table 1

Characteristics of patients with IBS, IBD and CDI

	IBS group n=30	IBD group n=30	CDI group n=30	P value
Female rate (n / %)	20 (66,6)	18 (60)	18 (60)	0,828
Mean age (years)	40,6±10,2	41,4±14,6	51,8±16,3	0,004
Subtypes of IBS				
- C-IBS (n / %)	15 (50)			
- D-IBS (n / %)	8 (26,7)			
- M-IBS (n / %)	7 (23,3)			
Types of IBD				
- UC (n / %)		26 (86,7)		
- CD (n / %)		4 (13,3)		

IBS - irritable bowel syndrome; IBD – inflammatory bowel disease; CDI – *Clostridioides difficile* infection; C-IBS - constipation-predominant IBS; D-IBS - diarrhea-predominant IBS; M-IBS - mixed-type IBS; UC – ulcerative colitis; CD – Crohn’s disease.

Depression was significantly more common in the IBS and CDI groups than in the IBD group (86,7%, 86,7%, and 56,7% respectively, $p=0,007$). A mild grade of depression was more common in all study groups (Fig. 1).

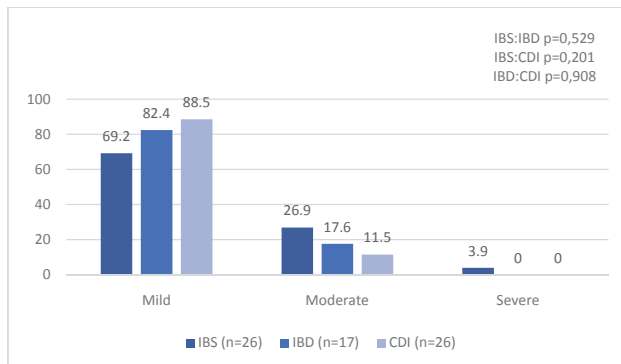


Figure 1. Severity of depression in study groups (among patients with depression, %) (IBS - irritable bowel syndrome; IBD – inflammatory bowel disease; CDI – Clostridioides difficile infection).

Among patients with depression from the IBD and CDI groups, mild depression occurred in the same frequency (82,4% and 88,5%, $p=0,908$), while there were no patients with severe depression. The severity of depression was slightly higher in the IBS group: among patients with depression, 69,2% had mild grades, 26,9% had moderate grades, and 3,9% - had severe grades of depression ($p>0,05$).

The mean depression score reflects the same trend: the most severe situation in the IBS group. The mean score of depression was $13,6\pm 6,0$ in IBS group, $12,5\pm 5,1$ in CDI group, and significantly lower, $8,3\pm 5,6$, in IBD group ($p=0,0008$).

All patients of all study groups had both subtypes of anxiety of varying degrees. Severe state anxiety was found slightly more frequent in the IBS group than in the IBD and CDI groups (60,0%, 46,7%, and 36,7%, respectively; $p=0,192$) (Figura 2). The mean state anxiety score in the IBS group was not higher than in the IBD and CDI groups ($48,6\pm 8,8$, $45,9\pm 8,9$, $46,7\pm 9,3$; respectively; $p=0,483$).

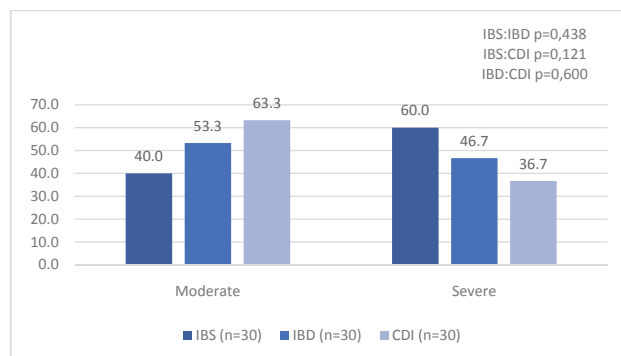


Figure 2. Severity of state anxiety in study groups (%) (IBS - irritable bowel syndrome; IBD – inflammatory bowel disease; CDI – Clostridioides difficile infection).

Trait anxiety was also diagnosed in all patients and was even more frequent and severe than state anxiety. Severe trait anxiety was found more frequent in the IBS group than in the IBD and CDI groups (73,3%; 60,0% and 40,0%; respectively; $p=0,031$) (Figura 3). The mean trait anxiety score was the same in the IBS, IBD, and CDI groups. ($48,8\pm 7,3$; $46,4\pm 7,6$ and $45,4\pm 8,9$; respectively; $p=0,235$).

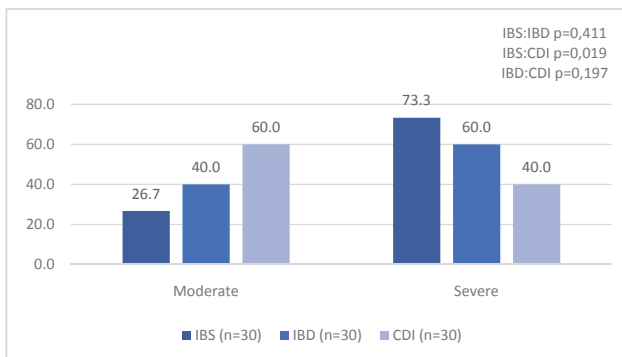


Figure 3. Severity of trait anxiety in study groups (%) (IBS - irritable bowel syndrome; IBD – inflammatory bowel disease; CDI – Clostridioides difficile infection).

Discussion and conclusions. In this study, we investigated the frequency and degree of anxiety and depression in patients with common intestinal diseases during the Covid-19 pandemic. Various studies conducted during the pandemic have revealed that fear of new and poorly understood diseases, social restrictions associated with epidemic measures, and disruptions in work and social activity has led to a significant increase in the frequency of depression and anxiety among the general population [10, 11]. Higher rates of depressive and anxiety symptoms were observed among young persons and those with chronic diseases [12, 15]. A very high frequency of depression (43,3%) and anxiety (45,4%) was found in the cross-sectional online study among young adults (18-30 years) from the U.S. [16]. Another large international study found that patients after COVID-19 had a significantly higher rate of depression compared to controls at the 6-month follow-up [17].

It was logical to assume that the frequency and severity of depression would significantly increase in patients with intestinal diseases during the pandemic period. However, our results even exceeded possible assumptions. The most vulnerable group was found to be patients with IBS, in whom the frequency and severity of depression were highest compared to other groups and significantly exceeded data from previous studies, prior to the pandemic. Thus, according to the results of various studies and their meta-analyses, the frequency of symptoms of depression and anxiety in IBS is on average 20-30% and 35-40%, respectively [2, 3], while

in our group it was 86,7% and 100%, respectively. Moreover, a significant proportion of patients had symptoms of moderate and even severe depression and severe anxiety.

The frequency and severity of depression and anxiety in IBD were lower than in IBS but significantly exceeded data from previous studies. The fact that depression and anxiety are less common in IBD than in IBS is long known [18], and well documented. Nevertheless, different studies indicated that patients with IBD have about a 15-25% prevalence rate of depression and a 20-30% prevalence rate of anxiety [4, 5]. In our study, the frequency of depression was 56,7%, and symptoms of anxiety were found in 100% of patients with IBD.

There are very few studies in the field of psychological disturbance and psychiatric comorbidity in CDI. One of the studies in this field has been devoted to the effect of fecal microbiota transplant on anxiety and depression severity [19]. Using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) tool, the authors demonstrated that anxiety and depression levels were 6,28 and 7,37, respectively. These figures were significantly lower than those we obtained in our study. Thus, although it is not entirely correct to compare the data from various studies conducted before COVID-19 using different tools and methods for diagnosing depression and anxiety with the data from our study, it is possible to conclude that there has been a significant increase in the frequency and severity of these disorders in patients with IBD, CDI, and especially IBS.

Our study is subject to several limitations. First, the sample size was small, and tertiary-care patients were included, who may have experienced more distress than other patients. These factors may have influenced the results and led to overestimation of the findings. Another limitation is that the study did not examine subgroups of patients with different types of IBS. However, previous research has shown no significant differences in the levels of depression and anxiety among patients with IBS with diarrhea, constipation, or mixed forms [20, 21], which allows for the analysis of the group as a whole. Similarly, no significant differences were found in this regard for patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Undoubtedly, more extensive research is needed to obtain more accurate data. Nevertheless, the results of our study lead to the overall conclusion that under stressful threatening medico-social conditions, the rate of depression and anxiety becomes extremely high among patients with IBS, IBD, and CDI, and these patients require appropriate diagnosis and treatment.

Declaration about the conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

Bibliography

1. Lacy B. E. et al. Bowel Disorders. In: *Gastroenterology*. 2016, no. 150, pp. 1393–1407.
2. Madva E.N. et al. Psychiatric comorbidities among adult patients with disorders of gut-brain interaction: Prevalence and relationships to treatment outcomes. In: *Neurogastroenterol Motil*. 2023, no. 35(2), p.14493.
3. Zamani M., Alizadeh-Tabari S., Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2019, no. 50(2), pp. 132–143.
4. Neuendorf R. et al. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. In: *J of psychosomatic research*. 2016, no. 87, pp. 70–80.
5. Barberio B. et al. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. In: *The lancet. Gastroenterology & Hepatology*. 2021, no. 6(5), pp. 359–370.
6. Kang X. et al. Clostridium difficile infection and risk of Parkinson's disease: a Swedish population-based cohort study. In: *European journal of neurology*. 2020, no. 27(11), pp. 2134–2141.
7. Biazzo M., Allegra M., Deidda G. Clostridioides difficile and neurological disorders: new perspectives. In: *Frontiers in neuroscience*. 2022, no. 16, p. 946601.
8. Rogers M. A. et al. Depression, antidepressant medications, and risk of Clostridium difficile infection. In: *BMC medicine*. 2013, no. 11, p. 121.
9. Turcan S., Platon V. Depression in patients with Clostridioides difficile infection. In: Abstract book of World Congress of Gastroenterology, 12-14 Dec 2022, Dubai, PP053.
10. Benke C. et al. Lockdown, quarantine measures, and social distancing: Associations with depression, anxiety and distress at the beginning of the COVID-19 pandemic among adults from Germany. In: *Psychiatry research*. 2020, no. 293, pp. 113462.
11. Zhao S. Z. et al. Mental health crisis under COVID-19 pandemic in Hong Kong, China. In: *International Journal of Infectious Diseases*. 2020, no. 100, pp. 431-433.
12. Feter N. et al. Sharp increase in depression and anxiety among Brazilian adults during the COVID-19 pandemic: findings from the PAMPA cohort. In: *Public health*. 2021, no. 190, pp. 101–107.
13. Klaser K. et al. Anxiety and depression symptoms after COVID-19 infection: results from the COVID Symptom Study app. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021, no. 92(12), pp. 1254-1258.
14. Hu S. et al. Depression and Anxiety Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. In: *Frontiers in psychiatry*. 2021, no. 12, p. 714057.
15. Varma, P. et al. Younger people are more vulnerable to stress, anxiety and depression during COVID-19 pandemic: A global cross-sectional survey. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2021, no. 109, p. 110236.
16. Liu C. H. et al. Factors associated with depression, anxiety, and PTSD symptomatology during the COVID-19

- pandemic: Clinical implications for U.S. young adult mental health. In: *Psychiatry research*. 2020, no. 290, p. 113172.
17. Marasco G. et al. Post COVID-19 irritable bowel syndrome. In: *Gut*, 2023; no. 72, pp. 484–492.
 18. Walker E. A. et al. Psychiatric illness and irritable bowel syndrome: a comparison with inflammatory bowel disease. In: *The American journal of psychiatry*. 1990, no. 147(12), pp. 1656–1661.
 19. Koppenol E. et al. Fecal microbiota transplantation is associated with improved aspects of mental health of patients with recurrent *Clostridioides difficile* infections: effect of FMT on affect in rCDI patients. In: *Journal of Affective Disorders Reports*. 2022, no. 9, p. 100355.
 20. Hr Z. et al. The level and prevalence of depression and anxiety among patients with different subtypes of irritable bowel syndrome: a network meta-analysis. In: *BMC gastroenterology*. 2021, no. 21(1), p. 23.
 21. Banerjee A. et al. Anxiety and Depression in Irritable Bowel Syndrome. In: *Indian journal of psychological medicine*. 2017, no. 39(6), pp. 741–745.

Corresponding author:

Svetlana Turcan, professor,
 Discipline of Gastroenterology,
 Department of Internal Medicine,
Nicolae Testemitanu State University
 of Medicine and Pharmacy,
 Chisinau, Republic of Moldova;
 tel.: 37379436554,
 e-mail: svetlana.turcan@usmf.md

MANIFESTĂRILE DIGESTIVE
LA PACIENȚII CU PNEUMONII
TRENANTE COVID-19

Tatiana DUMITRAȘ, Cornelia TALMACI,
Sergiu MATCOVSCI, Virginia CAȘCAVAL,
Diana FETCO-MEREUȚA
IP USMF Nicolae Testemițanu
IMSP Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).16](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).16)

Rezumat

În primele luni ale pandemiei, COVID-19 era considerat o infecție acută cu rezoluție completă a formelor ușoare și moderate în 2-3 săptămâni. Însă, treptat, au apărut suficiente dovezi că manifestările clinice ale infecției cu virusul SARS-CoV-2 pot persista mai mult de 6 luni. Scopul acestui studiu a constat în evidențierea manifestărilor clinice legate de tractul digestiv și stabilirea interrelației acestora cu pneumoniile prelungite de peste 6 săptămâni la pacienții cu COVID-19 persistent. Studiul a inclus 152 de pacienți spitalizați în secțiile post-COVID cu pneumonii trenante COVID-19, care au fost împărțiți în 2 loturi: lotul I – cu pneumonii ce durau între 4 și 6 săptămâni și lotul II – cu durată pneumoniilor între 6 și 12 săptămâni. Rezultatele obținute au arătat că cea mai frecventă manifestare digestivă a fost diareea (28,9%), urmată de meteorism (26,3%), alterarea gustului (25%), greață (23%), pirozis (13%), disfagie (3,9%) și rectoragie (3,9%). A fost demonstrată lipsa corelației semnificative între manifestările digestive și durata pneumoniilor COVID-19 mai mare de 6 săptămâni.

Cuvinte-cheie: COVID-19, manifestări digestive, pneumonii trenante

Summary

Digestive manifestations in patients with slowly resolving COVID-19 pneumonias

In the early months of the pandemic, COVID-19 was considered to be an acute infection with complete resolution of mild and moderate forms within 2-3 weeks, over time there has been sufficient evidence that clinical manifestations of SARS-CoV-2 infection can persist for more than 6 months. The aim of the study was to highlight digestive system clinical manifestations and to establish their interrelation with the duration of pneumonia longer than 6 weeks in patients with persistent COVID-19. The study included 152 patients hospitalized in post-COVID wards with COVID-19 pneumonia, divided into 2 groups: group I with the duration of pneumonia 4-6 weeks, and group II - with the duration of pneumonia 6-12 weeks. The data showed that among the digestive manifestations, the most common were diarrhea (28.9%), followed by flatulence (26.3%), altered taste (25%), nausea (23%), heartburn (13%), dysphagia (3.9%), and rectal bleeding (3.9%). No significant correlation was shown between digestive manifestations and duration of COVID-19 pneumonia longer than 6 weeks.

Keywords: COVID-19, digestive manifestations, slowly-resolving pneumonias

Резюме

Клинические проявления со стороны пищеварительного тракта у пациентов с затяжными пневмониями COVID-19.

В первые месяцы пандемии COVID-19 рассматривалась как острая инфекция с полным разрешением легких и

среднетяжелых форм в течение 2-3 недель, однако со временем появилось достаточно доказательств того, что клинические проявления SARS-CoV-2-инфекции могут сохраняться более 6 месяцев. Целью данного исследования было выделить клинические проявления со стороны пищеварительного тракта и установить их взаимосвязь с длительностью пневмонии более 6 недель у пациентов с персистирующим COVID-19. В исследование были включены 152 пациента, госпитализированных в постковидные отделения с затяжными пневмониями COVID-19, разделенных на 2 группы: I группа - с длительностью пневмонии 4-6 недель и II группа - с длительностью пневмонии 6-12 недель. Полученные данные показали, что среди клинических проявлений со стороны пищеварительного тракта наиболее часто встречалась диарея (28,9%), затем следовали метеоризм (26,3%), изменение вкусовых ощущений (25%), тошнота (23%), изжога (13%), дисфагия (3,9%) и ректальные кровотечения (3,9%). Не была обнаружена значимая корреляция между клиническими проявлениями со стороны органов пищеварения и длительностью пневмонии COVID-19 более 6 недель.

Ключевые слова: COVID-19, проявления, пищеварительный тракт, затяжные пневмонии

Introducere

Deși, pe data de 5 mai 2023, pandemia devastatoare cauzată de coronavirusul 2019 (COVID-19) a fost declarată oficial încheiată, noi cazuri continuă să fie raportate până în prezent, iar consecințele infecției cu noul coronavirus SARS-CoV-2 rămân să fie o provocare și o oportunitate de transformare pentru toate nivelurile de asistență medicală din întreaga lume [1, 2, 3]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, la data de 16 iulie 2023, la nivel mondial au fost înregistrate 691 477 545 de milioane de cazuri de îmbolnăvire cu COVID-19 cu 6 899 718 de decese, iar în Republica Moldova s-au înregistrat 620758 de cazuri, dintre care 12 124 cu sfârșit letal [4]. În primele luni ale pandemiei, COVID-19 era considerată o infecție acută cu rezoluție completă a formelor ușoare și moderate într-un interval de 2-3 săptămâni. Cu toate acestea, în timp, au apărut tot mai multe dovezi că manifestările clinice pot persista mai mult de 6 luni [5].

La data de 30 octombrie 2020, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijire din Regatul Unit a propus pentru prima dată o clasificare a CO-

VID-19 în funcție de durata simptomelor: 1) infecția acută COVID-19, care include semne și simptome cu durată până la 4 săptămâni; 2) COVID-19 simptomatic persistent (long COVID-19), definit ca prezența semnelor și simptomelor de la 4 până la 12 săptămâni; 3) sindromul post-COVID, care include simptome și anomalii persistente sau prezente peste 12 săptămâni de la debutul COVID-19 acut și care nu pot fi atribuite altor diagnostice [6]. Astfel că definiția pneumoniei trenante COVID-19, în care „după 4 săptămâni nu survine resorbția radiologică a infiltratului inflamator (după cel puțin 10 zile de antibioterapie), pe fundalul ameliorării tabloului clinic sau persistenței unor semne clinice și biologice”, se încadrează perfect în noțiunea de COVID persistent (long COVID) [7].

Simptomele la pacienții cu COVID îndelungat și sindromul post-COVID au fost raportate în 22-80% cazuri. Actualmente, persistența simptomelor datorate COVID-19 este explicată prin: răspuns inflamator sistemic accentuat cu afectare pluriorganică, posibila reinfectare, dereglări imune ce contribuie la persistența viremiei, sindrom post-terapie intensivă, suprapunerea infecției bacteriene, inclusiv nosocomiale, dezvoltarea complicațiilor, agravarea comorbidităților preexistente și reacții adverse la medicamentele administrate [8, 9].

Este bine cunoscut faptul că virusul SARS-CoV-2 infectează celulele care exprimă enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE 2) la suprafața lor. Aceste celule sunt situate practic în toate organele, reprezentate în plămâni de pneumocite de tip II și macrofage alveolare, iar în sistemul digestiv – de enterocite, celulele ficatului, ale pancreasului etc. [10]. În topul celor 10 cele mai frecvente manifestări ale COVID-19 persistent au fost descrise oboseala, urmată de dispnee, mialgii, tuse, iar pe ultimele două poziții din această lista - diareea și alterarea gustului [10].

Este de menționat că manifestările digestive au fost studiate detaliat la pacienții cu COVID-19 acut atât în studiile autohtone, cât și în cele internaționale, fiind descrise afectarea ficatului, intestinului subțire și gros, precum și a pancreasului [11, 12, 13].

Referitor la perioada de COVID îndelungat (long COVID) și post-COVID, o atenție deosebită s-a acordat diareei (inclusiv episoadelor recurente) din colita cauzată de *Clostridium difficile* [14, 15]. În același timp, izolarea particulelor virale SARS-CoV-2 din materiile fecale și din mucoasa intestinală la endoscopie susține capacitatea virusului SARS-CoV-2 de a exista, de a se replica, de a infecta și a reinfecta tractul gastrointestinal [5]. În prezent, există puține studii care explorează manifestările digestive și evoluția pneumoniilor în cazurile de COVID-19 persistent, marea majoritate având durata pneumoniilor de 4-6 săptămâni.

Scopul acestui studiu a constat în evidențierea manifestărilor clinice din partea tractului digestiv și stabilirea interrelației acestora cu durata pneumoniilor mai mare de 6 săptămâni la pacienții cu COVID-19 persistent.

Materiale și metode. Studiul de tip transversal a inclus 152 de pacienți spitalizați cu pneumonii trenante cauzate de virusul SARS-CoV-2 în secțiile de profil post-COVID ale Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime” în perioada august 2020 - septembrie 2021. Drept criterii de includere au servit: vârsta pacienților mai mare de 18 ani, spitalizare anterioară în secțiile destinate COVID-19, durata clinico-radiologică a pneumoniei mai mare de 4 săptămâni, spitalizare repetată în secțiile de profil. Pacienții au fost divizați în 2 loturi în funcție de durata perioadei COVID persistent: lotul I (4-6 săptămâni) – 104 pacienți și lotul II (6-12 săptămâni) – 48 de pacienți. Toți pacienții au fost supuși unui examen clinic amănunțit, au fost studiate extrasele și radiografiile toracelui din staționarul COVID, evaluate datele de laborator și investigațiile instrumentale (radiografia toracelui, tomografia computerizată a toracelui, ECG, ultrasonografia abdominală). Obiectivele finale ale studiului au inclus stabilirea frecvenței manifestărilor digestive, evaluarea corelației între manifestările digestive și durata pneumoniei COVID-19 mai mare de 6 săptămâni.

Analiza statistică variațională și corelațională a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS, versiunea 23.0. Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Rezultate

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de $61,3 \pm 10,2$ ani pentru lotul I și $63,9 \pm 11,4$ ani pentru lotul II, bărbații constituind 57 (54,8%) și 22 (45,8%), respectiv, $p > 0,05$. Dintre comorbiditățile preexistente infecției cu COVID-19 am observat predominarea celor de natură cardiovasculară și metabolică: hipertensiune arterială - 75 (72,1%) versus 33 (68,8%) insuficiență cardiacă - 55 (52,9%) versus 27 (56,3%), diabet zaharat - 31 (29,8%) versus 18 (37,5%), obezitate - 25 (24%) versus 15 (31,3%), boala renală cronică - 19 (18,3%) versus 13 (27,1%), afecțiuni hepatice cronice - 14 (13,5%) versus 10 (20,8%), $p > 0,05$.

Principalele acuze la internare în secțiile post-COVID au fost următoarele: dispnee – în 96 de cazuri (92,3%) din lotul I versus 45 de cazuri (93,8%) din lotul II, tuse – în 51 de cazuri (49%) versus 30 de cazuri (62,5%), expectorații – în 19 cazuri (18,3%) versus 13 cazuri (27,1%), febră mai mare de 38°C – în 62 de cazuri (59,6%) versus 23 de cazuri (47,9%), respectiv. Auscultația pulmonară a evidențiat murmur

vezicular diminuat – în 100 de cazuri (96,2%) versus 42 (87,5%), crepitații 36 de cazuri (34,6%) versus 20 (41,7%) și raluri uscate 21 de cazuri (20,2%) versus 12 cazuri (25%), respectiv, $p > 0,05$.

Cea mai frecventă manifestare digestivă a fost diareea, menționată de pacienții din lotul I în 32 de cazuri (30,8%) versus 12 cazuri (25%) din lotul II, urmată de meteorism, alterarea gustului, greață, pirozis, disfagii, rectoragie (tabelul 1). Cu privire la diaree, menționăm că în 4 cazuri s-a identificat prezența *Clostridium difficile* toxigen în materiile fecale, în restul cazurilor s-a presupus o posibilă infecție cu *C. difficile* de gravitate medie sau severă (confirmată *ad juvantibus* prin răspuns pozitiv la tratamentul cu vancomicină perorală). De asemenea, a fost confirmată disbioza intestinală cu coprocultură pozitivă pentru *Klebsiella* în 4 cazuri, tratamentul fiind suplimentat cu bacteriofagi perorali.

Dintre manifestările de laborator, hipoalbuminemia a fost cea mai frecventă modificare din ambele loturi, urmată de anemie, leucocitoză, creșterea creatininei serice și a ureei serice, hiponatriemie, majorarea transaminazelor și amilazei serice (figura 1).

Radiografia toracelui a relevat afectarea a 1-2 segmente pulmonare în 16 cazuri (15,3%) din lotul I versus 8 cazuri (16,7%) din lotul II, afectare polisegmentară bilaterală – în 79 de cazuri (76%) versus 35 (72,9%), afectare alveolară difuză – în 9 cazuri (8,7%) versus 5 (10,4%), revărsat pleural – în 10 cazuri (9,6%) versus 6 (12,5%), cavitați – în 6 cazuri (5,8%) versus 1 (2%), respectiv, $p > 0,05$.

Majoritatea pacienților din ambele loturi de studiu au prezentat o ameliorare clinică semnificativă la momentul externării. O dinamică radiologică pozitivă evidentă a fost observată în 69 de cazuri (66,3%) din lotul I versus 34 de cazuri (70,8%) din

Tabelul 1

Manifestări digestive în funcție de durata pneumoniilor trenante COVID-19

Manifestările digestive	Total (n=152), %	Lotul I, durata 4-6 săptămâni (n=104), %	Lotul II, durata 6-12 săptămâni (n=48), %	P
Diaree	44 (28,9%)	32 (30,8%)	12 (25%)	> 0,05
Meteorism	40 (26,3%)	30 (28,8%)	10 (20,8%)	> 0,05
Alterarea gustului	38 (25%)	30 (28,8%)	8 (16,7%)	> 0,05
Greață	35 (23%)	28 (26,9%)	7 (14,6%)	> 0,05
Pirozis	20 (13,2%)	15 (14,4%)	5 (10,4%)	> 0,05
Disfagie	6 (3,9%)	5 (4,8%)	1 (2,1%)	> 0,05
Rectoragie	6 (3,9%)	4 (3,9%)	2 (4,2%)	> 0,05

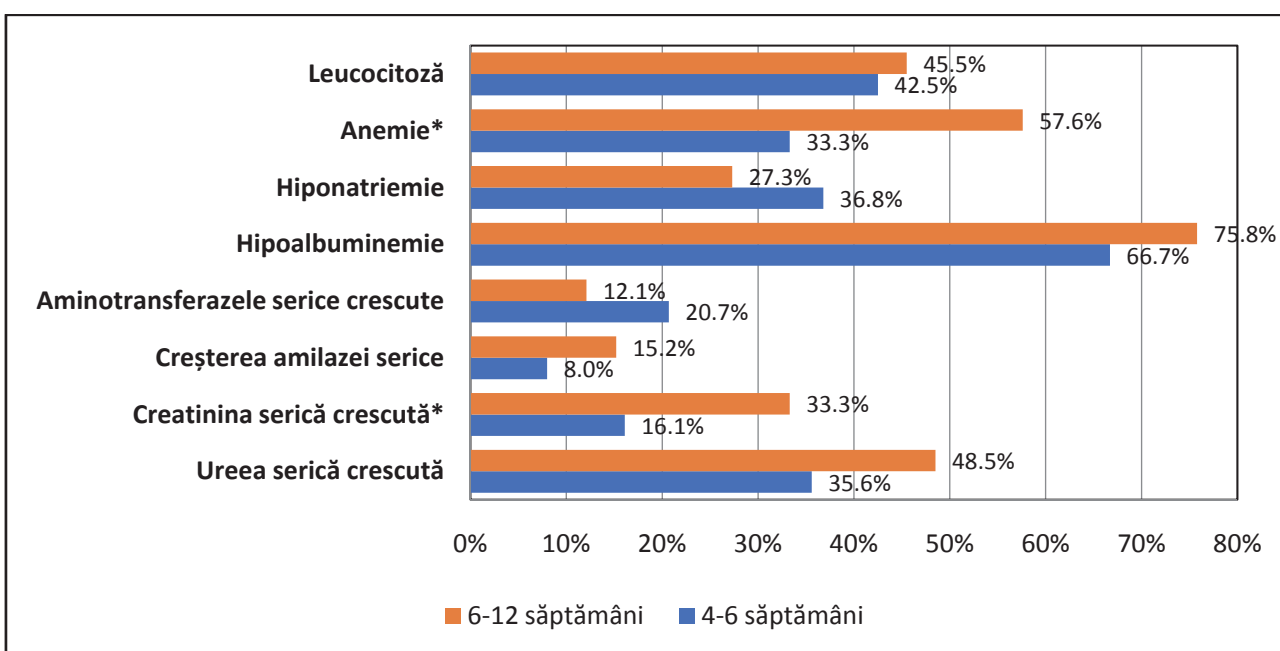


Figura 1. Modificările de laborator în funcție de durata pneumoniilor trenante COVID-19, (*- $p < 0,05$)

lotul II, iar în 8 cazuri (7,7%) din primul lot versus 6 cazuri (12,5%) din al doilea lot, au înregistrat o rezoluție radiologică completă. Pe parcursul spitalizării în secțiile post-COVID, au înregistrat următoarele complicații: insuficiența respiratorie tratată prin oxigenoterapie – în 90 de cazuri (86,5%) din lotul I versus 40 de cazuri (83,3%) din lotul II; agravarea insuficienței cardiace preexistente – în 23 de cazuri (22,1%) versus 20 (41,7%), $p < 0,05$; colită – în 32 de cazuri (30,8%) versus 12 (25%); tromboembolism pulmonar – în 5 cazuri (4,8%) versus 2 (4,2%); sindrom coronarian acut - în 6 cazuri (5,8%) versus 2 (4,2%); șoc de diferite etiologii – în 16 cazuri (15,4%) versus 5 (10,4%); imposibilitatea de autodeplasare 15 cazuri (14,4%) versus 17 (35,4%), respectiv, cu o semnificație statistică $p < 0,05$.

Analiza corelațională a demonstrat o corelație slabă pozitivă între durata pneumoniilor COVID-19 mai mare de 6 săptămâni cu imposibilitatea de autodeplasare a pacienților ($rs=0,316$), agravarea insuficienței cardiace preexistente ($rs=0,285$), anemie ($rs=0,224$), creatinina serică crescută ($rs=0,192$), $p < 0,05$. În același timp, noi nu s-a identificat o corelație semnificativă între manifestările digestive și durata pneumoniilor trenante COVID-19.

Discuții

Datele din literatura de specialitate și experiența acumulată de noi de la începutul pandemiei COVID-19 până în prezent au demonstrat că lupta împotriva infecției cu virusul SARS-CoV-2 nu se încheie cu gestionarea perioadei acute. Conform diferitor studii, mai mult de 50% dintre pacienții cu COVID-19 prezintă simptome care persistă mai mult de 4 săptămâni [8]. Deși infecția cauzată de acest virus afectează în primul rând sistemul respirator, afectarea tractului digestiv nu poate fi neglijată, având în vedere că receptorul celular pentru SARS-CoV-2, ACE2, este foarte bine exprimat în sistemul digestiv [12].

Într-un studiu retrospectiv autohton condus de Tcaciuc E. și colegii, dintr-un grup de 1835 de pacienți cu COVID-19 acut, 18% au raportat simptome digestive, diareea fiind cel mai frecvent simptom (11,8%), întâlnit preponderent la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice preexistente [11]. În acord cu datele studiului sus-menționat, la pacienții noștri cu COVID persistent cea mai comună manifestare digestivă a fost diareea, inclusiv recurentă, înregistrată în 28,9% din cazuri.

Pentru explicarea diareei persistente în contextul COVID-19 au fost propuse mai multe mecanisme patogenetice. Virusul SARS-CoV-2 pătrunde în celula gazdă prin receptorul ACE2, apoi întrerupe activarea receptorilor mTOR, ceea ce reduce producția de peptide antimicrobiene. În ansamblu, aceste procese afectează microbiomul intestinal normal, contribu-

ind la producția de citokine proinflamatorii. Factori precum vârsta, utilizarea de antibiotice (în special, fluorochinolonele, cefalosporinele), de preparate antivirale (remdesivir, favipiravir, lopinavir), de monocorpi monoclonali (tocilizumab), comorbiditățile importante și subnutriția pot influența negativ microbiota intestinală [15].

În cadrul diareei persistente asociate cu COVID-19, s-a constatat o diminuare a populației bacteriilor intestinale comensale (*Lactobacillus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium ventriosum*, *Bacteriodelor spp.*) și o creștere a microflorei condiționat patogene sau patogene (*Clostridium difficile*, *Clostridium hathewayi*, *Coprobacillus*, *Klebsiella*, *Streptococcus etc.*). Tulpinile probiotice (de exemplu, *Bifidobacterium*), care produc butirat, un acid gras cu lanț scurt care menține integritatea epitelului intestinal, sunt scăzute din cauza diminuării aportului de aminoacizi [14, 16]. Alterarea populației normale a microbiotei intestinale afectează tractul respirator prin intermediul sistemului imunitar comun al mucoaselor [17].

Dintre manifestările de laborator, hipoalbuminemia a fost înregistrată la peste 50% dintre pacienții din ambele loturi din studiul nostru, fiind explicată de noi prin pierderi proteice cauzate de diaree, hipercatabolism, dereglare a funcției proteosintetice a ficatului, aport scăzut al proteinelor. Referitor la creșterea transaminazelor (ALAT, ASAT) și a amilazei serice, acestea au fost observate într-un procent mai mic și fără diferențe semnificative între loturi. De asemenea, nu am identificat corelații semnificative între manifestările digestive, creșterea transaminazelor și durata pneumoniei COVID-19 mai mare de 6 săptămâni. Contrar acestor rezultate, un alt studiu retrospectiv realizat de Chen L. și colegii a arătat că nivelurile ridicate de ALAT și ASAT pot prezice riscul de recurență a infecției cu COVID-19 pe termen lung [13]. Ca posibile mecanisme ale creșterii transaminazelor hepatice și a amilazei serice au fost propuse: efectul cipopatic direct al virusului SARS-CoV-2 asupra celulelor ficatului și pancreasului, răspunsul inflamator sistemic („furtuna citokinică”), leziuni celulare induse de medicamente, ischemia hipoxemică, reactivarea infecției din hepatitele virale preexistente [10, 18].

Concluzii

Manifestările digestive la pacienții cu pneumonii trenante COVID-19 au fost dominate de diaree, urmată de meteorism, alterarea gustului, greață, pirozis, disfagii, rectoragie.

Analiza corelațională a demonstrat absența unei corelații semnificative între manifestările digestive și durata pneumoniilor COVID-19 care depășește 6 săptămâni.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarație de finanțare. Autorii declară lipsa de finanțare.

Bibliografie

1. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. World Health Organization. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
2. Zarbailov N. Tendințe în transformarea asistenței medicale primare în regiunea Europeană a OMS în timpul pandemiei. In: *Sănătatea Publică, Economie și Management în Medicină*. 2021; 4(91): 5-15. [https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.4\(91\).5-15](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.4(91).5-15).
3. Calancea V., Matcovschi S., Sirbu I. et al. COVID-19: pneumonia and comorbidities at three sites of medical care. In: *European Respiratory Journal*. 2021; 58 (65): 291. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA291>.
4. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accesat la 16.07.2023).
5. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. In: *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2021;58(5):297-310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>.
6. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN and RCGP rapid guideline. In: *BMJ*. 2021; 372: n136. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
7. Protocol Clinic Național „PCN-3 Pneumonia comunitară la adult”, Chișinău, 2020, 39 p. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/12/PCN-3-Pneumonia-comunitara-la-adult.doc>.
8. Taylor R.R., Trivedi B., Patel N. et al. Post-COVID symptoms reported at asynchronous virtual review and stratified follow-up after COVID-19 pneumonia. In: *Clin Med (Lond)*. 2021;21(4): e384-e391. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0037>.
9. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. In: *J Infect*. 2021;82(3):378-383. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>.
10. Tcaciuc E., Olaru-Stavila C. Impairment of the digestive system in the novel coronavirus Infection. In: *Moldovan Journal of Health Science*. 2020; 24(2): 59-69. https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/13053/1/Tcaciuc_Olaru_Stavila_Afectarea_sistemului_digestiv_in_infec-tia_cu_coronavirusul_de_tip_nou_p.59_69.pdf.
11. Tcaciuc E., Olaru-Stavila C., Alexa Z. et al. Gastrointestinal manifestations in hospitalized patients with chronic liver disease and COVID-19. In: *Medicine and Pharmacy Reports*. 2022; 3(94): 5-11. <https://doi.org/10.15386/MPR-2516>.
12. Posmag V., David L., Dumitrascu D.L. Digestive involvement in COVID-19: what we have learned in the past 12 months. In: *Medicine and Pharmacy Reports*. 2021; 94 (4): 395 – 401. <https://doi.org/10.15386/mpr-2061>.
13. Chen L.Z., Lin Z.H., Chen J. et al. Can elevated concentrations of ALT and AST predict the risk of ‘recurrence’ of COVID-19? In: *Epidemiol Infect*. 2020;148: e218. <https://doi.org/10.1017/S0950268820002186>.
14. Burduniuc O., Caterenciuc N., Halacu A. et al. Managementul infecției cu Clostridioides difficile: Ghid. Chișinău, 2021, 66 p. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/06/>.
15. Freire M.P., Salaroli Oliveira M., Mihailenko M. et al. Frequency and factors associated with hospital readmission after COVID-19 hospitalization: the importance of post-COVID diarrhea. In: *Clinics*. 2022; 77: 100061. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100061>.
16. Peltec A., Bersan A. Diareea cronică la pacienții cu infecția Clostridium difficile în asociere cu COVID-19. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2022; 2 (93-S): 181-187. <http://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/13053>.
17. Juthi R.T., Sazed S.A., Sarmin M. et al. COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. In: *International Journal of Infectious Diseases*. 2023; 126: 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.018>.
18. Lozano-Sepulveda S.A., Galan-Huerta K. et al. SARS CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? In: *Ann Hepatol*. 2020; 19 (6): 592-596. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.062>.

Autor corespondent:

Tatiana Dumitraș,

dr. șt. med., conf. univ.,

Disciplina de sinteze clinice,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF Nicolae Testemițanu

tel.: +373 69652245

e-mail: tatiana.dumitras@usmf.md

ASPECTS OF CO-INFECTION
WITH VIRAL HEPATITIS
IN TUBERCULOSIS PATIENTS

UDC: 616.36-002:616.24-002.5

Stela KULCIŢKAIA¹, Vasile POPA²,

Igor IVANES¹, Alina PREPELITA³

¹Pneumology and allergology discipline, Department of Internal
Medicine Nicolae Testemitanu PI State University
of Medicine and Pharmacy

²PMSI Municipal Clinical Hospital of Phthisiopneumology

³PMSI Clinical Hospital for Infectious Diseases Toma Ciorbă

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).17](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).17)

Summary

This study focuses on the impact of viral hepatitis (VH) co-infection on patients with tuberculosis (TB), specifically regarding liver impairment and treatment outcomes. The research is a descriptive, retrospective analysis of patients diagnosed with pulmonary TB and VH, who were hospitalized for treatment from 2019 to 2021. A comparison was made between the parameters of the study group (91 patients with pulmonary TB and VH) and the control group (113 patients with pulmonary TB but no VH). The odds ratio (OR) was calculated to determine the probability of developing TB in the presence of risk factors, with a 95% confidence interval (CI) used to assess precision. Data analysis was performed using Microsoft Office 2007 Excel. The study revealed a significant predominance of males in patients with pulmonary TB and VH, with the most common age range being between 30 and 50 years. Infiltrative pulmonary TB was the most frequent diagnosis, and microbiological confirmation of TB remained a challenge. The occurrence of complications was notably high in patients with pulmonary TB and VH. The study also observed a high rate of retreatment and cases of death among patients with TB and VH as treatment outcomes. Overall, the research provides valuable insights into the severity, progression, and treatment response of TB patients with co-existing viral hepatitis.

Keywords: tuberculosis, viral hepatitis, treatment

Rezumat

Aspectele coinfecției cu hepatite virale la pacienții cu tuberculoză

Acest studiu se concentrează asupra impactului coinfecției cu hepatită virală (HV) asupra pacienților cu tuberculoză (TB), în special în ceea ce privește afectarea ficatului și rezultatele tratamentului. Cercetarea este o analiză descriptivă, retrospectivă a pacienților diagnosticați cu TB pulmonară și HV, care au fost spitalizați pentru tratament în perioada 2019-2021. Parametrii grupului de studiu (91 de pacienți cu TB pulmonară și HV) au fost comparați cu cei ai grupului de control (113 pacienți cu TB pulmonară, dar fără HV). Raportul probabilităților (RP) a fost calculat pentru a determina potențialitatea dezvoltării TB în prezența factorilor de risc, cu un interval de încredere de 95% (IC) utilizat pentru a evalua precizia. Analiza datelor a fost realizată folosind Microsoft Office 2007 Excel. Rezultatele studiului au indicat o predominanță semnificativă a sexului masculin în rândul pacienților cu TB pulmonară și HV, cea mai frecventă grupă de vârstă fiind între 30 și 50 de ani. TB pulmonară infiltrativă a fost cel mai frecvent diagnostic, iar confirmarea microbiologică a TB a rămas o provocare. Incidența complicațiilor a fost semnificativ de mare la pacienții cu TB pulmonară și HV. Studiul a evidențiat, de asemenea, o rată ridicată de retratament și cazuri de deces la pacienții cu TB și HV ca rezultate ale tratamentului. În ansamblu, cercetarea furnizează perspective valoroase asupra severității, evoluției și răspunsului la tratament al pacienților

cu TB și hepatită virală concomitentă.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, hepatită virală, tratament

Резюме

Аспекты сопутствующей инфекции вирусными гепатитами у больных туберкулезом

Данное исследование сосредоточено на изучении влияния сопутствующей инфекции вирусным гепатитом (ВГ) на пациентов с туберкулезом (ТБ), в частности на повреждение печени и результаты лечения. Исследование является описательным, ретроспективным анализом пациентов, у которых был диагностирован легочный ТБ и ВГ, и которые госпитализировались для лечения в период с 2019 по 2021 годы. Было проведено сравнение параметров группы исследования (91 пациент с легочным ТБ и ВГ) с параметрами контрольной группы (113 пациентов с легочным ТБ без ВГ). Отношение вероятностей (ОВ) было рассчитано для определения вероятности развития ТБ при наличии факторов риска, с использованием 95% доверительного интервала (ДИ) для оценки точности. Обработка данных была выполнена с использованием Microsoft Office 2007 Excel. Исследование выявило значительное преобладание мужчин среди пациентов с легочным ТБ и ВГ, наиболее распространенный возрастной диапазон составляет от 30 до 50 лет. Наиболее часто устанавливаемым диагнозом является инфильтративный легочный ТБ, и микробиологическое подтверждение ТБ остается сложной задачей. Частота осложнений у пациентов с легочным ТБ и ВГ оказалась высокой. Также было отмечено высокое количество случаев рецидива и летальных исходов среди пациентов с ТБ и ВГ после завершения лечения. В целом, данное исследование предоставляет ценные сведения о тяжести, динамике и результативности лечения пациентов с туберкулезом в сочетании с вирусным гепатитом.

Ключевые слова: туберкулез, вирусный гепатит, лечение

Introduction

Tuberculosis remains a significant medical and social problem, characterized by its widespread prevalence, increasing number of patients, high disability and mortality rates, as well as the toxicity of antituberculosis therapy. Among the common comorbidities observed in tuberculosis (TB) patients, liver damage has been frequently noted [1, 4]. Viral hepatitis in TB patients can elevate the risk of hepatotoxicity, thereby impacting the effectiveness of antituberculosis treatment.

Standard therapy for active TB is associated with several notable side effects, with drug-induced liver injury (DILI) being the most severe, carrying a mortality rate of up to 5% [7, 11]. The incidence of DILI resulting from antituberculosis treatment has been reported variably, ranging between 2% and 28%. Factors such as HLA phenotype and ethnicity have been identified as influencers of an individual's risk for a hepatotoxic drug reaction [5]. The clinical presentation of DILI ranges from transient mild elevation of liver enzymes to fulminant liver failure. Typically, DILI is defined as an increase in serum alanine transaminase (ALT) levels greater than 3 or 5 times the upper limit of normal, with or without symptoms of acute hepatitis, respectively [10]. Understanding the mutual influence of two infections, namely pulmonary TB and viral hepatitis, is of great interest due to their frequent co-occurrence and the liver's crucial role in immune response, detoxification, and the metabolism of anti-tuberculosis drugs. Persistent viral infections can introduce changes in homeostasis, metabolic and immune reactions, leading to new qualitative characteristics of tuberculosis [2, 13].

In recent years, there has been an increase in co-infections involving various viruses. According to the World Health Organization (WHO), approximately 240 million people worldwide are chronically infected with hepatitis B virus (HBV) [20, 21]. The estimated global prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection is around 3%, with 170 million individuals being chronic carriers. European countries report a prevalence of HCV in the general population ranging from 0.5% to 2%. Effective therapies exist for both HBV and HCV, particularly when diagnosed before advanced liver disease occurs. Early detection and treatment are crucial for minimizing the health burden associated with chronic HBV and HCV infections [12, 13]. Viral hepatitis, particularly those transmitted parenterally, poses a significant public health challenge for the Republic of Moldova, characterized by high morbidity, mortality, and disability rates due to chronic infection. In the Republic of Moldova, approximately 30,000 cases of chronic hepatitis B virus infection and 3,000 cases of liver cirrhosis caused by the same etiology are reported. Moreover, individuals infected with the hepatitis B virus have a high potential for coinfection with the hepatitis D virus. In our country, around 15,000 people are registered with chronic hepatitis C virus infection and approximately 2,500 with liver cirrhosis caused by this virus. Statistical data from 2019 in the Republic of Moldova show a total of 3,523 new cases of viral hepatitis, including 733 (20.8%) cases of acute viral hepatitis and 2,790 (79.2%) cases of chronic forms.

According to international institutions, the Republic of Moldova ranks first in the world for mortality from cirrhosis of the liver, with 71.2 deaths per 100,000 population [12].

Patients with HBV and/or HCV who develop TB are at a higher risk of both pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. Extra-pulmonary forms, especially tuberculous peritonitis, and disseminated tuberculosis, are more common in those with viral hepatitis. Additionally, the bacterium responsible for tuberculosis is more virulent, and the risk of developing multidrug-resistant tuberculosis is elevated [12].

Viral hepatitis exhibits a higher incidence in risk groups, including individuals with social factors associated with TB such as HIV infection, alcoholism, smoking, and drug use [22]. These comorbidities contribute to liver damage and can increase the hepatotoxicity of antituberculosis drugs, potentially affecting the successful treatment of TB patients [1, 11].

Directives aimed at reducing the burden of TB in the Republic of Moldova are established within the National Tuberculosis Control Program (PNCT) for the years 2021-2025, the World Health Organization Strategy "End TB" for the years 2015-2035, and other national and international documents in the field [16, 18].

The COVID-19 pandemic caused by the "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2) has had a significant impact on public health services worldwide due to its rapid global spread, severe disease presentation, high mortality rate (resulting in 4 million deaths), and the strain it places on healthcare systems. The impact of COVID-19 on TB services has been extensively described, with most countries experiencing a reduction in the number of diagnosed and managed TB cases due to limited access, delayed diagnosis of advanced forms, and overwhelmed health services. According to data from the WHO, TB cases decreased by 18% between 2019 and 2020, from 7.1 to 5.8 million cases. Furthermore, there is a projected 20% increase in TB deaths over the next five years as a result of the COVID-19 pandemic [3, 14].

In recent years, despite declining epidemiological indicators such as TB incidence and mortality in the Republic of Moldova, treatment success remains problematic [16, 18]. This **study aims** to analyze the evolution of pulmonary tuberculosis in patients with viral hepatitis.

Materials and Methods. To investigate the structure, features, and clinical manifestations of patients with pulmonary tuberculosis under current epidemiological and socioeconomic conditions, with the goal of improving effective tactics for detection, evidence-based treatment, and monitoring, we

analyzed 91 cases of patients diagnosed with pulmonary tuberculosis and viral hepatitis.

This paper presents a retrospective observational descriptive study conducted between January 1, 2019, and December 31, 2021, on hospitalized patients diagnosed with pulmonary tuberculosis (confirmed and unconfirmed bacteriologically) and viral hepatitis who were admitted for treatment at the Public Medical-Sanitary Institution Municipal Clinical Hospital Phthisiopneumology mun. Chisinau during the years 2019-2021.

The analysis of primary data involved calculating the simple arithmetic mean using the formula, which represents the average value obtained by summing the individual values in a homogeneous community and dividing it by the total number of cases studied [28].

Statistical processing was performed by calculating the odds ratio (OR) or probability ratio (PR). OR was calculated for qualitative parameters, considering them as risk factors for TB. A control group of 113 patients with pulmonary TB but without viral hepatitis was used to determine the OR for the probability of developing TB in the presence of a risk factor. The 95% confidence interval (CI) was used to estimate the precision of the OR, where a larger CI indicates a lower level of precision, while a smaller CI indicates higher precision. An OR is considered statistically true if the CI does not include 1. An OR of 1 implies that the exposure does not affect the odds of the outcome, an OR greater than 1 suggests that the exposure is associated with higher odds of the outcome, and an OR less than 1 indicates that the exposure is associated with lower odds of the outcome. OR calculations were performed using Microsoft Office 2007 Excel software.

Results and Discussion

In this study, we examined the gender affiliation of the 91 patients included, finding that a majority of them were male (79%), while only a small percentage were female (21%). The main group consisted mostly of men, with a male-to-female ratio of 4.1:1. By calculating the odds ratio (OR) for the epidemiological association force, we determined that the risk of men with TB and HV was 3.105 times higher compared to females, indicating an increased risk for males in developing TB when viral hepatitis is present.

The literature indicates a concerning trend of tuberculosis "rejuvenation" in recent decades, with young and active individuals becoming affected by the disease. We analyzed the age of the patients in the study and found that those between 30 and 50 years old predominated, indicating that they were young and capable of working. This age group also

had a higher prevalence of risk factors for both TB and viral hepatitis, such as drug use, alcohol abuse, smoking, and detention. Calculating the odds ratio (OR) in different age groups, we observed that the risk of exposure was lower in those below 50 years old (OR = 0.4, 95% CI = 0.21-0.83) and higher in those above 51 years old (OR = 2.38, 95% CI = 1.2-4.7) compared to patients without viral hepatitis.

The place of residence is known to influence the frequency of various diseases, including tuberculosis. We analyzed the domicile of the patients and found that those living in the city had a higher likelihood of having both TB and HV compared to those in the suburbs. However, after calculating the odds ratio (OR) for the epidemiological association force, we determined that the risk was not statistically significant, as the confidence interval included 1 (OR = 0.5, 95% CI = 0.33-1.064). Therefore, the association between domicile and the presence of TB and HV was not supported by statistical evidence.

Social status plays a crucial role in determining the risk group for tuberculosis, as it reflects the level of immunocompetence. Officially employed individuals are more likely to have a stable immunocompetent status due to better material resources for adequate nutrition. Among the patients included in the study, only 30% were officially employed, while the majority had unsatisfactory material income or were retired or disabled. Calculating the odds ratio (OR), we found that the risk was 3.734 times higher in unemployed patients diagnosed with TB and HV compared to those with employee status (95% CI = 1.48-9.39).

In terms of clinical forms of tuberculosis, infiltrative pulmonary TB was the most frequently diagnosed among patients with viral hepatitis as a comorbidity, followed by fibro-cavitary TB, tuberculous pleurisy, disseminated TB, and nodular pulmonary TB. These findings align with the known frequency of clinical forms of TB diagnosed in adults. The type of TB case is epidemiologically significant, as re-treatment cases pose an increased risk of transmitting the infection and developing mycobacterial resistance. New cases of pulmonary TB reflect the quality of medical service and indicate the detection and adherence of patients to treatment. In our study, new TB cases accounted for the majority (62%) of the cases, followed by TB recurrence (20%), cases "lost from surveillance" (6.6%), and therapeutic failure (3.3%).

Radiological examination plays a crucial role in assessing the extent and phase of the inflammatory process in lung pathology. Among patients with pulmonary TB and viral hepatitis, an extended process involving three or more lung segments was observed in the majority (76%) of cases, while limited pulmo-

nary localization (1-2 lung segments) was present in a smaller percentage (24%). Unilateral involvement was more common (91%) than bilateral involvement (9%). The presence of destruction and dissemination components indicated advanced and late-detected cases, highlighting potential deficiencies in the detection and adherence to treatment.

Complications were observed in patients with TB and HV, with respiratory failure being the most common (39.6%), followed by hemoptysis (19.8%), pleurisy (8.8%), and spontaneous pneumothorax (3.3%). These complications further emphasize the severity and impact of these dual infections on the patients.

The study confirmed that TB is an infectious and contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It is transmitted aerogenously, primarily from infectious pulmonary TB patients to susceptible individuals. The risk of developing active tuberculosis in infected individuals is approximately 10% throughout their lives. Several risk factors contribute to the development of the disease. Among the patients with TB and HV, 91% had established risk factors for TB. After calculating the odds ratio (OR), we concluded that the risk was 2.296 times higher in the groups of people belonging to the risk groups for TB compared to those who did not belong to the risk groups.

Contact with other pulmonary TB patients is a significant risk factor for TB transmission. In our study, 64% of the patients had obvious contact with other TB patients, with occasional contact reported in 43% of cases and permanent contact in 21% of cases, mainly within the family or household.

Migration is another notable risk factor for TB, as it involves changes in living and working conditions that can lead to immunodeficiency. Among the patients included in the study, 36% reported being migrants, having worked in the Russian Federation for various durations. The odds ratio (OR) for migrants developing TB and HV was 2.524 times higher compared to non-migrants (95% CI = 1.37-4.64).

Detention is recognized as a risk factor for TB due to overcrowding, inadequate infection control, psycho-emotional stress, poor nutrition, substance abuse, and smoking. In our study, 46.2% of the patients had a history of detention, which significantly increased their risk of developing TB and HV. The odds ratio (OR) for TB patients with a history of detention was 7.94 times higher compared to those without a history of detention (95% CI = 3.76-16.762).

Drug use (UD) is also known to cause significant immunodeficiency, increasing the risk of developing TB. Among the patients with TB and HV, 15.4% reported drug use, and the odds ratio (OR) for drug

users developing TB and HV was 20.3 times higher compared to non-drug users (95% CI = 2.6-15.804).

Smoking is a prevalent risk factor for various diseases, including TB. In our study, 96.7% of the patients diagnosed with TB and HV were smokers. The odds ratio (OR) for smokers developing TB and HV was 5.929 times higher compared to non-smokers (95% CI = 1.69-20.73).

Alcohol abuse is also considered a significant risk factor for TB, as it leads to immunodeficiency. Among the patients in our study, 55% reported occasional or abusive alcohol use. The odds ratio (OR) for alcohol abusers developing TB and HV was 3.087 times higher compared to non-abusers (95% CI = 1.726-5.521).

The study aimed to analyze the association between tuberculosis (TB) and viral hepatitis (HV) in a group of patients. The gender affiliation of the patients was assessed, with a higher prevalence of men (79%) compared to women (21%). The risk of men with TB and HV was found to be 3.105 times higher compared to females. The age analysis revealed a predominance of young people (30-50 years) among the patients, who are also more likely to have other risk factors such as drug use, alcohol abuse, smoking, and detention. The risk of TB and HV was found to be higher in patients above 51 years of age compared to those below 50 years. The domicile analysis showed a higher likelihood of TB and HV in patients living in the city compared to those in the suburbs, although the statistical significance was not established. The social status analysis revealed that the risk of TB and HV was 3.734 times higher in unemployed patients compared to those who were employed. Among the clinical forms of TB, infiltrative pulmonary TB was the most frequently diagnosed. The type of case analysis showed that new TB cases were more common than recurrent cases. Radiological examination revealed extended pulmonary TB in the majority of cases. Complications such as respiratory failure, hemoptysis, pleurisy, and spontaneous pneumothorax were also observed. The study further examined various risk factors for TB, including contact with TB patients, migration, detention, drug use, smoking, alcohol abuse, living conditions, and nutrition. The risk of TB and HV was found to be higher in patients with these risk factors. Microbiological confirmation of TB was achieved in a majority of cases, and the presence of comorbidities was observed in the majority of patients. The study highlighted the importance of active detection of TB in patients with risk factors. The sequence of diagnosis revealed that TB often developed in patients with known HV, and vice versa. The etiology of HV was predominantly HCV, followed by HBV and HV B+D.

Antiviral therapy was administered to a small number of patients. Liver damage, based on transaminase levels, was observed in a significant proportion of patients. Clinical manifestations included signs of intoxication and broncho-pulmonary syndrome. The study assessed the severity of liver damage and general condition at hospitalization, finding a range of severity levels. Adverse reactions to antituberculosis treatment were observed in a significant number of patients, predominantly gastrointestinal intolerance. Treatment modifications were made in cases of severe side effects and increased transaminase levels.

The final results of treatment in patients with TB and HV were as follows: Treatment completed - 26 (28.6%), Cured - 37 (39.6%), Lost from surveillance - 12 (13.2%), Death - 15 (16.5%).

Conclusions

Among patients with pulmonary tuberculosis (TB) and viral hepatitis (VH), there is a significant predominance of male gender, and the most common age range is between 30 and 50 years. In terms of clinical forms, infiltrative pulmonary TB was the most frequently diagnosed form among patients with viral hepatitis as a comorbidity. However, microbiological confirmation of TB remains a challenge and is often insufficient.

The frequency of complications is high in patients with pulmonary TB and VH, with respiratory failure, hemoptysis, pleurisy, and spontaneous pneumothorax being the most common complications. Risk factors for TB were identified in 82 (90%) cases of patients with the established diagnosis of tuberculosis and viral hepatitis, with TB contact being the most significant risk factor. Social factors such as migration, detention, alcohol abuse, smoking, and drug use were frequently observed among the patients included in the study.

Passive detection of TB was the predominant method, and pneumonia was the most common "mask" for TB. In approximately half of the cases, pulmonary TB developed in patients who already had a known diagnosis of viral hepatitis, while in the other half, viral hepatitis was diagnosed after the establishment of pulmonary TB. Hepatitis C virus (HCV) was the most commonly diagnosed virus, and it was associated with more severe and unfavorable liver damage compared to other viruses. Additionally, there were cases of co-infection with multiple viruses in some patients.

Treatment regimens varied among patients, with one-third receiving the standard regimen while the rest received individual or empirical treatment based on the sensitivity of the contact source. The administration of antituberculosis drugs to patients

with VH comorbidity often resulted in various side effects. Regarding the final treatment outcomes in patients with TB and VH, 26 (28.6%) completed the treatment, 37 (39.6%) were healed, 12 (13.2%) were lost from surveillance, and 15 (16.5%) died.

Analyzing the odds ratio (OR), we found that drug use posed the highest risk among patients with TB and VH, with an OR of 20.3 (95% CI: 2.6-15.804). Other high-risk factors, in descending order, included "masked" TB (OR: 14.23, 95% CI: 7.15-28.32), smoking (OR: 7.94, 95% CI: 3.76-16.762), social status (employment) (OR: 3.734, 95% CI: 1.48-9.39), history of detention (OR: 3.36, 95% CI: 1,716-6,551), and male gender (OR: 3.105, 95% CI: 1.64-5.86). Alcohol abuse and living conditions carried a similar risk (OR: 3,087, 95% CI: 1,726-5,521). Comparatively smaller but statistically significant risks were observed in situations such as belonging to risk groups, migration, and age less than 50 years.

Statistically insignificant risks (OR < 1) were observed in situations where the confidence interval (CI) included 1. These situations included city residence (OR: 0.5, 95% CI: 0.33-1.064), age up to 50 years (OR: 0.4, 95% CI: 0.21-0.83), and power supply (OR: 1,201, 95% CI: 0.68-2,099).

Declaration about the conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

Bibliography

1. Amir F. Khan et al. *Co-infection with hepatitis B in tuberculosis patients on anti-tuberculosis treatment and the final outcome*. Cureus. 2021 Apr; 13(4): e14433. Published online 2021 Apr 12. doi: 10.7759/cureus.14433.
2. ARAUJO-MARIZ et al. *Serological markers of hepatitis B and C in patients with HIV/AIDS and active tuberculosis*. J Med Virol. 2016;88(6):996–1002.
3. Alyaquobi F. et al. *Country-specific lockdown measures in response to the COVID-19 pandemic and its impact on tuberculosis control: a global study*. J Bras Pneumol. 2022;48(2):e20220087. doi: 10.36416/1806-3756/e20220087.
3. Al-Khazraji A., Alkhawam H., Garrido B. *Hepatitis B virus reactivation in an inactive carrier of chronic HBV after the initiation of treatment for tuberculosis*. J Investig Med. 2016, 64:939. 10.1136/jim-2016-000120.56.
4. BEHZADIFAR M., HEYDARVAND S., BEHZADIFAR M., BRAGAZZI NL. *Prevalence of hepatitis C virus in tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis*. Ethiop J Health Sci. 2019;29(1):945–56.
5. BAO Y., MA X., RASMUSSEN TP, ZHONG X-B. *Genetic Variations associated with antituberculosis drug-induced liver injury*. Curr Pharmacol Rep. 2018;4(3): 171–81.
6. CHEN L., BAO D., GU L., GU Y., ZHOU L., GAO Z. et al. *Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment*. BMC Infect Dis. 2018;18(1):295.
7. FISHER K., VUPPALANCHI R., SAXENA R. *Drug-induced liver injury*. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(7):876–87.

8. FELEKE BE, FELEKE TE, ADANE WG, GIRMA A. *Impacts of hepatitis B and hepatitis C co-infection with tuberculosis, a prospective cohort study.* Virol J. 2020, 17:113. 10.1186/s12985-020-01385-z.
9. LUI GCY, WONG NS, WONG RYK et al. *Antiviral therapy for hepatitis B prevents liver injury in patients with tuberculosis and hepatitis B coinfection.* Clin Infect Dis. 2020, 70:660-6. 10.1093/cid/ciz241.
10. MO P, ZHU Q, TETER C., YANG R., DENG L., YAN Y. et al. *Prevalence, drug-induced hepatotoxicity, and mortality among patients multi-infected with HIV, tuberculosis, and hepatitis virus.* Int J Infect Dis. 2014;28:95–100.
11. MOSEDALE M., WATKINS PB. *Drug-induced liver injury: advances in mechanistic understanding that will inform risk management.* Clin Pharmacol Ther. 2017; 101(4):469–80.
12. DE OLIVEIRA et al. *High incidence of tuberculosis in patients treated for hepatitis C chronic infection.* Braz J Infect Dis. 2016;20(2):205–9.
13. PEDROSA M., NOGALES S., VERGARA M., MIQUEL M., CASAS M., DALMAU B. *Reactivation of peritoneal and pleural tuberculosis during hepatitis C treatment with direct-acting antivirals.* Gastroenterol Hepatol. 2019;42(3): 174–5.
14. RODRIGUES I., AGUIAR A., MIGLIORI GB, DUARTE R. *Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services.* Pulmonology. 2022 May-Jun; 28(3):210-219. doi: 10.1016/j.pulmoe.2022.01.015.
15. TESCHKE R. *Hepatotoxicity: molecular mechanisms and pathophysiology.* Switzerland: Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019.
16. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2022.* Geneva. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
17. *Global Tuberculosis Report 2020.* Geneva: World Health Organization; 2020. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data>.
18. *Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015 (Res. WHA67.1).* In: Sixty-seventh World Health Assembly, Geneva, 19–24 May 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/162760>.
19. World Health Organization. *The End TB Strategy- 2015.*
20. World Health Organization. *What is Hepatitis?* Switzerland. Geneva. 2019.
21. World Health Organization.. *Hepatitis B.* 2021. <http://who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
22. *Protocolul Clinic Național -123 "Tuberculoza la adult".* 05.03.2020.

Autor corespondent:

Stela Kulcitkaia, conferențiar universitar,
 Disciplina de pneumologie și alergologie,
 Departamentul Medicină Internă,
 IP USMF Nicolae Testemițanu
 tel. 069319109
 e-mail: stela.kulcitkaia@usmf.md

UNELE CONSIDERAȚII
DE ASPECTE CLINICE ȘI TRATAMENT
ÎN LIMFOAMELE NON-HODGKIN DIGESTIVE

Natalia BOTNARU-DUB

IMSP Institutul Oncologic din Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).18](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).18)

Rezumat

Introducere. Tractul gastro-intestinal este cea mai frecventă localizare primară pentru limfoamele non-Hodgkin (LNH) extraganglionare, iar din cauza simptomelor nespecifice, diagnosticul poate fi întârziat. Tratamentul combinat sau complex permite un control bun al tumorii. **Scopul lucrării** a constat în evaluarea aspectelor clinice și de tratament ale LNH digestive pentru optimizarea tacticii terapeutice. **Materiale și metode.** Au fost studiate aspectele clinice și de tratament la un eșantion de 55 de pacienți cu diagnosticul de LNH digestiv. **Rezultate.** S-a determinat că LNH digestive s-au dezvoltat mai frecvent la bolnavii cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 de ani (34,5%). Localizarea gastrică a fost constatată cel mai frecvent (76,4%). Deși afectarea esofagului are loc extrem de rar, în această perioadă a fost înregistrat un astfel de caz. Conform gradului de răspândire a procesului tumoral, majoritatea pacienților au fost diagnosticați în stadiul IV (61,8%), demonstrând o adresabilitate tardivă și un prognostic nefavorabil în perspectivă. În ceea ce privește tratamentul; chimioterapia a fost cea mai frecventă metodă utilizată, urmată de asocierea cu tratamentul chirurgical. Radioterapia a fost folosită cu scop de consolidare a efectului terapeutic, cu un control bun al tumorii sau cu scop paliativ. **Concluzii.** Terapia combinată și complexă poate crește semnificativ eficacitatea tratamentului și poate reduce frecvența recidivelor, contribuind astfel la îmbunătățirea ratei de supraviețuire a pacienților cu LNH digestiv.

Cuvinte-cheie: Limfom non-Hodgkin, tract gastro-intestinal, tratament, chirurgie, chimioterapie, radioterapie

Summary

Some considerations of clinical aspects and treatment in digestive non-Hodgkin's lymphomas

The gastrointestinal tract is the most common primary location for extranodal non-Hodgkin lymphomas (NHL), and due to nonspecific symptoms, diagnosis may be delayed. Combined or complex treatment allows good tumor control. **The purpose** of the paper was to evaluate the clinical and treatment aspects of digestive NHL for the optimization of therapeutic tactics. **Material and methods.** The clinical and treatment aspects of 55 patients diagnosed with digestive NHL were studied. **Results.** It was determined that digestive NHLs developed more frequently in patients aged 51-60 years (34,5%). Gastric localization was found most frequently (76.4%). Although damage to the esophagus is exceptionally rare, a case was encountered during this period. According to the degree of spread of the tumor process, most patients were diagnosed in stage IV (61.8%), demonstrating a late addressability and an unfavorable prognosis in the future. The treatment carried

out was more often constituted by chemotherapy, followed by the association of surgical treatment. Radiotherapy has been used to enhance the effect, with good tumor control, or palliatively. **Conclusions.** The combined and complex treatment can significantly increase the effectiveness of the treatment and decrease the frequency of relapses, which can improve the survival rate.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma, gastrointestinal tract, treatment, surgery, chemotherapy, radiotherapy

Резюме

Некоторые соображения о клинических аспектах и лечении неходжкинских лимфом пищеварительного тракта

Желудочно-кишечный тракт является наиболее частой первичной локализацией экстранодальных неходжкинских лимфом (НХЛ), и из-за неспецифических симптомов диагностика может быть отсрочена. Комбинированное или комплексное лечение позволяет добиться хорошего контроля над опухолью. **Цель работы** — оценить клинические и лечебные аспекты НХЛ пищеварительного тракта для оптимизации лечебной тактики. **Материал и методы.** Изучены клинические и лечебные аспекты 55 пациентов с диагнозом НХЛ пищеварительного тракта. **Результаты.** Установлено, что НХЛ пищеварительного тракта чаще развивались у пациентов в возрасте 51-60 лет (34,5%). Наиболее часто встречалась желудочная локализация (76,4%). Хотя поражение пищевода встречается исключительно редко, в этот период был зафиксирован один случай. По степени распространения опухолевого процесса у большинства больных была диагностирована IV стадия (61,8%), что свидетельствует о поздней обращаемости и неблагоприятном прогнозе в дальнейшем. Что касается лечения, чаще всего была применена химиотерапия с последующим сочетанием хирургического лечения. Лучевая терапия использовалась для усиления эффекта, с хорошим контролем над опухолью или в паллиативных целях. **Выводы.** Комбинированное и комплексное лечение позволяет значительно повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивов, что может улучшить выживаемость пациентов с неходжкинскими лимфомами пищеварительного тракта.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, желудочно-кишечный тракт, лечение, хирургия, химиотерапия, лучевая терапия

Introducere

Limfoamele non-Hodgkin (LNH) reprezintă tumori maligne limfoproliferative, după origine monoclonale. Forma lor celulară, progresarea clinică și sensibilitatea terapeutică variată le conferă caracteristici distincte. Orice organ sau țesut este susceptibil la dezvoltarea LNH [5, 2, 11].

Tractul gastro-intestinal este cea mai frecventă localizare pentru LNH extraganglionare. LNH gastro-intestinale reprezintă 1%-4% din totalul afecțiunilor maligne gastro-intestinale, 10%-15% din toate limfoamele non-Hodgkin și 30%-40% din totalul de LNH extranodale [6, 7, 8, 12].

Localizarea tumorii are un impact semnificativ asupra prezentării clinice a limfoamelor gastro-intestinale [1, 4]. De cele mai multe ori, limfoamele gastro-intestinale sunt descoperite accidental.

Datele din literatura de specialitate indică faptul că stomacul este cea mai frecventă localizare, reprezentând 60%-70% din totalul LNH gastro-intestinale, urmate de limfoamele de intestin subțire și colrectale, care constituie 20%-35% și 5%-10%, respectiv. În ceea ce privește intestinul, ileonul și cecul sunt cele mai implicate locuri, probabil datorită prezenței abundente de țesut limfoid. Cel mai frecvent loc al limfomului gastric este antrul stomacului (43,5 %), în timp ce în limfomul intestinal, intestinul subțire (90,2 %) este locul cel mai frecvent afectat, mai ales la 100 cm distanță de valva ileocecală. În 5%-15% din cazuri, se pot observa localizări multiple [8, 12, 13].

Cele mai frecvente semne sunt durerile abdominale nespecifice (50%) și dispepsia (30%). Febra, transpirațiile nocturne și pierderea în greutate sunt simptome mai puțin tipice decât în cazul limfoamelor nodulare, fapt care poate provoca o întârziere a diagnosticului. Scanările imagistice pot dezvălui îngroșarea peretelui, deși, de obicei, este dificil să o distingem de alte afecțiuni maligne gastro-intestinale folosind această metodă. Cele mai precise tehnici de confirmare a diagnosticului sunt endoscopia și biopsia. Ultima permite efectuarea histologiei de rutină, imunohistochimiei, citometriei în flux, hibridizarea „in situ” și hibridizarea fluorescență „in situ”, cu scop de a oferi informații detaliate pentru o terapie optimă [9, 10, 12].

Din cauza simptomelor nespecifice, care pot fi similare cu cele ale ulcerului peptic, gastritei, tulburării funcționale gastrice sau chiar ale pancreasului, diagnosticul de limfom gastro-intestinal poate fi întârziat cu mulți ani [7].

Rareori este stabilit diagnosticul când boala este asimptomatică; afecțiunea, de obicei, fiind descoperită intraoperator. Chirurgia, ca abordare inițială, permite colectarea de probe bioptice pentru un diagnostic histologic precis și o stadializare adecvată și

poate fi singura opțiune curativă pentru limfoamele localizate și cu malignitate scăzută.

În majoritatea cazurilor de limfom intestinal, tumora primară este îndepărtată chirurgical din cauza dificultății de diagnosticare și a incidenței mari a complicațiilor inițiale. Tratamentul empiric pentru limfoamele intestinale presupune îndepărtarea chirurgicală a masei tumorale principale, urmată de chimioterapie multimodală, radioterapie sau un tratament complex, care nu a fost evaluat prospectiv. Astfel, cel mai bun tratament trebuie să fie sigur în funcție de localizare, stadiul clinic, examenul morfologic și prezența sau absența complicațiilor. Supraviețuirea globală la 5 ani este raportată a fi între 50 și 70% cu terapia multimodală [3].

Scopul publicației constă în evaluarea aspectelor clinice și de tratament ale limfoamelor non-Hodgkin digestive pentru optimizarea tacticii terapeutice.

Materiale și metode. În perioada 01.01.2022-01.06.2023, în cadrul Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Oncologic din Moldova (IMSP IOM), Secția de Gastrologie și Departamentul de Hematologie au fost examinați 55 de pacienți, internați pentru diagnostic și tratament cu limfoame non-Hodgkin digestive, acesta din urmă fiind principalul criteriu de includere în eșantionul de studiu.

Diagnosticul a fost stabilit în conformitate cu Clasificarea Internațională histologică și citologică a patologiilor tumorale ale țesutului hematopoietic și limfatic propusă de OMS (2016), iar gradul de extindere a procesului tumoral a fost evaluat conform Clasificării Clinice Internaționale, adoptată în Ann Arbor (SUA), în anul 1971.

Toți pacienții au fost supuși examenului clinic și evaluării obiective prin investigații paraclinice de laborator (hemoleucograma și biochimia sângelui), imagistice (tomografie computerizată, ultrasonografie și radiografie toracică) și endoscopice (FEGS, colonoscopie). Acestea au evaluat atât localizarea focarului primar, cât și gradul de extindere a procesului tumoral. Biopsia obținută endoscopic sau piesa de rezecție în timpul intervențiilor chirurgicale au confirmat diagnosticul citologic, histologic și imunohistochimic.

Tratamentul de care au beneficiat pacienții a constat în chimioterapie, intervenții chirurgicale, combinații de terapii (chimioterapie + chirurgical; chimioterapie + radioterapie) sau terapie complexă (chimioterapie + chirurgical + radioterapie), în funcție de situație.

Rezultate și discuții

Tractul gastrointestinal (TGI) este cel mai frecvent sediu pentru dezvoltarea LNH extraganglionare. Incidența acestor neoplasme a crescut în ultimii ani, fiind semnificativă la pacienții cu vârsta de peste 40 de ani.

În acest studiu, din numărul total de bolnavi (n=55) cu LNH digestive, în 22 de cazuri (40,0%) au fost femei și în 33 – bărbați (60,0%), cu o vârstă cuprinsă între 18 și 81 de ani, media fiind 49,5 (tabelul 1).

În cazurile de boală avansată, o masă palpabilă a fost prezentă, în special în limfoamele din zona ileocecală, caracterizând o tumoră voluminoasă cu ocluzie, perforație și sângerare.

Tabelul 1

Repartizarea bolnavilor cu LNH digestive, în funcție de vârstă și gen

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Frecvența, %	Genul	
			Bărbați abs (%)	Femei abs (%)
<30	1	1,8	1 (100)	-
31-40	3	5,5	2 (66,7)	1 (33,3)
41-50	9	16,4	6 (66,7)	3 (33,3)
51-60	19	34,5	10 (52,6)	9 (47,4)
61-70	14	25,5	8 (57,1)	6 (42,9)
71-80	8	14,5	5 (62,5)	3 (37,5)
>81	1	1,8	1 (100)	-
Total	55	100	33 (60,0)	22 (40,0)

Din perspectiva localizării anatomice, debutul LNH a avut loc mai frecvent în stomac, urmat de intestinul subțire și colon; limfomul esofagian este foarte rar întâlnit.

În toate cazurile, după cum a fost menționat anterior, localizarea primară gastrică s-a întâlnit cel mai frecvent, constituind 42 de cazuri (76,4%). Afectarea intestinului subțire a fost înregistrată în 6 cazuri (10,9%), a colonului – în 5 cazuri (9,1%), a rectului într-un singur caz (1,8%), iar afectarea esofagului a fost stabilită, de asemenea, într-un caz (1,8%).

Clinic, aceste tumori reprezintă o provocare, deoarece se pot prezenta într-o varietate mare de manifestări. Simptomele legate de limfom au inclus febră, transpirații nocturne și pierdere în greutate. Simptomele legate de localizare s-au manifestat preponderent prin dispepsie, dureri abdominale (mai frecvent epigastrice), greață, vome și ano-

Stabilirea diagnosticului reprezintă o etapă crucială pentru determinarea tacticii de tratament. Investigațiile de elecție în LNH digestive sunt imagistice și endoscopice, care permit prelevarea de biopsii, fiind cele mai fiabile metode de confirmare a diagnosticului.

În ceea ce privește aspectul histologic, pot apărea mai multe tipuri de limfoame și o caracterizare adecvată a subtipului, la fel, studiile citogenetice și chiar hibridizarea fluorescentă „in situ” (FISH) pot fi toate utilizate în biopsii pentru a oferi informațiile adecvate necesare pentru conduita tratamentului.

În funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral, majoritatea pacienților (69,1%) au fost diagnosticați în stadiile generalizate (III-IV), preponderent în stadiul IV (61,8%) (tabelul 2). Aceste date reflectă o adresabilitate tardivă și un prognostic nefavorabil în perspectivă.

Tabelul 2

Repartizarea bolnavilor cu LNH digestive, în funcție de vârstă și stadiul clinic

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi	Stadiu			
		I abs (%)	II abs (%)	III abs (%)	IV abs (%)
<30	1	-	-	1 (100)	-
31-40	3	1(33,3)	-	1(33,3)	1 (33,4)
41-50	9	3 (33,3)	2 (22,2)	-	4 (44,4)
51-60	19	1 (5,3)	2 (10,5)	-	16 (84,2)
61-70	14	-	7 (50,0)	-	7 (50,0)
71-80	8	1 (12,5)	-	2 (25,0)	5 (62,5)
>81	1	-	-	-	1 (100)
Total	55	6 (10,9)	11 (20,0)	4 (7,3)	34 (61,8)

Pacienții cu LNH gastric primar au la dispoziție o gamă largă de opțiuni de tratament, inclusiv observația, terapia antimicrobiană, intervenția chirurgicală, chimioterapia și radioterapia. Aceste terapii pot fi administrate separat sau în diferite combinații.

Până în prezent, nu există un protocol standard pentru managementul pacienților cu limfoame digestive primare.

Procedurile și intervențiile terapeutice specifice pot varia, în funcție de numeroși factori, cum ar fi stadiul bolii, dimensiunea tumorii, subtipul de limfom specific, prezența sau absența anumitor simptome, vârsta persoanei și statusul de performanță.

Astfel, tratamentele aplicate au fost: polichimioterapie (PChT) - 25 de cazuri; tratament chirurgical - 2 pacienți; chirurgical + PChT + radioterapie (RT) - 5 cazuri; chirurgical + PChT - 21 de bolnavi și PChT + RT - 2 cazuri.

Singura opțiune terapeutică pentru limfoamele non-Hodgkin localizate și indolente a fost excizia chirurgicală. Aceasta a fost realizată atât în stadiile incipiente, cu scop curativ, cât și în stadiile avansate, cu scop de citoreducție. În ambele cazuri, s-a efectuat și confirmarea morfologică și imunohistochimică.

Combinarea intervenției chirurgicale cu terapia chimioterapică are ca scop îmbunătățirea eficacității tratamentului și reducerea frecvenței recidivelor. Această abordare, conform multor studii, îmbunătățește ratele de supraviețuire. Asocierea radioterapiei în tratamentul complex permite un control eficient al tumorii, iar în tratamentul combinat doar cu chimioterapie, radioterapia are scopul de a prezerva organul, în stadiile inițiale ale bolii. În cazurile avansate, radioterapia a fost asociată cu scop paliativ, pentru a ameliora durerea sau pentru a reduce limfadenopatiile.

Prognosticul depinde de mai mulți factori esențiali, precum tipul de agresivitate a limfomului stabilit imunohistochimic, stadiul bolii, vârsta bolnavului, precocitatea diagnosticului și a tratamentului multimodal (chimioterapie, radioterapie, chirurgie radicală atunci când este necesară), răspunsul la tratament și indicele de performanță.

Reieșind din cele expuse, tratamentul combinat și complex poate crește semnificativ eficacitatea terapeutică, reducând în același timp riscul recidivelor, ceea ce poate îmbunătăți ratele de supraviețuire. În pofida progreselor substanțiale înregistrate în diagnosticul și tratamentul limfoamelor non-Hodgkin digestive, lipsesc încă conceptele standardizate pentru diagnosticul și managementul lor clinic. Astfel, în cazurile în care sunt infiltrate limfoide în tractul gastro-intestinal, este esențial să se depună toate eforturile necesare pentru a obține un diagnostic cât mai precis și informativ posibil, în vederea stabilirii unei tactici terapeutice adecvate.

Concluzii

1. Limfoamele non-Hodgkin cu afectarea primară a tractului gastro-intestinal s-au dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 de ani (34,5%).

2. Debutul limfomului non-Hodgkin a avut loc mai des în stomac (76,4%), după care a urmat intestinul subțire (10,9%) și colonul (9,1%).

3. Majoritatea pacienților (69,1%) cu limfoame non-Hodgkin digestive au fost diagnosticați în stadiile generalizate, preponderent în stadiul IV (61,8%).

4. Tratamentul combinat și complex crește semnificativ eficacitatea terapiei, cu scăderea frecvenței recidivelor și majorarea ratei de supraviețuire.

Declarație de conflict de interese. Nu s-au raportat conflicte de interes.

Declarația de finanțare. Realizarea acestui studiu nu a necesitat finanțare.

Bibliografie

1. Barrington S.F. et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3048-58. doi: 10.1200/JCO.2013.53.5229. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2016 Jul 20;34(21):2562. PMID: 25113771; PMCID: PMC5015423.
2. Buruiana S. Actualități în studierea Limfoamelor Non-Hodgkin indolente. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. 2013, nr. 3(14), pp. 470-477. ISSN 1857-1719.
3. Cenicerros-Cabrales A.P., Sanchez-Fernandez P. Perforated gastric diffuse large B-cell lymphoma: A case report and literature review. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019 Jul-Sep;84(3):412-414. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2018.07.004. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30245175.
4. Cheson B.D. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059-68. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8800. PMID: 25113753; PMCID: PMC4979083.
5. Corcimaru I. Hematologie. Chișinău, 2007, p. 388.
6. Daum S. et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003 Jul 15;21(14):2740-6. doi: 10.1200/JCO.2003.06.026. PMID: 12860953. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.026 *Journal of Clinical Oncology* 21, no. 14 (July 15, 2003) 2740-2746. Published online September 21, 2016. PMID: 12860953.
7. Diamantidis M.D., Papaioannou M., Hatjiharissi E. Primary gastric non-Hodgkin lymphomas: Recent advances regarding disease pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2021 Sep 21;27(35):5932-5945. doi: 10.3748/wjg.v27.i35.5932. PMID: 34629810; PMCID: PMC8475005.

8. Ge Z., Liu Z., Hu X. Anatomic distribution, clinical features, and survival data of 87 cases primary gastrointestinal lymphoma. *World J Surg Oncol.* 2016 Mar 18;14:85. doi: 10.1186/s12957-016-0821-9. PMID: 26988370; PMCID: PMC4797173.
9. Lee S. et al. Spontaneous perforation of primary gastric malignant lymphoma: a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2015 Feb 8;13:35. doi: 10.1186/s12957-015-0458-0. PMID: 25889516; PMCID: PMC4324849.
10. Olszewska-Szopa M., Wrobel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med.* 2019 Aug;28(8):1119-1124. doi: 10.17219/acem/94068. PMID: 31414733.
11. Robu M., Corcimar I., Musteață L. ș.a. Manifestările clinice și tratamentul limfoamelor Non-Hodgkin mediastinale la adulți. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2015, nr. 3(48), pp. 366-371. ISSN 1857-0011.
12. Shirwaikar Thomas A., Schwartz M., Quigley E. Gastrointestinal lymphoma: the new mimic. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Sep 13;6(1):e000320. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000320. PMID: 31645987; PMCID: PMC6782046.
13. Vetro C. et al. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: from diagnosis to follow-up. *World J*

Gastroenterol. 2014 Sep 28;20(36):12993-3005. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12993. PMID: 25278693; PMCID: PMC4177478.

Autor corespondent

Natalia Botnaru-Dub, doctorandă
 IMSP Institutul Oncologic
 tel.: +373 78788463
 e-mail: natbotnaru@gmail.com

Conducător științific:

Nicolae Ghidirim, Catedra de oncologie,
 IP USMF *Nicolae Testemițanu*
 tel.: +373 68202016,
 e-mail: nicolae.ghidirim@usmf.md

Conducător prin cotutelă:

Maria Robu, dr. șt. med., conf. univ.,
 Departamentul Medicina Internă,
 Disciplina Hematologie,
 IP USMF *Nicolae Testemițanu*
 tel.: +373 69023009,
 e-mail: maria.robuc@usmf.md

CARACTERISTICA
PACIENȚILOR INCLUȘI
ÎN LISTA DE AȘTEPTARE
PENTRU TRANSPLANTUL DE FICAT
DIN REPUBLICA MOLDOVA

Diana BUGA, Adrian HOTINEANU,
Natalia TARAN, Angela PELTEC

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).19](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).19)

Rezumat

Introducere: Transplantul hepatic (TH) reprezintă singura metodă de tratament în stadiul terminal al bolii hepatice. În Republica Moldova, din cauza numărului redus de donatori efectivi, lista de așteptare (LA) pentru transplant hepatic continuă să se extindă. Acest studiu își propune să analizeze particularitățile listei de așteptare pentru transplant hepatic în funcție de datele demografice, etiologice și particularitățile clinice. **Materiale și metode:** În studiul retrospectiv, observațional și descriptiv, au fost incluși pacienții din lista de așteptare pentru transplant hepatic în perioada februarie 2013- aprilie 2022. Variabilele analizate au inclus vârsta, genul, scorul MELD-Na la momentul includerii, indicele de masă corporală (IMC), etiologia bolii, rata mortalității în cadrul listei și rata de transplant. **Rezultate:** În perioada de referință, în lista de așteptare TH au fost incluși 246 de pacienți. Doar 61 (25%) dintre aceștia au fost supuși transplantului. Principala indicație pentru transplantul hepatic a fost boala hepatică avansată (BHA) de etiologie virală în 80,7%. Au predominat bărbații (60,56%), având o medie de vârstă de $47,7 \pm 9,6$ ani. Durata medie de așteptare a pacienților a fost de 816,49 de zile $\pm 880,405$. Media scorului MELD-Na la includere a constituit 12,22 puncte. **Concluzie:** În Republica Moldova, boala hepatică avansată de etiologie virală este principala indicație de includere în lista de așteptare (LA) pentru transplant hepatic. Acești pacienți au prezentat un scor MELD-Na mai redus la includere, dar cu o rată mai mare de decompensare și deces pe lista de așteptare.

Cuvinte-cheie: transplant hepatic, lista de așteptare, boala hepatică avansată

Summary

Characteristics of candidates from the waiting list for liver transplantation in the Republic of Moldova

Abstract: Liver transplantation (LT) is the most effective method of treatment of end-stage liver disease. Due to the low number of effective donors, the number of patients on the waiting list (WL) in the Republic of Moldova continues to increase. We aimed to analyze the particularities of the candidates from waiting list for liver transplantation according to demographic, etiological and clinical data. **Materials and methods:** In retrospective, observational, descriptive study have been included candidates from the waiting list for LT in period between February 2013 and April 2022. Variables analyzed were: age, gender, MELD-Na score, BMI, etiology of end-stage liver disease, mortality and transplantation rates from the waiting list. **Results:** 246 patients were included in the waiting list for LT during the baseline period. Only 61 (25%) of these were transplanted. The main indication for liver transplantation was advanced liver dis-

ease (ALD) of viral etiology in 80.7%. Males predominated (60.56%), with a mean age of 47.7 ± 9.6 years. The mean follow-up duration of patients was 816,49 days ± 880.405 . The mean MELD-Na score at inclusion was 12.22 points. **Conclusion:** Advanced liver disease of viral etiology is the main indication for inclusion in the waiting list (WL) in our transplant center. These patients have a lower MELD-Na score at inclusion but a higher rate of decompensation and death on the waiting list.

Keywords: liver transplant, waiting list, advanced liver disease

Резюме

Характеристики листа ожидания трансплантации печени в Республике Молдова

Аннотация: Трансплантация печени является единственным методом лечения заболеваний печени в конечной стадии. В связи с ограниченным числом эффективных доноров, количество пациентов в листе ожидания (ЛО) в Республике Молдова продолжает расти. Настоящее исследование направлено на анализ особенностей листа ожидания трансплантации печени с учетом демографических, этиологических и клинических данных. **Материалы и методы:** В ходе ретроспективного, наблюдательного и описательного исследования были проанализированы медицинские карты пациентов, включенных в лист ожидания в период с февраля 2013 по апрель 2022 года. Рассматриваемые переменные включали возраст, пол, оценку по шкале MELD-Na при включении, индекс массы тела (ИМТ), этиологию заболевания, смертность в листе ожидания и частоту трансплантации. **Результаты:** В исследуемый период в лист ожидания ТП было включено 246 пациентов. Трансплантировано только 61 (25%) из них. Основным показанием для трансплантации печени в 80,7% случаев было прогрессирующее заболевание печени (ПЗП) вирусной этиологии. Среди пациентов преобладали мужчины (60,56%), средний возраст которых составил $47,7 \pm 9,6$ лет. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 816,49 дней $\pm 880,405$. Средний балл по шкале MELD-Na при включении составил 12,22. **Заключение:** Распространенное заболевание печени вирусной этиологии является основным показанием для включения в лист ожидания в Республике Молдова. У этих пациентов наблюдается более низкий показатель MELD-Na при включении, но более высокая частота декомпенсации и смертности в листе ожидания.

Ключевые слова: трансплантация печени, лист ожидания, прогрессирующее заболевание печени

Introducere

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în ultimii 20 ani, mortalitatea cauzată de ciroza hepatică a înregistrat o creștere constantă. În țările dezvoltate economic, ciroza hepatică (CH) se numără printre cele șase principale cauze de deces. În cazul cirozei hepatice compensate rata de supraviețuire la 10 ani constituie 47%, iar în cazul cirozei decompensate rămâne între 16-21 % la 5 ani, iar peste 75% din bolnavi mor în acest interval de timp. Studiile longitudinale efectuate pe pacienții netratați pentru CH indică faptul că, la 5 ani după diagnostic, incidența cumulativă a dezvoltării cirozei variază între 8% și 20%. Anual, în lume se înregistrează circa 10 milioane de persoane infectate cu hepatite virale, rezultând ulterior aproximativ 100 de mii de cazuri de hepatită fulminantă, 400 de mii de cazuri de hepatită cronică și 700 de mii de cazuri de ciroză hepatică. Giroza hepatică reprezintă stadiul final comun al numeroaselor maladii hepatice, fiind considerată în Republica Moldova a treia cauză principală de deces. Transplantul hepatic este considerat drept tratamentul de elecție în cazurile de patologie hepatică în stadiul terminal, când alte opțiuni terapeutice nu mai sunt viabile.

În Republica Moldova, programul de transplant a fost inițiat în februarie 2013, iar până în prezent s-au efectuat 61 de TH ortotopice. Cea mai frecventă indicație pentru transplantul de ficat este ciroza hepatică provocată de virusul hepatitic B (VHB), virusul hepatitic Delta (VHD) și virus hepatic C (VHC), urmată de bolile colestactice hepatice precum colangita biliară primară (CBP), colangita sclerozantă primară (CSP) și hepatita autoimună (HAI).

Numărul pacienților care necesită un transplant hepatic este în creștere an de an, dar din cauza numărului limitat de donatori de organe disponibili, sunt aplicate anumite criterii de selecție pentru includerea în lista de așteptare, cum ar fi severitatea bolii hepatice și compatibilitatea după grup sanguin. Procesul de includere în lista de așteptare implică o evaluare minuțioasă a tuturor sistemelor de organe pentru a exclude contraindicațiile absolute pentru transplant. Printre acestea se numără prezența tumorilor maligne extrahepatice, patologii cardiace și pulmonare severe, infecții extrahepatice necontrolate și consumul activ de droguri și alcool (1, 4). Pentru evaluarea severității bolii, un instrument de prognostic și criteriu principal pentru includerea în lista de așteptare este scorul MELD-Na. Acest scor implică măsurarea valorilor bilirubinei serice, creatininei, INR-ului și sodiului seric. Valoarea scorului MELD-Na poate varia între 6 și 40 de puncte. Odată cu creșterea acestui scor și gravitatea sporită a stării generale a pacientului, crește și necesitatea

de transplant (3). Din cauza lipsei cronice de donatori disponibili, durata de așteptare pe listă crește exponențial. Din acest motiv crește și riscul de deces în timpul așteptării pentru transplant. Cauzele de deces includ complicații ale cirozei hepatice, cum ar fi hipertensiunea portală, hemoragiile digestive, ascita, dereglările de coagulare, metabolizarea redusă a medicamentelor și encefalopatia hepatică (6).

Cunoașterea caracteristicilor demografice și clinice ale pacienților din lista de așteptare este utilă pentru identificarea aspectelor cheie în monitorizarea și evaluarea acestora, pentru a preveni apariția complicațiilor. **Scopul** nostru este de a analiza datele demografice, etiologice și clinice ale pacienților incluși în lista de așteptare pentru transplantul hepatic, în vederea furnizării de date veridice și informații precise pentru monitorizarea acestora pe parcursul perioadei de așteptare.

Materiale și metode. Studiu transversal, descriptiv, retrospectiv-prospectiv realizat în cadrul Spitalului Clinic Republican (SCR) „Timofei Moșneaga”, instituție medicală de nivel terțiar din Republica Moldova și Agenția de Transplant din Republica Moldova. La începutul colectării datelor, pe lista de așteptare pentru transplantul hepatic se aflau 126 de pacienți. Totuși, trebuie menționat faptul că numărul acestora este dinamic, întrucât sunt incluși noi candidați sau excluși din listă din diferite motive: efectuarea TH, deces sau delistare. În final, studiul a inclus 246 de pacienți de pe lista de așteptare. Datele au fost obținute prin dezvoltarea unui chestionar care a fost elaborat în concordanță cu datele din literatură și cu experiența clinică a cercetătorilor. Acest chestionar a fost structurat în două părți: prima a inclus date privind caracteristica pacienților din LA, iar a doua parte a conținut date socio-demografice și clinice. Variabilele colectate au fost: genul, vârsta, locul de trai, grupa sanguină, scorul MELD-Na, IMC, etiologia bolii hepatice și acuzele pacienților.

Colectarea datelor s-a desfășurat pe parcursul a 56 de luni, din decembrie 2018 până în aprilie 2023, în cadrul secției consultative a SCR, la medicul hepatolog/transplantolog. Interviuul a avut loc în anturaj privat, prin completarea chestionarului în timpul consultațiilor de echipa multidisciplinară. Datele medicale au fost folosite ca sursă secundară de informații pentru chestionar.

Datele au fost introduse în *Microsoft Excel*, iar analiza lor a fost efectuată în mod descriptiv cu ajutorul programului *IBM SPSS Statistics 22.0*. Pentru variabilele calitative s-au calculat frecvențele absolute (n%) și frecvențele relative (%). Pentru variabilele cantitative au fost folosite următoarele măsurări: media, mediana, deviația standard (minim, maxim) pentru a prezenta variabilitatea datelor.

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” prin ordinul nr. 40 din 12.02.2018.

Rezultate

Din cei 246 de candidați pentru transplant hepatic, majoritatea au fost bărbați (60,56%) din aria rurală (64,22%), vârsta medie constituind 47,7 de ani, cu o variație între 18 și 67 de ani (DS= 9,6). Cea mai comună grupa sanguină a fost A(II) (43,1%), în timp ce doar în 7,7 % din cazuri s-a înregistrat grupa AB (IV). Scorul mediu MELD-Na la momentul includerii a fost de 12,2 puncte (DS=4,36), cu valori cuprinse între 6 și 36 de puncte. Indicele mediu de masă corporală (IMC) a fost de 25,62 kg/m² (DS= 3,56) distribuite de la 16,5 kg/m² la 40,3 kg/m² (tabelul 1).

CH de etiologie virală a reprezentat cea mai frecventă cauză (81,70 %) a patologiei hepatice a pacienților hepatici din lista de așteptare pentru TH. Virusul hepatitic delta (VHD) a fost înregistrat în 62% din cazuri, urmat de virusul hepatitic C (VHC) în 16% cazuri și virusul hepatitic B (VHB) în 13% din cazuri.

Timpul mediu de așteptare a candidaților a fost de 816,49 de zile (DS= 880.405), cu o durată minimă de 1 zi și o durată maximă de 3316 zile.

Discuții. Studiile transversale permit cercetătorilor să obțină informații veridice cu privire la caracteristicile grupurilor speciale de pacienți sau la frecvența apariției diferitor condiții clinice. Limitele metodologice, în general, constau în imposibilitatea de a stabili relațiile posibile dintre cauză și efect între variabilele și dificultățile în înțelegerea relațiilor

Tabelul 1

Distribuția pacienților conform datelor socio-demografice și clinice

Variabile socio-demografice		Pacienți incluși în studiu n=246
Sex, masculin, n (%)		149 (60,56%)
Vârsta, ani (media ± DS)		47,7 ±9,6
Mediu, rural		158 (64,22%)
Grupa sanguină		
	A, n (%)	106 (43,1%)
	B, n (%)	48 (19,51)
	0, n (%)	73 (29,6%)
	AB, n (%)	19 (7,7%)
MELD (media ± DS), puncte		12,2 ± 4,36
MELD	<14 puncte, n (%)	179 (72,76%)
	15-24 puncte, n (%)	65 (26,4%)
	25-34 puncte, n (%)	1 (0,4%)
	35-39 puncte, n (%)	1 (0,4%)
IMC (kg/m ²) (media ± DS)		25,62 ± 3,56
	Subponderali <18,5 kg/m ² , n (%)	1 (0,4%)
	Normoponderali 19-25 kg/m ² , n (%)	120 (48,8%)
	Supraponderali 26-30 kg/m ² , n (%)	100 (40,65 %)
	Obezitate gr. I 31-35, kg/m ² , n (%)	23 (9,34%)
	Obezitate gr II >35, kg/m ² , n (%)	2 (0,8%)
Indicația pentru transplant		
	Alcool, n (%)	5 (2,03%)
	Virală, n (%)	201 (81,70%)
	Virală /alcool, n (%)	5 (2,03%)
	Alte cauze, n (%)	35 (14,22%)
Timp așteptare în listă, zile (media ± DS)		816,48 ± 880,405
	până la 180 de zile, n (%)	74 (30,08%)
	până la 720 de zile, n (%)	127 (51,62%)
	până la 1800 de zile, n (%)	45(18,29%)

temporare a datelor. O altă limitare a studiului este reprezentată de numărul redus de participanți și caracterul regional al studiului, ceea ce nu permite generalizarea rezultatelor pentru toți candidații pentru transplant hepatic din sudul Europei. Contribuția acestui studiu constă în identificarea caracteristicilor pacienților din lista de așteptare pentru TH și cunoașterea acestor date facilitează planificarea și activitatea sistemelor de sănătate. În literatură există câteva studii privind caracteristicile socio-demografice și clinice ale candidaților pentru TH din cadrul diferitelor servicii de sănătate. Acest aspect limitează discuțiile privind similaritatea și diferența pacienților investigați din diferite țări. Datele obținute din acest studiu au un impact în creșterea calității îngrijirii pacienților. Pentru practicienii implicați în programul de transplant, aceste date permit identificarea necesităților și strategiilor de planificare pentru urmărirea acestora. Acest studiu deschide noi direcții pentru cercetări ulterioare și recomandă realizarea de studii care să evalueze impactul caracteristicilor socio-demografice și clinice asupra aderenței la tratamentul imunosupresiv în cazurile de TH.

Transplant hepatic este esențial pentru a îmbunătăți supraviețuirea și calitatea vieții pacienților cu patologie hepatică avansată. În cercetările naționale, rata de supraviețuire a pacienților la un an de la transplant este de 79%. În Statele Unite, această rată ajunge la 82,4% și 79,57% (7). Acest tratament a crescut rata de supraviețuire la adulții cu afecțiuni hepatice terminale ireversibile.

În contextul schimbării calității vieții pentru pacienții cu patologie hepatică cronică și a ameliorării procesului de selecție a candidaților pentru transplant, îmbunătățirea calității donatorilor și a aspectelor chirurgicale va avea un impact pozitiv asupra ratei complicațiilor după transplant (5).

În ultimii 30 de ani, numărul de transplanturi hepatice efectuate în întreaga lume este în creștere. În același timp, numărul candidaților aflați în LA la fel a crescut, menținând disproportionalitatea privind numărul de organe disponibile pentru transplant. Respectiv lipsa de organe, decesele sau excluderea pacienților din listă din cauza agravării stării de sănătate este îngrijorătoare (3). Este de remarcat că mortalitatea în lista de așteptare este variabilă. Astfel, rata generală a mortalității pe lista de așteptare în Republica Moldova se ridică la 41,3%.

MELD-Na este un model care permite clasificarea indivizilor în funcție de severitate și este folosit pentru a prioritiza alocarea pacienților pentru transplant. Scorul MELD-Na se bazează pe datele de laborator și poate varia între 6 și 40, indicând probabilitatea decesului în următoarele 3 luni (9). În studiul nostru, scorul mediu MELD-Na la momentul

includerii a fost de 12,22 puncte, cuprins între 6 și 36 de puncte.

În transplantarea organelor solide, alocarea de organe nu este determinată de genul donatorilor. Acest fapt se datorează insuficienței de donatori disponibili. În același timp, diferențele de gen între donator și receptor sunt subiectul a numeroase studii (10-11). În general, bărbații prezintă o incidență mai mare a patologiei hepatice avansate în comparație cu femeile, aspect confirmat și în acest studiu.

Creșterea numărului de intervenții de transplant hepatic implică necesitatea intervenției la pacienții în vârstă. Deși unele centre de transplant impun restricții de vârstă pentru candidații eligibili, studiile arată că vârsta nu reprezintă un factor negativ pentru realizarea cu succes a procedurii. În studiul nostru, doar 2 pacienți aveau peste 65 de ani, iar 118 (47,9%) dintre aceștia aveau vârsta cuprinsă între 54 și 60 de ani.

Literatura de specialitate sugerează că pacienții cu obezitate prezintă un risc crescut de mortalitate și morbiditate după TH, iar în unele centre, obezitatea este considerată o contraindicație relativă pentru operația de transplant (14). În studiul nostru, majoritatea pacienților (120 din 246) aveau greutatea normală, dar observăm o tendință de creștere a supraponderabilității la noii pacienți incluși în lista de așteptare (100 din 246). Din aceste considerente, evaluarea statutului nutrițional de către profesioniștii din domeniul sănătății este absolut necesară.

Conform datelor europene, ciroza hepatică de etiologie virală și alcoolică reprezintă cea mai frecventă cauză a transplantului hepatic (3, 15). În cadrul studiului nostru, cca 81,7 % dintre pacienți prezentau o boală hepatică avansată de origine virală, cea mai comună cauză fiind virusul hepatitic delta (62%).

În concluzie, înțelegerea caracteristicilor socio-demografice și clinice ale pacienților care necesită transplant hepatic contribuie la identificarea necesităților de asistență medicală, aspecte cheie pentru dezvoltarea strategiilor de monitorizare a pacienților aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Aceasta oferă suport în implementarea intervențiilor terapeutice menite să promoveze și să îmbunătățească calitatea vieții și eficacitatea tratamentului (1, 3).

Concluzii

Analizând un grup de 246 de pacienți eligibili pentru transplant hepatic, am constatat că majoritatea erau bărbați, cu vârsta medie la momentul includerii de 47,7 ani și un scor mediu MELD-Na de 12,2 puncte. Cirroza hepatică de etiologie virală (80,7%) a constituit principala indicație pentru transplant, iar

perioada medie de așteptare a fost de 816,49 zile. Caracterizarea candidaților de pe lista de așteptare poate orienta acțiunile de îngrijire medicală într-o abordare individualizată, adaptată la condițiile clinice și socio-demografice în timpul perioadei de așteptare pentru transplantul hepatic.

Bibliografie

1. Clayton M. Assessing patients before and after a liver transplant. *Practice Nurs.* 2011; 22(5):236-41.
2. Naden D., Bjork I. T. Patients' experiences in hospital following a liver transplantation. *Scand J Caring Sci.* 2012; 26(1):169-77.
3. Grogan T. A. Liver transplantation: issues and nursing care requirements. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011; 23(3):443-56.
4. Fullwood D., Jones F., Lau-Walker M. Care of patients following liver transplantation. *Nurs Stand.* 2011; 25(49):50-6; quiz 8, 60.
5. Valentine E., Gregorits M., Gutsche J. T., Al-Ghofaily L., Augoustides J. G. Clinical update in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27(4):809-15.
6. Mendes K. D., Rossin F. M., Ziviani Lda. C., Ribeiro K. P., Zago M. M., Ohler L. et al. Photoeducation and photoprotection among liver transplant candidates: a cross-sectional study. *Gastroenterol Nurs.* 2013; 36(3):215-21.
7. Alqahtani S. A., Larson A. M. Adult liver transplantation in the USA. *Curr Opin Gastroenterol.* 2011; 27(3):240-7.
8. Ferreira L. G., Anastacio L.R., Lima A. S., Touslon Davisson Correia M. I. Predictors of mortality in patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutricion Hospitalaria.* 2013; 28(3):9149.
9. Batista T. P., Sabat B. D., Melo P. S., Miranda L. E., Fonseca-Neto O. C., Amorim A. G. et al. Impact of MELD allocation policy on survival outcomes after liver transplantation: a single-center study in northeast Brazil. *Clinics.* 2011; 66(1):57-64.
10. Burra P., De Martin E., Gitto S., Villa E. Influence of age and gender before and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19(2):122-34.
11. Bianco T., Cillo U., Amodio P., Zanusi G., Salari A., Neri D. et al. Gender differences in the quality of life of patients with liver cirrhosis related to hepatitis C after liver transplantation. *Blood Purif.* 2013; 36(3-4):231-6.
12. Sharpton S. R., Feng S., Hameed B., Yao F., Lai J. C. Combined effects of recipient age and model for end-stage liver disease score on liver transplantation outcomes. *Transplantation.* 2014; 98(5):557-62.
13. Saab S., Bownik H., Ayoub N., Younossi Z., Durazo F., Han S. et al. Differences in health-related quality of life scores after orthotopic liver transplantation with respect to selected socioeconomic factors. *Liver Transpl.* 2011; 17(5):580-90.
14. Rezende Anastacio L., Garcia Ferreira L., Costa Liboredo J., de Sena Ribeiro H., Soares Lima A., Garcia Vilela E. et al. Overweight, obesity and weight gain up to three years after liver transplantation. *Nutricion Hospitalaria.* 2012; 27(4):1351-6.
15. Gutierrez Domingo I., Pascasio Acevedo J. M., Alcalde Vargas A., Ramos Cuadra A., Ferrer Rios M. T., Sousa Martin J. M. et al. Prevalence of hepatitis B and A virus markers and vaccination indication in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation in Spain. *Transplant Proc.* 2012; 44(6):1502-4.
16. Garcia-Rodriguez M., Pinon-Villar M., Lopez-Calvino B., Otero-Ferreiro A., Suarez-Lopez F., Gomez-Gutierrez M. et al. Assessment of nutritional status and health-related quality of life before and after liver transplantation. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15(1):6.
17. Sugihara K., Yamanaka-Okumura H., Teramoto A., Urano E., Katayama T., Morine Y. et al. Recovery of nutritional metabolism after liver transplantation. *Nutrition.* 2015; 31(1):105-10.
18. Herrero J. I., Pardo F., D'Avola D., Alegre F., Rotellar F., Inarrairaegui M. et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl.* 2011; 17(4):402-8.
19. Weinrieb R. M., Van Horn D. H., Lynch K. G., Lucey M. R. A randomized, controlled study of treatment for alcohol dependence in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17(5):539-47.
20. Telles-Correia D., Barbosa A., Mega I., Monteiro E. Adherence correlates in liver transplant candidates. *Transplant Proc.* 2009; 41(5):1731-4.

Autor corespondent:

Diana Buga, doctorandă,
 Departamentul Medicină Internă,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel: 079615610,
 e-mail: diana.buga.atm@gmail.com

DEVIERI ALE CONȚINUTULUI
AMINOACIZILOR NEUROMEDIATORI
LA PACIENȚII CU HEPATOPATII CRONICE

Elena BEREZOVSCAIA¹, Iulianna LUPAȘCO¹,
Vlada-Tatiana DUMBRAVA^{1,2},
Parascovia ȚURCANU^{1,3}, Galina POSTOLATI^{1,3}

¹Laboratorul de Gastroenterologie, IP USMF Nicolae Testemițanu;

²Disciplina de Gastroenterologie, IP USMF Nicolae Testemițanu

³Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).20](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).20)

Rezumat

Introducere. Unii aminoacizi sunt neurotransmițători. Aceștia includ glicina (Gly), acidul gamma-aminobutiric (GABA), glutamatul (Glu) și aspartatul (Asp). Ficatul este un organ important pentru metabolismul aminoacizilor.

Materiale și metode. Au fost examinați 24 de pacienți cu hepatopatii cronice: 12 pacienți cu infecție cronică de HBV (lotul I) și 12 pacienți cu steatoză hepatică (lotul II), lotul de control (LC) a fost format din 12 indivizi practic sănătoși. Determinarea cantitativă a Asp, Glu, Gly și GABA în serul sanguin a fost efectuată prin metoda cromatografiei lichidiene.

Rezultate. La majoritatea pacienților cu hepatopatii cronice, nivelurile de Gly și Asp au fost în norma regională, în timp ce nivelurile de GABA au fost mai ridicate și cele de Glu au fost sub valorile de referință. La pacienții din lotul I, nivelul Gly a fost de $18,76 \pm 1,45$, GABA - $0,83 \pm 0,06$, Asp - $5,56 \pm 0,97$ și Glu - $6,34 \pm 0,70$ mcM/dL. La pacienții din lotul II, nivelul Gly a fost de $22,37 \pm 0,91$, GABA - $0,77 \pm 0,03$, Asp - $5,16 \pm 0,74$ și Glu - $7,87 \pm 1,47$ mcM/dL. În LC, nivelul Gly a fost $22,93 \pm 2,21$, GABA - $0,55 \pm 0,06$, Asp - $2,69 \pm 0,45$ și Glu - $12,46 \pm 1,92$ mcM/dL. **Concluzii.** În hepatopatii cronice există o încălcare a metabolismului aminoacizilor neurotransmițători. În serul sanguin al pacienților s-a observat o scădere a glicinei și a glutamatului, cu o creștere a GABA și a aspartatului. Aceste modificări au fost mai pronunțate la persoanele cu infecție virală cronică de tip B.

Cuvinte-cheie: aminoacizi, neurotransmițători, glicină, acid gamma-aminobutiric, glutamat, aspartat

Summary

Deviations in the content of neurotransmitters amino acids in patients with chronic hepatopathies

Introduction. Some amino acids are neurotransmitters. These include glycine (Gly), gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamate (Glu), and aspartate (Asp). The liver is an important organ for the metabolism of amino acids. **Materials and methods.** It was examined 24 patients with chronic hepatopathy: 12 patients with chronic HBV infection (group I) and 12 patients with hepatic steatosis (group II), the control group (CG) consisted of 12 practically healthy individuals. Quantitative determination of Asp, Glu, Gly and GABA in blood serum was carried out using liquid chromatography.

Results. In most patients with chronic hepatopathy Gly and Asp levels were within the regional norms, GABA levels were higher, and Glu levels were below the reference values. In I-st group of patients the level of Gly was 18.76 ± 1.45 , GABA - 0.83 ± 0.06 , Asp - 5.56 ± 0.97 , and Glu - 6.34 ± 0.70 mcM/dL. In II-nd group: the level of Gly was 22.37 ± 0.91 , GABA - 0.77 ± 0.03 , Asp - 5.16 ± 0.74 , and Glu - 7.87 ± 1.47 mcM/dL. In CG: the level of Gly was 22.93 ± 2.21 , GABA - 0.55 ± 0.06 , Asp - 2.69 ± 0.45 , and Glu - 12.46 ± 1.92 mcM/dL. **Conclusion.** A

violation of neurotransmitter amino acids metabolism is found in chronic hepatopathy. A decrease in glycine and glutamate was observed in patients' blood serum, with an increase in GABA and aspartate. These disorders are most profound in individuals with chronic viral infection B.

Keywords: amino acids, neurotransmitters, glycine, gamma-aminobutyric acid, glutamate; aspartate

Резюме

Изменения содержания нейромедиаторных аминокислот у больных хроническими гепатопатиями

Введение. Некоторые аминокислоты являются нейромедиаторами. К ним относятся глицин (Gly), гамма-аминомасляная кистота (GABA), глутамат (Glu) и аспартат (Asp). Печень является важным органом для метаболизма аминокислот. **Материалы и методы.** Были обследованы 24 пациента с хроническими гепатопатиями: 12 - с хронической HBV инфекцией (группа I) и 12 - с диагнозом стеатоза печени (группа II), группу контроля (ГК) составили 12 практически здоровых лиц. Количественное определение содержания Asp, Glu, Gly и GABA в сыворотке крови проводилось с помощью жидкостной хроматографии. **Результаты.** У большинства пациентов с хроническими гепатопатиями уровни Gly и Asp находились в пределах региональной нормы, уровень GABA был повышен, а уровень Glu был ниже референсных значений. У пациентов I группы уровень Gly составил $18,76 \pm 1,45$, GABA - $0,83 \pm 0,06$, уровень Asp - $5,56 \pm 0,97$, а Glu - $6,34 \pm 0,70$ mcM/dL. У пациентов II группы уровень Gly составил $22,37 \pm 0,91$, GABA - $0,77 \pm 0,03$, уровень Asp - $5,16 \pm 0,74$, а Glu - $7,87 \pm 1,47$ mcM/dL. В ГК уровень Gly составил $22,93 \pm 2,21$, GABA - $0,55 \pm 0,06$, уровень Asp - $2,69 \pm 0,45$, а Glu - $12,46 \pm 1,92$ mcM/dL. **Заключение.** При хронических гепатопатиях наблюдается нарушение метаболизма нейромедиаторных аминокислот. В сыворотке крови пациентов наблюдается снижение уровней глицина и глутамата, при одновременном повышении уровней GABA и аспартата. Эти изменения наиболее выражены у лиц с хронической вирусной инфекцией B.

Ключевые слова: аминокислоты, нейромедиаторы, глицин, гамма-аминомасляная кислота, глутамат, аспартат.

Introducere

Aminoacizii (AA) sunt substanțe organice care conțin grupe funcționale amină și acid carboxilic. Ficatul joacă un rol crucial în sinteza, degradarea și detoxifierea proteinelor, precum și în metabolismul

aminoacizilor. În ficat, se găsesc atât aminoacizii neesențiali, precum alanina, aspartatul, glutamatul, glicina și serina, dar și aminoacizii esențiali, precum histidina și treonina [4]. Din punct de vedere funcțional, AA sunt unitatea de bază a sintezei proteinelor în metabolismul celular; sunt o sursă pentru sinteza substanțelor biologice active - proteine, peptide, o serie de lipide, hormoni, vitamine și amine. De asemenea, ei servesc ca metaboliți intermediari care afectează biosinteza glutatationului, nucleotidelor, glucozaminei și poliaminelor, precum și proliferarea celulară și carbonul circulant al acizilor tricarboxilici [10]. Un rol special este atribuit AA în activitatea sistemului nervos central. O serie de AA și derivații lor acționează ca neurotransmițători și neuromodulatori. Numeroși cercetători atribuie proprietăți ale neurotransmițătorilor glicinei, acizilor gamma-aminobutiric, glutamic, aspartic și altora [19] (pp. 26-27). [15] (p. 355).

Pe baza efectului aminoacizilor neurotransmițători asupra neuronilor, aceștia pot fi împărțiți în două categorii: excitatori sau inhibitori. Acizii excitatori - glutamic și aspartic depolarizează membrana postsinaptică, în timp ce AA inhibitori: gamma-aminobutiric, glicina - au un efect hiperpolarizant [15] (p. 355-356).

Aminoacizii reglează toate procesele nervoase majore: excitația și inhibiția, vigilența și somnul, agresivitatea și anxietatea, plasticitatea sinaptică, emoțiile, comportamentul, memoria și capacitatea de învățare. Astfel, dezechilibrul conținutului de aminoacizi în organism este una dintre cauzele unor procese patologice, manifestate prin disfuncții ale sistemului nervos central (SNC), sfere adaptative, emoționale și cognitive, contribuind la dezvoltarea unui număr de boli nervoase și tulburări mentale sau sindroame.

Aminoacizi neuromediatorii-inhibitori

Glicina (Gly) este cel mai important și simplu aminoacid neesențial din corpul uman. Aceasta face parte din grupul de AA proteinogeni, fiind prezentă în compoziția proteinelor și participă la formarea multor compuși fiziologic activi. Glicina joacă un rol important în metabolismul azotului și acționează ca un aminoacid neuroactiv [19] (p. 74). Potrivit cercetătorilor W. He și G. Wu (2020), *Gly* și *GABA* sunt principalii neurotransmițători inhibitori din SNC [6], îndeplinind, totodată, funcții antioxidante și antiinflamatorii în țesuturile nervoase [10]. O parte din *Gly* este furnizată organismului prin alimente, iar disponibilitatea și absorbția glicinei alimentare sunt reglementate de microbiotă și metabolismul intestinal [1]. *Gly* endogenă este sintetizată din substanțe precum colina, serina, hidroxiprolina, treonina etc. prin metabolismul interorganic, care implică în primul rând ficatul și rinichii [19] (p. 74).

Acidul γ -aminobutiric (GABA) este un aminoacid neproteinogen, neesențial, reprezentând cel mai important neurotransmițător inhibitor al SNC uman. *GABA* este sintetizat din glutamat, iar principala cale de biosinteză a acestuia implică convertirea glutaminei și alfa-cetoglutaratului [9]. De asemenea, a fost descrisă calea ornitinei aminotransferazei: conversia L-ornitinei în L-glutamat, urmată de sinteza *GABA* [5]. Ciclul glutamină-glutamat-*GABA* reprezintă un flux prin care precursorii *GABA* sunt transferați de la astrocite la neuroni, iar intensitatea acestui flux depinde de rata de utilizare a glucozei în neuroni [7].

Aminoacizi neuromediatorii-excitatori

Acidul glutamic sau glutamatul (Glu) este un aminoacid proteinogen neesențial care este prezent atât în proteine, cât și în formă liberă. *Glu* joacă un rol important în metabolismul azotului, participă la transferul grupărilor amino și leagă amoniacul toxic [19] (pp. 75-76). În plus, acesta joacă un rol central în metabolismul AA din ficat [2] și reprezintă un nod metabolic important care conectează metabolismul glucozei și AA cu transmiterea sinaptică [6]. Ca și acidul γ -aminobutiric (*GABA*), *Glu* este un neurotransmițător cheie în SNC, inclusiv în nivelul general de excitație din creier, ceea ce îl face deosebit de important pentru menținerea homeostaziei fiziologice [9].

Acidul aspartic sau aspartatul (Asp) este un aminoacid neesențial și face parte din grupul de AA proteinogeni, fiind o componentă importantă a proteinelor. De asemenea, joacă un rol esențial în metabolismul azotului și participă la formarea ureei [19] (p. 71). Formarea precursorilor *Asp* are loc predominant în ficat. *Asp* se formează la transaminarea *Glu* de către aspartat transaminaza [12]. În SNC, *Glu* și *Asp* sunt principalii neurotransmițători excitatori [6].

Scopul acestui studiu a fost de a investiga conținutul de aminoacizi neurotransmițători la pacienții cu hepatopatie cronică. **Materiale și metode.** În acest studiu, au fost incluși 24 de pacienți cu hepatopatie cronică, dintre care 12 pacienți prezentau infecție cronică cu VHB (lotul I) și 12 pacienți aveau steatoză hepatică (lotul II). Cel de-al treilea grup, numit lotul de control (LC), a fost format din 12 indivizi practic sănătoși, fără afecțiuni hepatice. În loturile de studiu și de control, a fost determinat conținutul de *Asp*, *Glu*, *Gly* și *GABA* din serul sanguin. Determinarea cantitativă a conținutului de aminoacizi a fost efectuată folosind cromatografia lichidă cu schimb ionic. Rezultatele au fost prezentate în formatul $M \pm m$ mcM/dL, unde M este media aritmetică, iar m reprezintă eroarea standard a mediei. Datele obținute au fost analizate cu ajutorul pachetului de „Statistica Descriptivă” al programului de completare „Analiza datelor” Excel 2016. Pentru a determina nivelul de semnificație statistică a diferențelor (p), a fost

utilizat testul statistic Mann-Whitney neparametric pentru două eșantioane neînrudite.

Rezultate

În cadrul studiului nostru, la majoritatea pacienților cu hepatopatie cronică, nivelul *Gly* s-a încadrat în norma regională, care este de 12,0-28,2 mcM/dL [19] (pp. 130-131). Cu toate acestea, nivelul *Gly* a fost semnificativ mai mic la pacienții cu infecție cronică cu VHB $18,76 \pm 1,45$ mcM/dL comparativ cu pacienții cu steatoză hepatică, unde această cifră a fost de $22,37 \pm 0,91$ mcM/dL ($p < 0,05$), și la indivizi practic sănătoși - $22,93 \pm 2,21$ mcM/dL ($p < 0,05$). Nu a existat nicio semnificație statistică între lotul II și lotul de control ($p > 0,05$).

Nivelurile medii de *GABA* au fost peste norma regională, care este de 0,09-0,53 mcM/dL [19] (pp. 130-131). În plus, la pacienții din loturile I și II, nivelul *GABA* a fost mai mare în comparație cu LC. Cele mai mari valori medii au fost observate la pacienții cu infecție cronică cu VHB, înregistrându-se valoarea de $0,83 \pm 0,06$ mcM/dL, iar la pacienți cu steatoză hepatică, valoarea a fost ușor mai mică, respectiv $0,77 \pm 0,03$ mcM/dL, iar în LC, această cifră a fost de $0,55 \pm 0,06$ mcM/dL. Semnificația statistică a diferențelor dintre loturile I și de control a fost mai mare de 99% ($p < 0,01$), iar între lotul II și LC - 95% ($p < 0,05$).

Nivelul *Glu* a fost sub norma regională, care este 13,8-26,3 mcM/dL [19] (pp. 130-131). În plus, nivelurile serice de *Glu* la pacienții cu hepatopatie au fost semnificativ mai mici decât LC, și au fost $6,34 \pm 0,70$ mcM/dL - în lotul I și $7,87 \pm 1,47$ mcM/dL - în lotul II față de $12,46 \pm 1,92$ mcM/dL în LC. Semnificația statistică a diferențelor dintre loturile I și cele de control a fost mai mare de 99% ($p < 0,01$), iar între lotul II și cel de control a fost mai mare de 95% ($p < 0,05$). Nu a existat nicio semnificație statistică dintre loturile I și II ($p > 0,05$).

La majoritatea pacienților cu hepatopatie cronică, nivelul *Asp* s-a încadrat în norma regională, care este de 2,5-5,9 mcM/dL [19] (pp. 130-131). Cu toate acestea, nivelurile de *Asp* în serul sanguin sunt semnificativ mai mari la pacienții cu patologie hepatică: $5,56 \pm 0,97$ mcM/dL - în lotul I și $5,16 \pm 0,74$ mcM/dL - în lotul II față de $2,69 \pm 0,45$ mcM/dL. Semnificația statistică a diferențelor dintre loturile I, II și lotul de control a fost mai mare de 99% ($p < 0,01$; $p < 0,01$), însă nu s-au identificat diferențe semnificative statistice dintre loturile I și II ($p > 0,05$).

Discuții

Scăderea semnificativă a glicinei în grupul de persoane infectate cu infecția VHB este confirmată de rezultatele publicate, care indică o reprogramare a căilor metabolice la pacienții cu CHB, care duc la căi anormale ale metabolismului *Gly* [17]. Unele studii publicate anterior nu au observat o scădere semnifi-

cativă statistică a *Gly* la pacienții cu steatoză hepatică [1], în timp ce altele au observat o dereglare a *Gly* și a altor aminoacizi asociată cu prezența steatozei hepatice [8], ceea ce este confirmat și de rezultatele studiului nostru. Totuși, trebuie remarcat faptul că Xianghui Li și colab. (2018) indică faptul că nivelurile de *Gly* sunt mai scăzute la pacienții cu sindrom metabolic decât la persoanele sănătoase și subliniază că relația dintre nivelurile de *Gly* și sindromul metabolic este mai pronunțată la persoanele în vârstă [13]. Cu toate acestea, nu trebuie să uităm că ficatul este un organ esențial pentru homeostazia aminoacizilor, iar un dezechilibru al oricărui aminoacid poate fi rezultatul deteriorării funcției hepatice. Simone Leonetti cu coautori (2020) au remarcat dereglarea căilor de metabolism *Gly* la pacienții cu NAFLD și au sugerat că scăderea nivelurilor de *Gly* are loc ca urmare a consumului crescut ca răspuns la stresul oxidativ [11].

În literatura modernă, nu există un consens cu privire la modificările nivelului acidului γ -aminobutiric în patologia ficatului. Astfel, P. Ferenci și coautorii (1983) au indicat că nivelurile de *GABA* au fost în limitele normale la majoritatea pacienților cu hepatită cronică compensată și au crescut odată cu severitatea patologiei hepatice cronice. Unii autori au observat chiar o scădere a nivelului de *GABA* în patologia hepatică [14]. În același timp, A. Kimyeong Kim cu coautorii (2023) au remarcat o relație dintre nivelul *GABA* și progresia bolilor metabolice, precum și o legătură între nivelul de *GABA* și intensitatea leziunii hepatocitelor ca urmare a stresului oxidativ în NAFLD [9].

Diverse studii au arătat că *Asp* joacă un rol important în procesele fiziologice ale ficatului [10, 16]. *Asp* este esențial pentru sinteza purinei, pirimidinei, asparaginei și argininei și este implicat în sinteza inozitolului și beta-alaninei [16]. S-a raportat că introducerea suplimentară de *Asp* în alimentație are capacitatea de a suprima ateroscleroza și poate împiedica dezvoltarea steatozei și fibrozei hepatice, contribuind la atenuarea deteriorării ficatului prin suprimarea expresiei mediatorilor proinflamatori [10, 18].

Scăderea nivelului de *Glu*, obținută în cadrul studiului nostru poate fi asociată cu o scădere a principalului său precursor, glutamina. A. Canbay și J.-P. Sowa (2019) au sugerat că în patologia hepatică cronică, inclusiv steatoza hepatică, rezervele de *Glu* sunt epuizate [3]. În plus, scăderea nivelului de *Glu* poate reflecta și un aport alimentar insuficient de glutamină și glutamat, aspecte care nu au fost evaluate în studiul nostru.

Concluzii

Astfel, se poate concluziona că în hepatopatia cronică există o încălcare a metabolismului aminoacizilor neurotransmițători. În serul sanguin al

pacienților investigați, s-a observat, pe de o parte, o diminuare a neurotransmițătorului inhibitor glicină și a neurotransmițătorului excitator glutamat și, pe de altă parte, o creștere a neurotransmițătorului inhibitor GABA și a neurotransmițătorului excitator aspartat. Aceste tulburări sunt mai pronunțate în cazul persoanelor afectate de infecția virală cronică de tip B. În pofida interesului considerabil al oamenilor de știință pentru această problemă, mecanismele fiziopatologice ale acestor modificări rămân insuficient de elucidate și necesită studii ulterioare.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare. Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Bibliografie

- Alves A. et al. Glycine Metabolism and Its Alterations in Obesity and Metabolic Diseases. În: *Nutrients*. 2019, vol. 11, p. 1356. doi: 10.3390/nu11061356.
- Brosnan M. E. and Brosnan J. T. Hepatic glutamate metabolism: a tale of 2 hepatocytes. În: *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009, vol. 3 (90), pp. 857S-861S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27462Z.
- Canbay A. and Sowa J. P. I-Ornithine I-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. În: *Drugs*. 2019, vol. 79, (Suppl 1), pp. S39–S44. doi: 10.1007/s40265-018-1020-5.
- Dejong C. H. C. et al. Aromatic amino acid metabolism during liver failure. În: *The Journal of nutrition*. 2007, vol. 6, Suppl 1 (137), pp. 1579s-1585s.
- Ginguay A. et al. Ornithine Aminotransferase, an Important Glutamate-Metabolizing Enzyme at the Crossroads of Multiple Metabolic Pathways. În: *Biology*. 2017, vol. 6, p. 18. doi: 10.3390/biology6010018.
- He W. and Wu G. Metabolism of amino acids in the brain and their roles in regulating food intake. În: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020, vol. 1265, pp. 167–185. doi: 10.1007/978-3-030-45328-2_10.
- Hertz L. and Rothman D. L. Glucose, Lactate, β -Hydroxybutyrate, Acetate, GABA, and Succinate as Substrates for Synthesis of Glutamate and GABA in the Glutamine–Glutamate/GABA Cycle. În: *Advances in Neurobiology*. 2016, vol. 13, pp. 9–42. doi: 10.1007/978-3-319-45096-4_2
- Jin R. et al. Amino acid metabolism is altered in adolescents with NAFLD - an untargeted, high resolution metabolomics study. În: *The Journal of pediatrics*. 2016, vol. 172, p. 14. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.026
- Kim K. and Yoon H. Gamma-Aminobutyric Acid Signaling in Damage Response, Metabolism, and Disease. În: *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, vol. 24, p. 4584. doi: 10.3390/ijms24054584 .
- Lee D.-Y. and Kim E.-H. Therapeutic Effects of Amino Acids in Liver Diseases: Current Studies and Future Perspectives. În: *Journal of Cancer Prevention*. 2019, vol. 2 (24), pp. 72–78. Doi: 10.15430/JCP.2019.24.2.72
- Leonetti S. et al. Glutamate–Serine–Glycine Index: A Novel Potential Biomarker in Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. În: *Children*. 2020, vol. 7, pp. 270. doi: 10.3390/children7120270.
- Levitt D. G. and Levitt M. D. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. În: *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2018, vol. 11, pp. 193–215. doi: 10.2147/CEG.S160921.
- Li X. et al. Association of serum glycine levels with metabolic syndrome in an elderly Chinese population. În: *Nutrition & Metabolism*. 2018, vol. 1, Dec 17;15:89. doi: 10.1186/s12986-018-0325-4.
- Morley K. C. et al. Brain GABA levels are reduced in alcoholic liver disease: A proton magnetic resonance spectroscopy study. În: *Addiction Biology*. 2020, vol. 1 (25), p. e12702. doi: 10.1111/adb.12702.
- Reinis S. and Goldman J. M. Amino Acids as Neurotransmitters. Chapter of *The Chemistry of Behavior. A Molecular Approach to Neuronal Plasticity*. New York, NY: Plenum Press, New York NY, 1982, pp. 355–380. doi: 10.1007/978-1-4613-3590-0_20.
- Wu G. Functional amino acids in nutrition and health. În: *Amino Acids*. 2013. № 3 (45). C. 407–411. doi: 10.1007/s00726-013-1500-6.
- Yang L. et al. Covariation Analysis of Serum and Urinary Metabolites Suggests Aberrant Glycine and Fatty Acid Metabolism in Chronic Hepatitis B. În: *PLOS ONE*. 2016. № 5 (11). C. e0156166. doi: 10.1371/journal.pone.0156166.
- Yanni A. E. et al. Oral supplementation with L-aspartate and L-glutamate inhibits atherogenesis and fatty liver disease in cholesterol-fed rabbit. În: *Amino Acids*. 2010. № 5 (38). C. 1323–1331. doi: 10.1007/s00726-009-0340-x.
- Гараева С., Редкозубова Г., Постолати Г. Аминокислоты в живом организме/С. Гараева, Г. Редкозубова, Г. Постолати, Тирогр. АŞ-е изд., Chişinău: Академия наук Молдовы, Институт Физиологии и Санокреатологии, 2009. 552 с.

Autor corespondent:

Elena Berezovskaia, cercetător științific,
Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel. 078489980;
e-mail: elenaberezovskaia69@gmail.com

APRECIEREA VALORILOR
TESTELOR FUNCȚIONALE
HEPATICE LA FEMEILE CU COLESTAZĂ
INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ

Maria CEMORTAN¹, Irina SAGAIAC¹,
Olga CERNEȚCHI¹

¹Departamentul Obstetrică și Ginecologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae
Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).21](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).21)

Rezumat

Introducere. Colestaza intrahepatică de sarcină este o patologie hepatică, diagnosticul căreia se bazează pe aprecierea nivelului seric al acizilor biliari și a testelor funcționale hepatice. Studiul a avut drept scop evaluarea valorilor testelor funcționale hepatice la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină. **Materiale și metode de cercetare.** La baza acestei lucrări a stat un studiu prospectiv de cohortă, care a inclus 142 de cazuri clinice, divizate în două loturi, în funcție de complicația sarcinii cu colestaza gravidarum. Cercetarea a fost realizată prin evaluarea nivelului testelor funcționale hepatice, precum și prin studierea documentației medicale. Datele statistice au fost prelucrate prin intermediul programelor IBM Statistics SPSS 21, MedCalc și GraphPad. Pentru aprecierea sensibilității și specificității în examinarea eficienței modelului, a fost utilizată curba ROC. **Rezultate obținute.** S-a constatat creșterea valorilor ALT și AST la femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină. Valorile fosfatazei alcaline și γ -glutamilttransferazei au fost crescute la un număr nesemnificativ de gestante cu colestaza gravidarum. În baza curbelor ROC, s-a determinat că sensibilitatea indicatorului ALT în diagnosticul colestazei intrahepatice de sarcină a fost de 81,7%, iar specificitatea – 81,7%. În cazul AST, sensibilitatea indicatorului a constituit 80,3%, iar specificitatea a fost de 81,7%. **Concluzii.** În urma acestui studiu, a fost demonstrată o creștere semnificativă a valorilor ALT și AST la femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestaza gravidarum, precum și o sensibilitate și specificitate înaltă a acestor indicatori în diagnosticul acestei afecțiuni patologice.

Cuvinte-cheie: colestază intrahepatică de sarcină, sarcină, diagnostic, teste funcționale hepatice

Summary

Evaluation of liver functional test values in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy

Introduction. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a liver disease, the diagnosis of which is based on the assessment of serum bile acid levels and liver function tests. The study aimed to assess liver function test values in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. **Materials and methods.** The study was based on a prospective cohort study of 142 clinical cases, divided into two groups according to the complication of pregnancy with cholestasis gravidarum. The research was carried out by assessing the level of liver function tests as well as by studying medical documentation. Statistical data were processed using IBM Statistics SPSS 21, MedCalc and GraphPad software. To assess sensitivity and specificity in examining model efficiency, the ROC curve was used. **Results.** Increased ALT and AST values were found in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Alkaline phosphatase and γ -glutamyltransferase values were increased

in an insignificant number of pregnant women with cholestasis gravidarum. Based on ROC curves, the sensitivity of ALT indicator in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy was 81.7%, specificity - 81.7%; for AST the sensitivity of the indicator was 80.3%, specificity - 81.7%. **Conclusions.** In the study it was demonstrated significant increase of ALT and AST values in women with cholestasis gravidarum, as well as high sensitivity and specificity of these indicators in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, pregnancy, diagnosis, liver function tests

Резюме

Оценка показателей функциональных проб печени у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных

Введение. Внутрипеченочный холестаз беременных – это заболевание печени, диагностика которого основана на оценке уровня желчных кислот в сыворотке крови и функциональных проб печени. **Целью** данного исследования являлась оценка показателей функциональных проб печени у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. **Материал и методы исследования.** Исследование было основано на проспективном когортном изучении 142 клинических случаев, разделенных на две группы, в зависимости от осложнения беременности холестазом. Исследование проводилось путем оценки уровня функциональных проб печени, а также изучения медицинской документации. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ IBM Statistics SPSS 21, MedCalc, а также GraphPad. Для оценки чувствительности и специфичности при исследовании эффективности модели использовалась ROC-кривая. **Результаты.** Исследование показало повышенные значения АЛТ и АСТ у женщин, чья беременность осложнилась внутрипеченочным холестазом. Показатели щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы были повышены у незначительного числа женщин с холестазом беременных. На основании ROC-кривых, чувствительность показателя АЛТ в диагностике внутрипеченочного холестаза беременных составила 81,7%, специфичность - 81,7%; для АСТ чувствительность показателя составила 80,3%, а специфичность - 81,7%. **Выводы.** Данное исследование подтвердило значительное повышение значений АЛТ и АСТ у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. Также подчеркнута высокая чувствительность и специфичность этих показателей в диагностике данного заболевания.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, беременность, диагностика, функциональные печеночные пробы

Introducere

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS) reprezintă o patologie hepatică cu o incidență de 0,5-1% la nivel mondial, fiind denumită și colestaza gravidarum [17]. Datele din literatură denotă că CIS are un curs și un prognostic matern relativ favorabil. În majoritatea cazurilor, CIS debutează la sfârșitul trimestrului doi sau la începutul trimestrului trei de sarcină, iar manifestările clinice și rezultatele de laborator revin la normă în mod spontan la 2-3 săptămâni după naștere [11].

Cu toate acestea, în ultimii ani, literatura de specialitate conține tot mai multe rapoarte despre posibilele complicații fetale care conduc la rezultate perinatale nefavorabile [5]. Una dintre cele mai periculoase complicații ale colestazei gravidarum este decesul intrauterin al fătului. Totodată, se atestă o rată crescută a nașterilor premature (spontane sau iatrogene) în rândul femeilor, sarcina cărora s-a complicat cu CIS [14, 19]. Cu toate acestea, cercetările efectuate denotă că rata și natura riscurilor fetale asociate cu CIS sunt încă un subiect de discuție și nu sunt pe deplin cunoscute [4].

Diagnosticul CIS se bazează pe aprecierea nivelului seric al acizilor biliari (AcB) și a rezultatelor testelor funcționale hepatice (TFH) [12]. Totodată, simptomul clinic principal al colestazei gravidarum este pruritul cutanat, cu o localizare tipică pe palmele și tălpile gravidei, care nu poate fi explicat prin alte motive [21].

În literatura de specialitate nu există un consens în ceea ce privește cauzele apariției colestazei intrahepatice de sarcină. Predispoziția pentru dezvoltarea CIS implică mai mulți factori, dintre care factorii genetici și cei hormonalni au un rol esențial [8]. Mecanismul determinat genetic al modificărilor din sistemul de transport hepatocitar constă în acumularea AcB în hepatocite, urmată de apariția simptomelor clinice. Prezența mutațiilor genelor ABCB4 și ABCB11 la femeile cu CIS confirmă teoria genetică a etiopatogeniei patologiei cercetate [8, 9]. Cu toate acestea, nu toate femeile cu CIS prezintă mutațiile genetice sus-numite. Un factorul declanșator al CIS ar putea fi nivelurile crescute de estrogeni și de progesteron, care se produc în cantități mari în timpul sarcinii [18].

În pofida numeroaselor teste disponibile, un diagnostic precis și oportun al CIS poate fi dificil, deoarece caracteristicile clinice și rezultatele TFH pot mima alte patologii hepatice. În literatura de specialitate, conform opiniei diferitor autori, există între 9 și 13 sindroame majore ale afecțiunilor hepatice, corelând cu datele clinice și patogenetice ale acestora. Principalele sindroame clinice de afectare hepatică sunt: citolitic; colestatic; imunoinflamator

și insuficiența hepato-celulară [24]. Prin urmare, aprecierea nivelului TFH este importantă pentru a evalua gradul de afectare hepatică și pentru a monitoriza în dinamică starea femeilor, sarcina cărora s-a complicat cu CIS.

Evaluarea nivelurilor serice ale AcB este considerată o metodă definitivă de diagnostic în cazul CIS [3]. Având în vedere valorile AcB, colestaza gravidarum poate fi clasificată în CIS *ușoară* (AcB 19-39 $\mu\text{mol/l}$), CIS *moderată* (AcB 40-99 $\mu\text{mol/l}$) și *severă* (AcB ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$) [9].

În literatură există controverse în ceea ce privește debutul CIS: prin creșterea valorilor AcB și ale TFH sau prin apariția simptomelor clinice. Unii cercetători au descris cazuri de colestaza gravidarum cu AcB și TFH inițial normale, dar în prezența simptomelor clinice sugestive pentru diagnostic de CIS, care au fost urmate de apariția modificărilor biochimice peste 4-5 săptămâni [13, 15]. Cu toate acestea, majoritatea pacientelor cu CIS sunt diagnosticate primar cu valori ale AcB crescute înainte de a prezenta simptomele clinice [8].

Transaminazele, inclusiv *alaninaminotransferaza* (ALT) și *aspartataminotransferaza* (AST), se referă la enzimele hepatice, fiind markeri de afectare a hepatocitelor. În normă, ALT și AST sunt eliberate în ritm constant, reprezentând echilibrul dintre funcționalitatea normală a hepatocitelor datorită apoptozei și clearance-ului enzimelor sus-numite din plasmă [3].

Prezintă interes studierea coeficientului de Ritis, care se apreciază prin raportul AST/ALT și reflectă severitatea afectării ficatului [6, 7]. Pentru prima dată, raportul dintre AST și ALT a fost descris de Fernando de Ritis în anul 1957. Deși inițial a fost propus ca marker caracteristic pentru hepatita virală, mai târziu coeficientul de Ritis apare ca un biomarker și pentru alte patologii [6]. Studii recente au arătat că nivelurile transaminazelor, precum și coeficientul de Ritis, pot fi utile în prognosticul tumorilor maligne, abcesului hepatic piogenic și altor afecțiuni [4].

Creșterea valorilor de fosfatază alcalină (FA) și γ -glutamyltransferază (GGT) indică o patologie hepatică, fiind markeri ai alterării canalelor biliare [23]. În cazul deteriorării țesutului hepatic prin substanțe chimice, inclusiv medicamentoase, FA poate crește considerabil în prezența fenomenelor colestatice, în timp ce în cazul necrozei hepatocitelor, însă fără colestază, valorile FA vor rămâne în limitele normale. Creșterea valorilor GGT în cele mai dese cazuri se observă în afecțiunile hepatice obstructive și servește ca un indicator sensibil în diagnosticul icterului obstructiv, colangitelor și altor afecțiuni hepatice caracterizate prin fenomene colestatice [23]. **Scopul** acestei cercetări constă în evaluarea

valorilor testelor funcționale hepatice la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină.

Materiale și metode de cercetare. Studiul prospectiv de cohortă a fost realizat de Departamentul de Obstetrică și Ginecologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în perioada anilor 2020-2022.

Pentru această cercetare prospectivă, au fost create două loturi:

- Lotul A, format din 60 de gravide, sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină (lotul de cercetare, L1);

- Lotul B, alcătuit din 60 de gravide, sarcina cărora nu s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină (lotul de control, L0).

Cercetarea a fost realizată prin aprecierea nivelului de AcB, ALT, AST și coeficientului de Ritis. Totodată, au fost testate nivelul seric al bilirubinei totale, FA și GGT. Diagnosticul de CIS a fost stabilit pe baza datelor anamnestice, clinice și biochimice, inclusiv prin studierea documentației medicale (fișa medicală de observație obstetricală – formularul nr. 96/e). Analizele biochimice ale sângelui au fost efectuate cu ajutorul aparatului *Abbott Architect c8000*.

Datele statistice au fost prelucrate în programele *IBM Statistics SPSS 21*, *MedCalc* și compartimentul *QuickCalcs* al *GraphPad*.

Rezultate obținute. Vârsta gravidelor incluse în studiu a variat între 18 și 43 de ani, totodată 33 de femei (55,0%; 95% ÎI: 36,6-71,8%) din L1, comparativ cu lotul de control – 21 de femei (35,0%; 95% ÎI: 19,4-46,9%), aveau vârsta peste 30 de ani (χ^2 4.074, $p=0.0435$). Media de vârstă a participantelor a constituit 30,4±6,1 ani (Me 30 (26; 35)) în lotul de

cercetare și de 27,8±5,5 ani (Me 27,8 (23; 31)) în lotul de control ($p=0,029$).

În cadrul acestui studiu, valorile AcB în lotul de cercetare au variat în limitele 19–211,3 $\mu\text{mol/l}$, valoarea medie constituind 39,4±38,8 (Me 23,4 (19,0; 46,0)) $\mu\text{mol/l}$. În lotul de control, valoarea medie a AcB a constituit 3,3±1,6 (Me 3,1 (2,1; 4,4)) $\mu\text{mol/l}$, variind între 1,0 și 7,8 $\mu\text{mol/l}$ (95% ÎI: 26.172 - 46.028; $p=0,0001$). În funcție de gradul de colestaza gravidarum, 50 de femei au prezentat CIS ușoară (70,4%; 95% ÎI: 58,9-80,5%), 16 femei (22,5%; 95% ÎI: 14,1-34,0%) colestază moderată și 5 femei (7,0%; 95% ÎI: 0-11,3%) colestază severă.

A prezentat interes studierea nivelului seric al ALT, AST, precum și al coeficientului de Ritis. Astfel, valorile ALT au variat în limitele 6–1121 U/l în L1 și 5,3–138,8 U/l în L0. Creșterea nivelului ALT peste valorile de referință a fost observată în 37 de cazuri (61,6%; 95% ÎI: 56,6-78,9%) din lotul de cercetare, comparativ cu 5 cazuri (8,3%; 95% ÎI: 4,0-18,3%) din lotul de control (χ^2 35.201; $p=0,0001$). Valorile medii ale ALT în L1 au constituit 166,9±184,3 (Me 111,9; 45,6; 196,4) U/l vs 20,9±23,6 (Me 13,6; 9,2; 18),0 U/l în L0 (95% ÎI: 98.499 - 193.501, $p=0,0001$) (figura 1).

Deși valorile AST au fost mai reduse în comparație cu ALT, totuși, creșterea nivelului AST peste valorile de referință a fost identificată în 48 de cazuri (80,0%; 95% ÎI: 62,3-83,5%) din lotul de cercetare, comparativ cu 9 cazuri (15,0%; 95% ÎI: 4,2-18,8%) din lotul de control (χ^2 35.514; $p=0,0001$). Valorile AST au variat în limitele 11–657 U/l în L1 și 11–71,2 U/l în L0. Valorile medii ale AST în L1 au constituit 99,8±96,1 (Me 64,4; 36; 141)) U/l vs 21,4±14,0 (Me 14; 14; 26) U/l în L0 (95% ÎI: 53.572 - 103.228; $p=0,0001$).

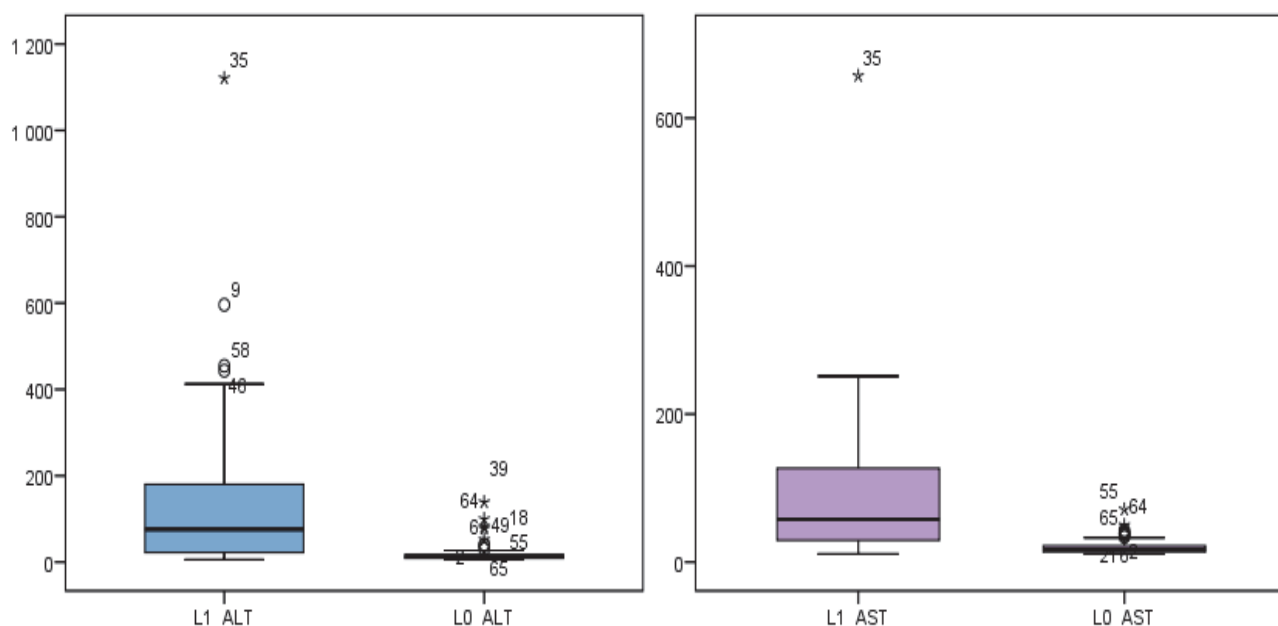


Figura 1. Nivelul ALT și AST la femeile incluse în studiu (U/l)

Un alt aspect important în studierea TFH îl reprezintă coeficientul de Ritis la gravidele incluse în cercetare. S-a atestat o scădere semnificativă a acestui coeficient în cazul femeilor sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină – $0,75 \pm 0,40$ (Me $0,75$; $0,50$; $1,1$), comparativ cu lotul de control – $1,29 \pm 0,60$ (Me $1,29$; $0,97$; $1,6$), 95% ÎI: $-0,7244 - -0,3556$; $p=0,0001$.

Valorile bilirubinei totale au fost crescute la 18 (30% ; 95% ÎI: $16,5-43,7\%$) dintre femeile gravide din lotul de cercetare, cu o medie de $13,4 \pm 5,7$ (Me $11,2$; 9 ; $15,5$) $\mu\text{mol/l}$, variind în limitele $3,3-32,5$ $\mu\text{mol/l}$. În lotul de control, valorile bilirubinei totale au constituit în medie $8,8 \pm 3,8$ (Me $8,2$; $5,7$; $11,6$) $\mu\text{mol/l}$, variind între $2,6$ și $19,0$ $\mu\text{mol/l}$ (95% ÎI: $2,726 - 6,074$; $p=0,0001$). Menționăm că în L0, în 55 sau $91,6\%$ (95% ÎI: $85,7-97,4\%$) dintre cazuri valorile bilirubinei totale au fost în limitele normei (χ^2 $8,964$, $p=0,0028$).

Un alt indicator biochimic analizat în cadrul acestui studiu a fost FA, valorile căreia pot crește în termenele târzii ale sarcinii. Astfel, nivelul mediu al FA a constituit $269,6 \pm 143,8$ (Me 226 ; $164,4$; 337) U/l în L1 vs $179,1 \pm 63,9$ (Me 170 ; 137 ; 218) U/l în lotul de control (95% ÎI: $8,735 - 121,465$; $p=0,0001$) (figura 2). Nivelurile FA au variat pe larg în ambele loturi de studiu (L1 – $79-834$ U/l vs L0 – $39-359$ U/l), fiind crescute în 5 cazuri ($8,3\%$; 95% ÎI: $5,0-21,4\%$) din lotul de cercetare. În lotul de control, nu au fost depistate cazuri de creștere a nivelului fosfatazei alcaline peste valorile de referință (χ^2 $3,339$; $p=0,0677$).

5 femei ($8,3\%$; 95% ÎI: $4,0-18,3\%$) din L1 și 1 gravidă ($1,6\%$; 95% ÎI: $0-8,7\%$) din L0, diferența fiind statistic nesemnificativă (χ^2 $1,579$; $p=0,2089$).

În ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice aplicate în studiul dat, am analizat curbele ROC pentru fiecare indicator studiat, datele fiind prezentate în tabelul 1.

Astfel, pentru acizii biliari AUC ROC = $1,0$; 95% ÎI: $1,0-1,0$; $p<0,0001$; indicele Youden = $1,0$. Pentru valorile AcB $>7,8$ $\mu\text{mol/l}$ (cut off), atât sensibilitatea, cât și specificitatea indicelui au constituit 100% .

La evaluarea valorii informative a ALT și AST în diagnosticul CIS pe baza ROC informativitatea testelor date a fost considerată foarte bună, AUC fiind cuprinsă în limitele $0,81-0,9$. Pentru ALT sensibilitatea indicatorului (cut off $>18,8$ U/l) a fost de $81,7\%$, iar specificitatea – $81,7\%$; pentru AST sensibilitatea indicatorului (cut off $>26,8$ U/l) a constituit $80,3\%$, specificitatea a fost de $81,7\%$.

Informativitatea testelor bilirubinei totale, a GGT și a coeficientului de Ritis a fost considerată bună (valorile AUC = $0,71-0,8$). Astfel, pentru bilirubina totală sensibilitatea indicatorului (cut off $>6,9$ $\mu\text{mol/l}$) a fost de $92,9\%$, iar specificitatea – $43,7\%$; pentru GGT sensibilitatea (cut off $>11,3$ U/l) a fost de $76,1\%$, iar specificitatea – $64,8\%$. Sensibilitatea coeficientului de Ritis pentru cut off $\leq 0,88$ a constituit $57,7\%$, specificitatea – $81,7\%$. Valoarea informativă a FA în diagnosticul CIS pe baza ROC a fost considerată satisfăcătoare

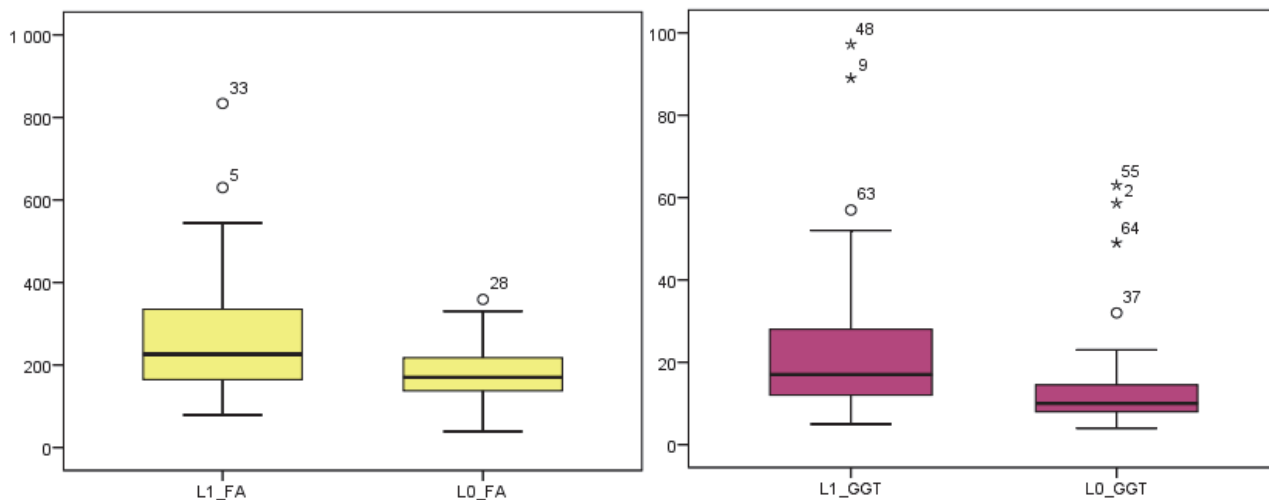


Figura 2. Nivelul fosfatazei alcaline și gama-glutamyltransferazei la femeile incluse în studiu (U/l)

Valorile GGT apreciate în acest studiu au prezentat următoarele cifre medii: $22,4 \pm 16,9$ (Me 17 ; 12 ; 29) U/l în lotul de cercetare, comparativ cu $12,7 \pm 10,4$ (Me 10 ; 8 ; 15) U/l în lotul de control (95% ÎI: $5,044 - 14,356$; $p=0,0001$), variind în ambele loturi de studiu (L1 – $5-97,2$ U/l vs L0 – $4-63$ U/l). Este de menționat că un nivel crescut de GGT au prezentat

(valorile AUC = $0,61-0,7$), totodată sensibilitatea FA pentru cut off >268 U/l a fost de $38,0\%$, iar specificitatea – $91,5\%$.

Discuții. Datele obținute sunt în concordanță cu cele din literatura de specialitate, care demonstrează că colestaza gravidarum afectează mai des pacientele cu vârsta peste 35 de ani [14].

Tabelul 1

Sensibilitatea și specificitatea testelor biochimice aplicate la femeile cu colestază intrahepatică de sarcină

Indicatorul	AUC ROC	95% ÎI	p	Indicele Youden	Valorile cut off	Se* (%)	Sp** (%)
AcB, μmol/l	1,0	1,0-1,0	<0,0001	1,0	>7,8	100	100
ALT, U/l	0,85	0,79-0,92	<0,0001	0,6338	>18,8	81,7	81,7
AST, U/l	0,87	0,81-0,93	<0,0001	0,6197	>26,8	80,3	81,7
Coeficientul de Ritis	0,72	0,64-0,80	<0,0001	0,3944	≤0,88	57,7	81,7
Bilirubină totală, μmol/l	0,72	0,64-0,80	<0,0001	0,3662	>6,9	92,9	43,7
GGT, U/l	0,74	0,66-0,82	<0,0001	0,4085	>11,3	76,1	64,8
FA, U/l	0,68	0,60-0,76	<0,0001	0,2958	>268	38,0	91,5

Notă: *Se: sensibilitate; **Sp: specificitate.

Evaluarea nivelurilor AcB este extrem de importantă pentru pacientele cu CIS, nu numai din cauza impactului matern al afecțiunii, ci și în ceea ce privește rezultatele perinatale legate de colestaza gravidarum. Studiul realizat de Glantz A. și colab. a raportat o rată de creștere a rezultatelor perinatale nefavorabile la femeile gravide cu niveluri serice ale AcB >40 μmol/l [10]. Într-o meta-analiză recentă a studiilor publicate, au fost evaluate rezultatele perinatale la femeile gravide cu CIS, iar în consecință s-a constatat că nivelurile serice extrem de ridicate ale AcB (>100 μmol/l) cresc semnificativ riscul de deces fetal intrauterin [16].

Totodată, nivelurile de ALT și AST sunt frecvent crescute în cazul CIS, iar majorarea lor poate preceda creșterea AcB cu 1-2 săptămâni [22]. Conform datelor din literatura de specialitate, valorile ALT și AST cresc semnificativ în 85% din cazurile de colestază intrahepatică de sarcină, în unele cazuri atingând niveluri de 25 de ori mai mari decât valorile de referință [2, 23]. În conformitate cu datele din literatura de specialitate, în cazul CIS, valorile ALT se majorează de circa 2-10 ori, fiind un marker mai sensibil al CIS în comparație cu AST, valorile căreia nu cresc atât de semnificativ la femeile cu CIS [8].

În sarcina fiziologică, nivelul de bilirubină totală în ser este, în general, mai scăzut în toate cele trei trimestre, în timp ce reducerea concentrației bilirubinei conjugate se observă în al II-lea și al III-lea trimestru de sarcină [1]. Acest fenomen este adesea atribuit hemodiluției și hipoalbuminemiei în sarcină [20]. În literatura de specialitate există date care sugerează că în sarcinile complicate cu colestaza gravidarum nivuri crescute de bilirubină totală în ser se observă în aproximativ 10% din cazuri [21, 22].

Nivelurile serice de γ-glutamyltransferază scad în sarcina fiziologică, în timp ce activitatea fosfatazei alcaline crește pe parcursul sarcinii din cauza producției

de izoenzimă placentară și a creșterii activității izoenzimelor osoase. Totodată, creșterea simultană a GGT și a FA indică o patologie hepatică, servind drept markeri ai alterării canalelor biliare [1].

Concluzii

Rezultatele acestui studiu confirmă că evaluarea nivelului seric AcB la femeile la care se suspecta CIS este importantă nu numai pentru diagnosticarea, ci și pentru diferențierea patologiei cercetate. Creșterea valorilor bilirubinei totale a fost identificată în aproximativ 1/3 din cazurile complicate prin CIS. Totodată, nivelul seric al FA și GGT crește la un număr nesemnificativ de gravide cu colestaza gravidarum. Astfel, nivelurile de FA și GGT trebuie interpretate numai în ansamblu cu rezultatele altor teste funcționale hepatice. Conform analizei efectuate, nivelurile de ALT și AST cresc la un număr considerabil de gravide cu CIS, având o informativitate foarte bună în diagnosticul patologiei cercetate, în baza curbelor ROC, manifestată prin sensibilitate și specificitate ridicate.

Declarația de conflict de interese. Nimic de declarat.

Lista abrevierilor

- AcB: acizii biliari
- ALT: alaninaminotransferază
- AUC: aria sub curbă
- AST: aspartataminotransferază
- CIS: colestază intrahepatică de sarcină
- FA: fosfataza alcalină
- GGT: γ-glutamyltransferază
- Me: mediana
- ROC: Receiver Operating Characteristics
- Se: sensibilitate
- Sp: specificitate
- TFH: teste funcționale hepatice

Bibliografie

1. Ammon F.J., Kohlhaas A., Elshaarawy O. et al. Liver stiffness reversibly increases during pregnancy and independently predicts preeclampsia. In: *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 24(38): 4393. Disponibil pe: doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4393.
2. Arora A., Kumar A., Anand A.C. et al. Indian National Association for the Study of the Liver – Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India Position Statement on Management of Liver Diseases in Pregnancy. In: *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2019; 9(3): 383-406. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.02.007>.
3. Bacak S.J., Thornburg L.L. Liver Failure in Pregnancy. In: *Critical Care Clinics*. 2016; 32(1): 61–72. Disponibil pe: doi:10.1016/j.ccc.2015.08.005.
4. Botros M., Sikaris K.A. The de Ritis ratio: the test of time. In: *The Clinical Biochemist Reviews*. 2013; 34(3): 117.
5. Cemortan M.I., Sagaidac I.V. Clinical course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021; 5: 94-99 (in Russian). Disponibil pe: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.94-99>.
6. Cui D., Zhong Y., Zhang L., Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017; 43(9): 1411-1420.
7. Dai H., Xu J. *The AST/ALT (De Ritis) Ratio Independently Predicts Adverse Outcomes in Patients with Pyogenic Liver Abscess*. 2020. Disponibil pe: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-25277/v1>.
8. Gabzdyl E.M., Schlaeger J.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. 2015; 29(1): 41-50. PMID: 25633399. Disponibil pe: doi: 10.1097/JPN.0000000000000077.
9. Geenes V., Williamson C., Chappell L.C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2016; 18(4): 273-281.
10. Girling J., Knight C.L., Chappell L. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *BJOG*. 2022; 129(13): e95-e114. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17206>.
11. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.Å. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. In: *Hepatology*. 2004; 40(2): 467-474.
12. Jurate K., Rimantas, Z., Jolanta S. et al. Sensitivity and specificity of biochemical tests for diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Annals of Hepatology*. 2017; 16(4): 569-573.
13. Kenyon A., Piercy C., Girling J. et al. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. In: *BJOG*. 2001; 108: 1190-1192.
14. Manzotti C., Casazza G., Stimac T. et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 7: CD012546. Disponibil pe: doi: 10.1002/14651858.CD012546.pub2.
15. Mohan M., Antonios A., Konje J. et al. Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology X*. 2019; 3: 100026. Disponibil pe: doi:10.1016/j.eurox.2019.100026.
16. Morton A., Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetric Medicine*. 2019; 12(2): 76-78.
17. Ovadia C., Seed P.T., Sklavounos A. et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. In: *The Lancet*. 2019; 393(10174): 899-909.
18. Ozkan S., Ceylan Y., Ozkan O.V., Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *World J. Gastroenterol*. 2015; 21(23): 7134-7141.
19. Piechota J., Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. In: *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(5): 1361.
20. Reid R., Ivey K.J., Rencoret R.H., Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. In: *BMJ*. 1976; 1(6014): 870–872. Disponibil pe: doi:10.1136/bmj.1.6014.870.
21. Suresh I., TR V., HP N. Predictors of Fetal and Maternal Outcome in the Crucible of Hepatic Dysfunction During Pregnancy. In: *Gastroenterology Res*. 2017; 10(1): 21–27. Disponibil pe: doi:10.14740/gr787w.
22. Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetrics & Gynecology*. 2014; 124(1): 120-133. PMID: 24901263. Disponibil pe: doi:10.1097/AOG.0000000000000346.
23. Дорофейков В.В., Борисова И.В., Тарасова М.А. и др. Лабораторная диагностика лекарственно-индуцированных поражений печени при беременности. В: *Трансляционная медицина*. 2017; 4(3): 35-44.
24. Пальгова Л.К. (2014). Основные синдромы поражения печени: диагностические критерии и тактика ведения цитолитического и холестатического синдромов в поликлинической практике. Справочник поликлинического врача, (5), 21-29.

Maria Cemortan, studentă-doctorandă,
 Departamentul de Obstetrică și Ginecologie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu
 tel.: +37369672425
 e-mail: mariacemortan@yahoo.com

HEPATITA AUTOIMUNĂ ÎN SARCINĂ:
PREZENTARE DE CAZ

Elina BERLIBA, Ina VASILENCO,
Eugen TCACIUC, Liudmila TOFAN-SCUTARU
Disciplina de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).22](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).22)

Rezumat

Hepatita autoimună (HAI) este o boală hepatică cronică progresivă, de cauză neidentificată, cu tablou clinic și evoluție variate. Diagnosticul de hepatită autoimună se bazează pe modificările histologice (hepatită de interfață), semnele clinice și biologice caracteristice (hipertransaminazemie și creșterea concentrației serice de IgG), cu prezența unuia sau mai multor autoanticorpi specifici. Scopul acestui studiu a fost analiza evoluției bolii unei paciente cu hepatită autoimună în sarcină, siguranța tratamentului, cât și rezultatele/complicațiile pe termen lung la terapia imunosupresoare. În această perioadă pacienta a ignorat tratamentul periodic, a pierdut o sarcină, apoi a reușit să nască un copil sănătos. Terapia inițială cu predniso(lo)n, urmată de adăugarea azatioprinei după două săptămâni, este tratamentul de primă linie pentru HAI, inclusiv în sarcină. La pacienta prezentată, terapia imunosupresoare cu prednison și azatioprină a fost sigură și eficientă în inducerea și menținerea remisiunii, fără complicații semnificative sau exacerbare pe durata sarcinii. Astfel, un diagnostic stabilit precoce și aplicarea promptă a tratamentului oportun, monitorizarea riguroasă a bolii și complicațiilor tratamentului imunosupresiv, pot favoriza evoluția HAI, încetinind progresia bolii autoimune.

Cuvinte-cheie: hepatita autoimună, anticorpi antinucleari, tratament imunosupresiv

Summary

Autoimmune hepatitis in pregnancy: case report

Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive chronic liver disease of unknown cause, with varied clinical picture and evolution. The diagnosis of autoimmune hepatitis is based on histological changes (interface hepatitis), characteristic clinical and biological signs (hypertransaminasemia and increased serum IgG concentration), with the presence of one or more characteristic autoantibodies. The purpose of this presentation was to analyze the evolution of the disease of a patient with autoimmune hepatitis during pregnancy, the safety of the treatment, and the long-term results/complications of immunosuppressive therapy. During this period, the patient periodically stopped the treatment, had a pregnancy that ended with the intrauterine death of the fetus, and then managed to give birth to a healthy child. Predniso(lo)n as initial therapy, followed by the addition of azathioprine after two weeks, are the first-line treatment for AIH, including in pregnancy. In our patient, immunosuppressive therapy with prednisone and azathioprine was safe and effective in inducing and maintaining remission, without significant complications or exacerbation during the pregnancy. Thus, an early established diagnosis and the prompt application of appropriate treatment, strict monitoring of the disease and of immunosuppressive treatment complications, can improve the evolution of AIH, slowing the progression of the disease.

Keywords: Autoimmune hepatitis, antinuclear antibodies, immunosuppressive treatment.

Резюме

Аутоиммунный гепатит при беременности: клинический случай

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой прогрессирующее хроническое заболевание печени, неизвестной этиологии, с разнообразной клинической картиной и эволюцией. Диагноз аутоиммунного гепатита ставится на основании гистологических изменений (перипортальный гепатит), характерных клинических и биологических признаках (гипертрансаминаземия, повышение концентрации сывороточного IgG или гипергаммаглобулинемия), при наличии в сыворотке широкого спектра аутоантител. Цель данной статьи состояла в том, чтобы проанализировать эволюцию заболевания пациентки с аутоиммунным гепатитом во время беременности, безопасность лечения и отдаленные результаты/осложнения иммуносупрессивной терапии. В этот период пациентка периодически игнорировала лечение, потеряла одну беременность, а затем сумела родить здорового ребенка. Преднизолон в качестве начальной терапии, с последующим добавлением азатиоприна через две недели, является терапией первой линии при АИГ, в том числе при беременности. Для данной пациентки иммуносупрессивная терапия преднизолоном и азатиоприном была безопасной и эффективной, обеспечивая индукцию и поддержание ремиссии, без значительных осложнений или обострений во время беременности. Таким образом, точный установленный диагноз и своевременное применение соответствующего лечения, строгий контроль за течением заболевания и осложнениями иммуносупрессивной терапии, могут способствовать благоприятному течению АИГ и замедлению прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, антинуклеарные антитела, иммуносупрессивная терапия

Introducere

Hepatita autoimună (HAI) este o afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută. Afectează preponderent persoanele de sex feminin (70-80%), cu un raport femei/bărbați de 4/1 până la 10/1 [1, 2]. Boala poate apărea la persoane de toate vârstele, cu incidența maximă între 10-30 de ani și 45-70 de ani [2, 4]. HAI este răspândită în toate regiunile geografice, iar manifestările clinice par să varieze în funcție de rasă și etnie. Prevalența HAI variază între 15 și 25 de cazuri la 100.000 de locuitori în Europa și înregistrează o creștere atât în rândul femeilor, cât și al bărbaților [2, 4].

HAI prezintă, de obicei, simptome clinice nespecifice, incluzând greață, oboseală, dureri

abdominale, icter și dureri articulare. Diagnosticul hepatitei autoimune se bazează pe modificările histologice (hepatită de interfață cu infiltrat inflamator limfoplasmocitar), semnele clinice și biologice caracteristice, creșterea nivelurilor de transaminaze și gamaglobuline serice sau IgG, precum și prezența unor autoanticorpi specifici [2, 3]. În aproximativ 25% din cazuri de HAI, boala evoluează asimptomatic și se depistează la stadiul de ciroză hepatică, ceea ce subliniază importanța identificării active a acestor pacienți.

Clasificarea clinică a hepatitei autoimune [2,4]:

1. Hepatita autoimună, tipul 1 (cel mai frecvent):

- Prezența ANA și/sau SMA.
- Afectează toate grupurile de vârstă.

2. Hepatita autoimună, tipul 2:

- Prezența LKM 1/anti-LC1.
- Posibil asociată cu endocrinopatii autoimune, cu o evoluție mai severă a bolii hepatice în cazul acestei asocieri.

3. Hepatita autoimună, tipul 3:

- Prezența anti-SLA/LP (formă cu prognostic nefavorabil).
- Frecvent prezența anti- Ro52.
- Evoluție mai severă decât HAI de tip 1.
- Recăderile sunt mai frecvente după sistarea tratamentului.

Pacienții cu HAI necesită o supraveghere medicală activă pentru diagnosticarea precoce, tratament adecvat și prevenirea complicațiilor atât ale HAI (ciroza hepatică), cât și ale terapiei imunosupresive [1, 5].

Scopul acestei prezentări a fost analiza evoluției bolii la o pacientă cu hepatită autoimună în timpul sarcinii, evaluarea siguranței tratamentului și evidențierea rezultatelor sau complicațiilor pe termen lung ale terapiei imunosupresoare.

Prezentare de caz

În momentul evaluării, în august 2022, pacienta, o femeie în vârstă de 32 de ani, acuza dureri surde și periodice în hipocondrul drept, precum și astenie fizică.

Antecedente patologice sau heredocolaterale importante – tiroidită autoimună diagnosticată în 2012. Anamneza obstetricală indica trei sarcini anterioare, o naștere, cu mențiunea unei infecții urinare pe durata unei dintre sarcini. Femeia este nefumătoare, neagă consumul de alcool și transfuzii de sânge anterioare.

Boala a debutat acut în 2007, la vârsta de 16 ani, după un stres psiho-emoțional major (decesul tatălui). Pacienta a prezentat icter sclero-tegumentar moderat,

astenie fizică pronunțată, inapetență și febră. Analizele au relevat hipertransaminasemie - ALT 273 U/l, AST 150 U/L, precum și hiperbilirubinemie mixtă. Inițial, s-a suspectat o hepatită virală acută de tip A, forma icterică, cu evoluție gravă. Au fost excluse hepatitele virale B, C, D, testele serologice fiind negative. Pacientei i s-a administrat tratament simptomatic la domiciliu, dar starea sa s-a deteriorat rapid – a dezvoltat ascită, edeme până la anasarca, icter sclero-tegumentar și encefalopatie progresivă până la comă hepatică.

Pacienta a fost internată într-un spital de nivel republican cu suspiciunea de formațiune de volum la nivelul ficatului și ciroză hepatică criptogenă, posibil de natură metabolică ereditară, cu evoluție rapid progresivă. Testele biologice au arătat în continuare deteriorare : biologic se constată sindrom citolitic maximal - ALT 273 - 328 U/l, AST 150 - 416 U/l; sindrom colestatic: GTP 176 u/l, FA 432 mmol/l (100-290) și progresie a insuficienței hepatocelulare – protrombina 48%, bilirubina 186 mcml/l.

În vederea clarificării diagnosticului, s-a efectuat o laparoscopie diagnostică cu biopsie hepatică. Macroscopic, ficatul a prezentat dimensiuni reduse și aspect granular. În timpul procedurii, s-au evacuat aproximativ 5 litri de lichid ascitic din cavitatea peritoneală.

Examenul histologic al bioptatului hepatic prelevat în 2007 a relevat prezența unei hepatite cronice, forma agresivă, cu evoluție în ciroză hepatică, manifestată prin proliferare pronunțată extinsă a țesutului conjunctiv și un infiltrat inflamator limfoplasmocitar semnificativ, observat atât pe parcursul sistemului port, cât și pe traiectul conjunctiv intra-lobular.

Rezultatele testelor imunologice efectuate au arătat prezența anticorpilor ANA pozitivi - 6,48 (norma <1,0); crioglobulinemie de 137 un (valoare normală <16), precum și o creștere a nivelului de Ig G – 33,6 g/l (N 8,0-17,3 g/l).

Endoscopia superioară a relevat absența varicelor esofagiene. Ecografia abdominală cu velocimetrie Doppler a evidențiat o splenomegalie moderată și o hipertensiune portală moderat exprimată.

Conform opiniei experților, nu există un singur test, destinat pentru diagnosticul pentru HAI [2, 4, 10]. În acest sens, Grupul Internațional de Experți în domeniul hepatitei autoimune (IAIHG) a elaborat mai multe sisteme de scorificare pentru diagnosticul HAI, inclusiv o variantă simplificată (tabelul 1), menită să ofere ajutor în procesul de diagnostic și în luarea deciziei privind inițierea terapiei la pacienții care prezintă un tablou clinic sugestiv pentru hepatita autoimună [2, 3, 4, 6].

Tabelul 1

Sistemul simplificat de scorificare al HAI, utilizat clinic (Grupul Internațional de studiu al HAI) [2, 4, 6].

Parametru	Discriminator	Scor	Pacientă
Anticorpi (max 2 puncte) ANA sau SMA+ ANA sau SMA+ Sau LKM+ Sau SLA/LP+	≥1:40 ≥1:80 ≥1:40 Orice titru	(0-2 puncte în total) +1 +2 +2 +2	2
IgG sau nivelul de γ-globulina	> LSN > 1.1* LSN	+1 +2	2
Examen histologic al ficatului (prezența hepatitei este necesară)	Compatibilă cu HAI Tipic pentru HAI Atipic	+1 +2 0	2
Absența hepatitei virale	Nu Da	0 +2	2

Notă: Scorul ≥7 = HAI definită; Scorul ≥6 = HAI probabilă

După analiza rezultatelor obținute, pacienta întrunește toate criteriile elaborate de Grupul Internațional de studiu al HAI, pentru a fi diagnosticată cu hepatită autoimună [2, 4, 10]:

- **constatări clinice și de laborator caracteristice:** niveluri serice crescute de AST și ALT, de obicei, mai mult de 5 norme față de limita superioară;
- creșterea nivelului de imunoglobulină G (IgG) serică;
- prezența autoanticorpilor - ANA, SMA sau anti-LKM1;
- excluderea bolilor virale, ereditare, metabolice, colestactice și induse de medicamente.
- **constatări histologice:** hepatită de interfață cu infiltrat limfoplasmocitar periportal.

Astfel, începând cu 2007, a fost stabilit diagnosticul de ciroză hepatică autoimună (în evoluția HAI, tip 1, cu ANA pozitiv). Această concluzie rămâne valabilă și în prezent, după calcularea acestui scor (tabelul 1), care acumulează 8 puncte, ceea ce confirmă prezența HAI de tip 1 în stadiul de ciroză hepatică.

S-a inițiat tratamentul imunosupresiv cu prednisolon 50 mg/zi, starea pacientei - cu evoluție pozitivă, manifestată prin normalizarea transaminazelor, bilirubinei și a funcției de sinteză hepatică (tabelul 2). Ulterior, doza de prednisolon a fost redusă treptat până la doza de menținere de 20-15 mg/zi.

În primii ani de la debutul bolii, pacienta nu era compliantă la tratament, întrerupându-l periodic din cauza reacțiilor adverse cosmetice precum acnee, aspect cushingoid și apariția vergeturilor pronunțate pe abdomen și coapse.

Tabelul 2

Evoluția testelor biologice hepatice

	2007	2008-2009	2012-2013	Tratament imunosupresor 2013 -2022			Valori de referință
ALT	273-328	37	597	20	29	43	0-49 un/l
AST	150-416	51	469	28	25	40	0-35 un/l
GTP	176	86	125	40	35	42	5-45 un/l
Fosfataza alcalină	432	135	314	210	191	121	0-115 un/l
Proteina totală	70,7	72	64,3	76	75	----	65-85 g/l
Albumine serice	31		30		43,8	41	35-53 g/l
Bilirubina totală	186.6		178,9	16.3	12.42	14.49	4-21 mmol/l
IP	48%		52	87	87	84	70-110%

ALT – alaninaminotransferaza; AST – aspartataminotransferaza; GGT – gamaglutamiltransferaza; IP – indicele protrombinei

Tabelul 3

Dinamica markerilor autoimuni

	2007	2008-2009	2012-2013	Tratament imunosupresor 2013-2022			Valori de referință
ANA	6.48	3.4	5.7		1/100	1/2560 1/640	< 0.9 un sau negativ
SMA		0.76	1.58	abs		abs	<0.9 un
LC; LKM1			abs	abs	abs	abs	abs
Anti SLA			poz		poz		
Ro52			poz		2017 -pozitiv	2019 - > 240	< 10
AMA AMA M2	poz	abs	abs	abs	abs	abs	< 10 u/ml
ANA specifici CBP - gp 210; sp 100					abs	abs	< 0.9 un
Ac anti-cardiolipinici; anti-fosfolipinici	19.6	IgM 15.6		IgG 35.1 IgM 68.4		abs	<0.9 un
Anticoagulantul lupic				poz		abs	Negativ
Ig G	33.6	11,49	31,4	16,2	21,9	14,8	8.0-17.0 g/l
Gama-globulinele			26,2		26,9	28,3	11-21 g/l

ANA - anticorpi antinucleari, SMA - anticorpi antifibră musculară netedă,
LKM1 - anticorpi antimicrosomali, SLA/LP - anti-antigen solubil hepatic/ ficat-pancreas, LC1 - anti-citozol hepatic, tipul 1, AMA - anticorpi antimitocondriali.

În anul 2012, după o lipsă de aproximativ 2,5 ani, pacienta s-a prezentat repetat într-o stare gravă, manifestând icter pronunțat, semne de encefalopatie hepatică, aminotransferaze maximal crescute, hipoalbuminemie (tabelul 2). S-au efectuat teste pentru markerii hepatitelor virale: HBsAg - negativ; anti HBc sum - negativ; anti HCV- negativ; anti HDV- negativ. Examenul imunologic a inclus testarea unui spectru mai larg de autoanticorpi, printre care cei convenționali ANA și SMA, caracteristici pentru tipul 1 de HAI, au fost detectați în titre sugestive pentru diagnostic. De asemenea, s-au observat niveluri crescute ale gamaglobulinelor și IgG, precum și prezența pozitivă a anti SLA și Ro52 (tabelul 3); LKM1, LC, AMA nu s-au depistat. Din 2012, pacientei i-a fost confirmat și diagnosticul de tiroidită autoimună și hipotiroidie.

Terapia imunosupresivă cu glucocorticoizi/azatioprină constituie medicația de prima linie pentru hepatita autoimună [4, 7, 11]. Astfel, pacientei i s-a prescris inițial tratamentul cu prednisolon, la o doză de 50 mg/zi, iar progresul clinic și biologic a fost monitorizat săptămânal (hemoleucograma, teste hepatice). Odată cu normalizarea transaminazelor, doza de prednisolon a fost redusă treptat timp de 2 luni, până la doza de menținere de 15-10 mg/zi. Ulterior, a fost adăugată și azatioprina, la o doză de 50 mg/zi, deoarece utilizarea unui regim combinat prednisolon/azatioprină are cel mai bun profil în combinarea eficacității ridicate cu efectele secundare minime. De asemenea, azatioprina este medicamentul de elecție

pentru menținerea remisiunii. Astfel, în tabelul 2, putem observa detalii despre eficacitatea tratamentului, monitorizată prin evoluția pozitivă a probelor hepatice și IgG pe durata tratamentului (tabelul 2). În prezent, pacienta urmează un regim de prednisolon 10 mg și azatioprină 50 mg. Sistarea tratamentului imunosupresiv poate fi indicată la pacienții cu niveluri serice normale ale transaminazelor și IgG timp de cel puțin 2 ani. Pacientă prezintă probe hepatice stabil normale de aproximativ 8 ani, însă încercările de a micșora ulterior doza de imunosupresie se asociau cu creșterea transaminazelor. Din acest motiv, i-a fost recomandat să continue tratamentul, cu evaluare ulterioară și, eventual, efectuarea unei biopsii hepatice pentru evaluarea activității histologice, ceea ce poate fi necesar pentru luarea deciziei privind întreruperea medicației imunosupresive.

Literatura științifică a raportat că aproximativ 40% dintre pacienții cu boală hepatică autoimună severă, decedază în decurs de șase luni de la identificarea bolii, dacă nu primesc tratament imunosupresor [2, 8, 11], iar pacienții cu HAI activă care supraviețuiesc, dar rămân netratați, dezvoltă frecvent complicații hepatice severe, cum ar fi ciroza, insuficiența hepatică, varicele esofagiene, hemoragia [2, 4]. Supraviețuirea globală a pacienților cu HAI este comparabilă cu cea a celor din populația generală atunci când răspunsul la tratament este favorabil, pe când prognosticul este nefavorabil la pacienții cu mai mult de două recidive, chiar și în pofida terapiei cu corticosteroizi [7, 11].

Discuții

Anticorpul ANA, SMA și anti-LKM1 constituie teste serologice convenționale, recomandate pentru diagnosticul HAI. Anti-SLA sunt prezenți la 7% - 22% dintre pacienții cu HAI de tip 1 și au o specificitate ridicată (99%) pentru diagnostic, astfel fiind indicați în cazurile incerte sau în lipsa anticorpilor convenționali [1, 2]. Studiile efectuate arată că anticorpul împotriva Ro-52, fie individual, fie în combinație cu anti-SLA, se asociază în mod independent cu un prognostic nefavorabil în cazurile de hepatită autoimună de tip 1 și recidivare după sistarea medicației imunosupresoare. Unele cercetări au detectat asocierea Ro52 cu avortul spontan sau nașterea prematură [2]. În cazul pacientei prezentate, s-au identificat anticorpul anti-SLA și Ro52. Anticorpul convențional ANA, SMA și anti-LKM1 constituie testele fundamentale de diagnostic al HAI, dar nu au o valoare prognostică sau de evaluare a răspunsului la tratament.

Elastografia tranzitorie corelează cu stadiul histologic al fibrozei din HAI [9]. Această metodă poate identifica cu precizie rezonabilă fibroza avansată sau ciroză la pacienții cu HAI. Cu toate acestea, este important să fie efectuată cel puțin 6 luni după un tratament imunosupresor reușit, pentru a evita efectele confuzive ale inflamației hepatice asupra rezultatelor [4, 9]. În cazul pacientei prezentate, se poate observa o evoluție progresivă a rigidității hepatice, determinate prin FibroScan. În anul 2019, valoarea a fost de 15,6 kPa, ceea ce corespunde stadiului F4 conform scalei Metavir, iar în anul 2021, valoarea a fost de 17,7 kPa. Conform studiilor recente, elastografia poate fi utilizată pentru evaluarea răspunsului la tratamentul imunosupresiv, iar îmbunătățirea rigidității ficatului corelează cu remisia biochimică, regresia fibrozei și un prognostic favorabil la pacienții cu HAI [2, 4, 9].

Boli autoimune asociate HAI. HAI poate fi asociată concomitent cu o mare varietate de alte afecțiuni autoimune. Conform datelor din literatura de specialitate, aceste boli asociate sunt prezente la 14%-44% dintre pacienții cu HAI [4, 5]. Prin urmare, este recomandată testarea pacienților pentru boala celiacă și tiroidită autoimună în momentul stabilirii diagnosticului de HAI. De asemenea, se recomandă evaluarea pentru artrită reumatoidă, boli inflamatorii intestinale, anemie hemolitică autoimună, diabet și alte afecțiuni autoimune extrahepatice, în funcție de simptomatologie [3, 4, 5]. Pacienta prezentată a fost supusă investigațiilor pentru detectarea tiroiditei autoimune prin testarea hormonilor tiroidieni, anticorpilor anti-TPO/TG și un examen ecografic al glandei tiroide. Ca rezultat, în anul 2012, s-a depistat tiroidita autoimună cu hipotiroidie, iar pacienta primește tratament cu eutirox pentru a menține funcția glandei tiroide stabilă.

În timpul primei sarcini a pacientei, s-a produs decesul intrauterin al fătului la 35-36 de săptămâni gestaționale, cauzele nefiind complet elucidate. Pa-

cienta a fost strict monitorizată, hepatita autoimună fiind în remisie pe toată durata sarcinii, cu probe hepatice normale. A primit tratament imunosupresiv de menținere permanent, dar, după cum am menționat anterior, datele bibliografice relatează asocierea anticorpilor SLA/Ro52 cu avortul spontan sau nașterea de făt mort. Peste 2 ani, a născut un copil sănătos, fără a înregistra exacerbări în evoluția hepatitei autoimune.

Datele bibliografice relevă că sarcina la femeile cu hepatită autoimună poate fi asociată cu un risc crescut de prematuritate, greutate mică la naștere și pierdere fetală [2, 4]. Pacientele trebuie monitorizate cu atenție în timpul sarcinii și câteva luni după naștere din cauza riscului de apariție a exacerbărilor în activitatea bolii, mai ales în perioada postpartum. Conform informațiilor din literatura de specialitate, natalitatea cu făt viu este de 73% la mamele cu HAI [4, 7]. Rata mortalității fătului (27%) și avortul spontan sunt mai frecvente comparativ cu populația generală (7%-15%), dar în limitele celor cu boli cronice (24%-29%) [4, 12]. Nașterea prematură are loc în aproximativ 20% dintre sarcini, iar studiile efectuate nu relatează defecte congenitale specifice asociate în mod direct cu HAI [2, 4]. Anticorpul antifosfolipidici sunt strâns asociați cu HAI, pot fi prezenți și separat, dar s-a constatat o relație de cauzalitate între acești anticorpi și nașterea prematură. Un studiu a identificat, de asemenea, o legătură între prezența anticorpilor împotriva antigenului solubil al ficatului/pancreasului (SLA/LP) și antigenului Ro/SSA (sindromul Sjögren A) cu rezultate adverse în sarcină [4].

Prematuritatea în cazul femeilor cu HAI poate fi atribuită în mare parte exacerbărilor bolii, care sunt de 3 ori mai frecvente în ultimul trimestru de sarcină sau în perioada postpartum [2, 4]. Exacerbarea apare în principal la pacientele care nu sunt în terapie sau care nu au fost în remisie pe durata anului anterior concepției. Acest tip de activare este de trei ori mai frecvent după naștere, iar rata scăzută de activare a HAI în timpul sarcinii poate fi atribuită parțial efectelor factorului de implantare a fătului [2, 4].

Din acest motiv, pacientele necesită ajustarea tratamentului prin majorarea dozelor de imunosupresanți sau adăugarea azatioprinei, în cazul în care pacienta era sub monoterapie cu prednison. În timpul sarcinii, pacienta a continuat administrarea de azatioprină la indicația medicului, deoarece încetarea tratamentului în timpul sarcinii se asociază cu recidiva bolii.

Studiile recente efectuate nu au raportat reacții teratogene ale azatioprinei și glucocorticoizilor în timpul sarcinii, astfel, conform recomandărilor celor mai recente protocoale internaționale pentru HAI [2, 4], aceste medicamente sunt considerate sigure pe parcursul sarcinii. Rezultatele cercetărilor desfășurate între 1997 și 2002 au sugerat un risc crescut de despicătură a buzei și dehiscenta palatului la

copiii născuți de mame tratate cu glucocorticoizi în primul trimestru de sarcină. Totuși, datele ulterioare furnizate de *US National Birth Defects Prevention case control study*, nu au arătat nicio asociere cu aceste defecte orofaciale, posibil datorită ajustării dozelor de steroizi [13]. Enzima placentară, 11-beta-hidroxisteroid dehidrogenaza2, transformă prednisolonul (medicamentul activ) în prednison (promedicament inactiv) și, astfel, poate proteja fătul de nivelurile ridicate de glucocorticoizi [4]. Evenimente adverse, legate de azatioprină, nu au fost raportate în sarcină sau la copil. Preocupările inițiale cu privire la posibila teratogenitate au fost generate de studiile pe animale care au folosit doze supraterapeutice. O analiză sistematică și o meta-analiză a 3000 de paciente gravide cu boli inflamatorii intestinale nu a identificat un risc crescut de greutate mică la naștere sau de malformații congenitale la mamele care au luat azatioprină [4]. Cu toate acestea, riscul de naștere prematură a fost crescut (OR, 1,45).

Pacientele gravide cu ciroză prezintă un risc sporit de sângerare variceală. Identificarea preventivă și eradicarea varicelor prin endoligaturare sunt necesare, deoarece beta-blocantele și terlipresina pot avea potențiale efecte adverse în timpul sarcinii.

Concluzii

Cazul clinic prezentat confirmă că menținerea și ajustarea corectă a tratamentului imunosupresiv în HAI pe durata sarcinii poate reduce riscul de exacerbare a bolii, fără a provoca consecințe nefavorabile asupra fătului. În cazul pacientei prezentate, terapia imunosupresoare cu prednison și azatioprină a fost sigură și eficientă în inducerea și menținerea remisiunii, fără complicații semnificative sau agravarea bolii pe durata sarcinii sau în perioada postpartum, și, important, tratamentul nu a avut un impact negativ asupra fătului.

Reactivarea bolii este mai frecventă în ultimul trimestru de sarcină și/sau în primele 3 luni după naștere, ceea ce impune necesitatea monitorizării atente și posibila ajustare temporară a medicației imunosupresoare în această perioadă, sau asocierea azatioprinei, dacă pacienta a fost anterior pe monoterapie cu prednisolon, așa cum s-a făcut în cazul pacientei prezentate.

Identificarea anticorpilor anti-SLA/LP și/sau Ro-52 s-a dovedit a fi sugestivă pentru prognosticul nefavorabil și recidivare a bolii după sistarea medicației imunosupresoare, precum și pentru unele rezultate adverse ale sarcinii. Astfel, ar fi recomandat să se verifice prezenței acestor anticorpi pentru un management optim al pacientelor cu HAI. Pentru a evalua importanța acestor anticorpi în prezicerea recidivării bolii sau semnificația acestora pentru decizia de întrerupere a tratamentului imunosupresiv, sunt necesare studii suplimentare.

Declarație de conflict de interese. Nu există conflicte de interese.

Declarație de finanțare. Nu există finanțare pentru acest manuscris.

Bibliografie

1. Overview of autoimmune hepatitis – UpToDate. [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-autoimmune-hepatitis?search=autoimunehepatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
2. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. In: *J. Hepatol.*, 2015, vol. 63, pp. 971–1004.
3. Czaja A. Emerging therapeutic biomarkers of autoimmune hepatitis and their impact on current and future management. In: *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018, nr. 12, pp. 547-564.
4. Mack C. și al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology.* 2020, vol. 72, nr. 2, pp. 671–722.
5. Fogel R. și al. Extrahepatic autoimmune diseases are prevalent in autoimmune hepatitis patients and their first-degree relatives: survey study. In: *Interact J Med Res.* 2018, nr. 7, pp. e18-26.
6. Balitzer D. și al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria. In: *Mod Pathol.* 2017, nr. 30, pp. 773-783.
7. Dhruv L., Savio J. Autoimmune hepatitis: Appraisal of current treatment guidelines. In: *World J Hepatol.* 2018, nr. 10(12), pp. 911-923.
8. Anand L. și al. Flare of autoimmune hepatitis causing acute on chronic liver failure: diagnosis and response to corticosteroid therapy. In: *Hepatology.* 2019, vol. 70, pp. 587-596.
9. Wu S. și al. Systematic review: diagnostic accuracy of non-invasive tests for staging liver fibrosis in autoimmune hepatitis. In: *Hepatol Int.* 2019, nr. 13, pp. 91-101.
10. Pape S. și al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. In: *Journal of Hepatology* 2022 vol. 76, pp. 841–849.
11. Gadour E. Autoimmune Hepatitis: Treatment Options and Management Review. In: *Cureus.* 2021, 13(6): e15682. Doi 10.7759/cureus.15682.
12. Tran T.T., Ahn J., Reau N.S.. Acg Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. In: *Am J Gastroenterol.* 2016;111, pp. 176-194.
13. CDC. National birth defects prevention study (NBDPS). 2017:<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/nbdps.html>.

Autor corespondent:

Elina Berliba,

Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel. 079689636

e-mail: elina.berliba@usmf.md

IMPLEMENTAREA
TEHNOLOGIILOR NOI
ÎN EVALUAREA NUTRIȚIONALĂ
A PACIENȚILOR HEPATICI CRONICI

Liudmila GOLOVATIUC¹, Iulianna LUPAȘCO¹,
Elena BEREZOVSCAIA¹, Tatiana GHELIMICI¹

¹Laboratorul de Gastroenterologie,
IP Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).23](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).23)

Rezumat

Introducere. În patologia ficatului, metabolismul lipidic este semnificativ afectat. În paralel cu utilizarea metodelor de rutină pentru diagnosticarea statutului nutritiv și a tulburărilor metabolice, inclusiv cele legate de metabolismul lipidic, este necesară aplicarea unor metode simple, precise și neinvazive pentru a evalua compoziția corporală, cum ar fi analiza prin bioimpedanță electrică (ABI). **Materiale și metode.** În cadrul acestui studiu, au fost examinați 282 de pacienți cu patologie hepatică cronică. Aceștia au fost împărțiți în trei grupuri distincte: lotul HVC - 75 de pacienți cu hepatită cronică virală, lotul SH: 96 - cu steatoză hepatică și lotul CH: 111 - cu ciroză hepatică. Folosind metoda ABI, au fost efectuate următoarele caracteristici: IMC, procent de grăsime a corpului (PGC), procent de grăsime viscerală (PGV) concomitent cu colesterol total, HDL, LDL și trigliceride (TG) în serul sanguin. **Rezultate.** IMC a constituit în L-SH: 30,29±0,50, în L-HVC: 28,13±0,65, în L-CH: 22,69±0,16 kg/m². PGC: în L-SH - 36,02±1,06, în L-HVC - 34,16±1,33, în L-CH - 22,90±0,85%. PGV: în L-SH - 12,03±0,50, în L-HVC - 10,60±0,58, în L-CH - 7,06±0,28%. LDL în serul sanguin a fost L-SH - 3,73±0,13, în L-HVC - 3,02±0,14, în L-CH - 2,35±0,15 mmol/L. TG în L-SH - 1,87±0,11, în L-HVC - 1,48±0,22, în L-CH - 0,80±0,04 mmol/L. **Concluzie.** Cele mai ridicate valori biochimice, precum și ale ABI au fost observate în lotul pacienților cu SH, iar cele mai scăzute - în L-CH. Pentru a studia metabolismul lipidic și a evalua statutul nutritiv al pacienților cu boală hepatică cronică, pot fi recomandate metode neinvazive precum ABI.

Cuvinte-cheie: patologia hepatică cronică, analiza, bioimpedanță electrică, statutul nutritiv, colesterol total, HDL, LDL, trigliceride

Summary

Implementation of new technologies in the nutritional assessment of chronic hepatic patients

Introduction. In liver pathology, lipid metabolism is significantly affected. Along with the use of routine laboratory methods for diagnosing nutritional status and metabolic disorders including dyslipidemia, there is a need for simple, accurate and non-invasive methods for assessing body composition, such as bioelectrical impedance analysis (BIA). **Materials and methods.** There were examined 282 patients with chronic liver pathology, 75 patients with chronic viral hepatitis (HVC group), 96 patients with hepatic steatosis (SH group), 111 patients with liver cirrhosis (CH group). BIA indicators: BMI, percentage of body fat (PBF), indicator of the proportion of visceral fat (PVF) and total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides (TG) in serum were determined. **Results.** BMI in the SH-G was found 30.29±0.50, in the HVC-G - 28.13±0.65, in the CH-G - 22.69±0.16 kg/m². PBF: 36.02±1.06 (SH-G),

34.16±1.33 (HVC-G), 22.90±0.85% (CH-G). PVF in the SH-G was 12.03±0.50, in the HVC-G it was 10.60±0.58, in the CH-G it was 7.06±0.28%. LDL: 3.73±0.13 (SH-G), 3.02±0.14 (HVC-G), 2.35±0.15 mmol/l (CH-G). TG in the SH-G - 1.87±0.11, in the HVC-G - 1.48±0.22, in the CH-G - 0.80±0.04 mmol/l. **Conclusion.** The highest rates of both biochemical and BIA are observed in patients with SH, and the lowest in the CH. To study lipid metabolism and evaluate the nutrition status of patients with chronic liver disease, non-invasive methods such as BIA can be recommended.

Keywords: chronic liver pathology, bioelectrical impedance analysis, nutritional status, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides

Резюме

Внедрение новых технологий в оценку питания больных с хронической патологией печени

Введение. При патологии печени значительно страдает обмен липидов. Наряду с применением стандартных лабораторных методов диагностики нарушений питания и метаболизма, включая дислипидемию, существует потребность в простых, точных и неинвазивных методов для оценки состава тела, таких как анализ биоэлектрического импеданса (БИА). **Материалы и методы.** Обследовано 282 пациента с хронической патологией печени. Они были разделены на три группы: HVC-G - 75 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, SH-G - 96 пациентов со стеатозом печени и CH-G - 111 пациентов с циррозом печени. Были проведены измерения методом ВИА: ИМТ, процентное содержание жира (ПСЖ), показатель доли висцерального жира (ДВЖ) с одновременным определением общего холестерина, HDL, LDL и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. **Результаты.** ИМТ в SH-G - 30,29 ± 0,50, в HVC-G - 28,13 ± 0,65, в CH-G - 22,69 ± 0,16 кг/м². ПСЖ в SH-G - 36,02 ± 1,06, в HVC-G - 34,16 ± 1,33, в группе CH - 22,90 ± 0,85 %. ДВЖ в SH-G - 12,03 ± 0,50, в группе HVC - 10,60 ± 0,58, в CH-G - 7,06 ± 0,28 %. LDL в группе SH - 3,73 ± 0,13, в HVC-G - 3,02 ± 0,14, в CH-G - 2,35 ± 0,15 ммоль/л. ТГ в SH-G - 1,87 ± 0,11, в HVC-G - 1,48 ± 0,22, в CH-G - 0,80 ± 0,04 ммоль/л. **Заключение.** Наиболее высокие показатели как биохимические, так и ВИА наблюдаются в группе больных SH, а наименьшие в CH. Для изучения липидного обмена и оценки питания больных с хронической патологией печени могут быть рекомендованы такие неинвазивные методы как ВИА.

Ключевые слова: хроническая патология печени, анализ биоэлектрического импеданса, нарушение питания, общий холестерин, HDL, LDL, триглицериды

Introducere

Tulburările metabolice reprezintă una dintre cele mai importante probleme ale societății moderne. Sindromul metabolic și bolile asociate sunt o parte importantă a etiologiei patologiei cronice netransmisibile, a cărei prevalență este în creștere în majoritatea țărilor lumii, crescând povara economică și socială. Evaluarea stării nutriționale ajută la identificarea unui număr de tulburări metabolice, precum și la evaluarea stării de sănătate a omului și la efectuarea corectării în timp util a dietei și comportamentului [1]. În patologia ficatului, metabolismul lipidic este semnificativ afectat. Lipidele sunt un grup complex și divers de molecule de mare importanță într-o varietate de procese fiziologice. Acestea sunt principala componentă structurală a membranelor celulare, participă la o varietate de procese biologice, în plus, sunt una dintre sursele de energie pentru viață, participă la sinteza hormonilor, vitaminelor și a altor substanțe biologice active necesare pentru funcționarea organismului și sunt, de asemenea, mediatori ai proceselor inflamatorii [2, 3, 4]. În ultimii ani, odată cu utilizarea metodelor de laborator de rutină pentru diagnosticarea tulburărilor lipidelor, a fost necesară folosirea unor metode simple, precise și neinvazive pentru evaluarea compoziției corporale. Un sistem de analiză prin bioimpedanță electrică (ABI) poate fi o metodă adecvată pentru a răspunde acestor cerințe, atât în scopuri clinice, cât și în cele de cercetare [5].

Scopul studiului a fost studiul noilor tehnologii în evaluarea statutului nutrițional la pacienții cu patologie hepatică cronică.

Materiale și metode. În cadrul acestui studiu, au fost examinați în total 282 de pacienți cu patologie hepatică cronică, dintre care 138 de bărbați și 144 de femei (raportul M/F). Vârsta medie a celor examinați a fost de 54,23 de ani. Aceștia au fost împărțiți în trei grupuri distincte: lotul HVC - 75 de pacienți cu hepatită cronică virală, lotul SH - 96 de pacienți cu steatoză hepatică, iar lotul CH - 111 pacienți cu ciroză hepatică, al căror IMC a fost sub 25,0. Toți pacienții au fost supuși unor studii de bioimpedanță electrică (ABI), folosind un analizor de grăsime corporală și apă – Tanita BC-601, care a inclus IMC, procentul de grăsime corporală (cota de grăsime în greutatea corporală totală) și indicatorul proporției de grăsime viscerală. În plus, au fost studiate date referitoare la metabolismul lipidelor din serul sanguin, incluzând nivelurile de colesterol total, HDL, LDL și trigliceride. Toți pacienții examinați au semnat un acord informat, aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” nr. 10 din 28.12.2020.

Datele obținute au fost prezentate în forma $M \pm m$, unde M reprezintă media aritmetică, m desemnează eroarea standard a mediei aritmetice. Pentru a determina nivelul de semnificație statistică a

diferențelor (p), a fost utilizat testul t Student pentru două eșantioane deconectate. Datele au fost analizate cu ajutorul programului de completare Excel 2016 Data Analysis.

Rezultate

În studiul efectuat, cel mai ridicat IMC mediu a fost observat la pacienții cu steatoză hepatică - $30,29 \pm 0,50 \text{ kg/m}^2$, în timp ce la pacienții din grupul HVC, acest indicator a fost ușor mai mic decât $28,13 \pm 0,65 \text{ kg/m}^2$ (PHVC / SH < 0,001). Pacienții cu ciroză hepatică au avut cel mai mic IMC de $22,69 \pm 0,16 \text{ kg/m}^2$ (P HVC / CH < 0,01; P SH / CH < 0,001). Cel mai mare procent de grăsime a fost observat și la pacienții cu steatoză hepatică, unde a fost de $36,02 \pm 1,06\%$, față de $34,16 \pm 1,33\%$ la pacienții din lotul HVC și $22,90 \pm 0,85\%$ la pacienții cu ciroză hepatică. Semnificația statistică a diferențelor dintre grupurile HVC și CH, precum și între grupurile SH și CH, a fost mai mare de 99,9% (p < 0,001; p < 0,001). Nu a existat semnificație statistică între grupurile HVC și SH, (p > 0,05). Cea mai mare rată a conținutului de grăsime viscerală a fost observată și la pacienții din lotul SH, unde a fost de $12,03 \pm 0,50\%$, față de $10,60 \pm 0,58\%$ la pacienții din grupul HVC, iar cele mai scăzute valori au fost înregistrate la pacienții din grupul CH $7,06 \pm 0,28\%$. Semnificația statistică a diferențelor dintre grupurile HVC și CH, precum și între grupurile SH și CH, a fost mai mare de 99,9% (p < 0,001 p < 0,001). Nu a existat o semnificație statistică între grupurile HVC și SH, (p > 0,05).

Niveluri mai ridicate ale colesterolului total au fost observate la pacienții din grupele HVC și SH, înregistrând $5,68 \pm 1,18$ și, respectiv, $5,48 \pm 0,14 \text{ mmol/l}$, în comparație cu $3,64 \pm 0,12 \text{ mmol/l}$ la pacienții cu ciroză hepatică. Semnificația statistică a diferențelor a fost identificată doar între loturile SH și CH, unde a atins un grad mai mare de 99,9% (p < 0,001), în timp ce între loturile HVC și SH, precum și între cele HVC și CH, nu s-a constatat o semnificație statistică (p > 0,05). Valorile HDL au fost mai mari la pacienții din lotul cu steatoză hepatică și din grupul celor cu hepatită virală cronică, în care au fost: $1,22 \pm 0,05$ și, respectiv, $1,19 \pm 0,05 \text{ mmol/l}$, comparativ cu $1,04 \pm 0,07 \text{ mmol/l}$ la pacienții cu ciroză hepatică.

Nu s-a observat o semnificație statistică a diferențelor între aceste grupuri (p > 0,05). Valorile LDL au fost mai mari la pacienții din grupurile SH și HVC și s-au ridicat la $3,73 \pm 0,13$ și, respectiv, $3,02 \pm 0,14 \text{ mmol/L}$, față de $2,35 \pm 0,15 \text{ mmol/L}$ la pacienții cu ciroză hepatică. Semnificația statistică a diferențelor dintre grupurile HVC și SH a fost mai mare de 99% (p < 0,01), iar între grupurile HVC și CH, precum și grupurile SH și CH, a fost mai mare de 99,9% (p < 0,001; p < 0,001). Cel mai mare conținut de trigliceride a fost observat la pacienții din lotul SH, prezentând valori de $1,87 \pm 0,11 \text{ mmol/l}$, față de $1,48 \pm 0,22 \text{ mmol/l}$ la

pacienții din grupul HVC, iar cele mai scăzute valori au fost observate la pacienții din grupul CH $0,80 \pm 0,04$ mmol/l. Semnificația statistică a diferențelor dintre grupurile HVC și CH a fost mai mare de 95% ($p < 0,05$), iar între grupurile SH și CH la un nivel de peste 99,9% ($p < 0,001$). Nu s-a constatat o semnificație statistică între grupurile HVC și SH ($p > 0,05$).

Discuții

Metabolismul lipidic joacă un rol important în patogeneza obezității, corectarea greutății și dezechilibrul hormonal. Tulburările metabolismului lipidic cresc riscul de a dezvolta boli cardiovasculare, ateroscleroză și alte patologii, care sunt cauza principală a invalidității și mortalității [6, 7]. Pentru determinarea spectrului lipidic, de regulă, se folosesc o serie de teste de laborator, printre care se numără indicatori ai colesterolului total, lipoproteine cu densitate mare (HDL), lipoproteine cu densitate joasă (LDL), trigliceride (TG) [8]. Colesterolul îndeplinește funcții biochimice importante în organism, fiind sintetizat în principal în ficat (50%), este o componentă structurală a membranelor celulare și contribuie la integritatea și fluiditatea acestora. O creștere a nivelului de colesterol este un indicator important al metabolismului lipidic [8]. O creștere a concentrației de colesterol total din sânge se observă în steatoza hepatică și hepatita virală cronică [1], ceea ce corespunde datelor noastre. TG, găsite în plasma sanguină, reprezintă principala formă de acumulare a acizilor grași și principala sursă de energie pentru celulele corpului, servind ca indicator al tulburărilor metabolice și al malnutriției. O creștere a nivelului de TG se observă la pacienții cu anumite patologii hepatice [9]. HDL este un indicator al metabolismului grăsimilor, care transportă colesterolul din celulele diferitelor organe înapoi către ficat pentru defalcare. Această fracțiune previne formarea plăcilor aterosclerotice în vasele sanguine. În contrast, LDL transportă colesterolul din ficat către alte organe și țesuturi. Modificări ale concentrației fracțiilor de colesterol HDL și LDL din sânge sunt observate într-o serie de afecțiuni, precum boli hepatice, obezitate și diabet zaharat [10]. Sistemul Tanita ABI oferă o măsurare fiabilă a procentului de grăsime din corpul uman și poate fi o abordare convenabilă și practică pentru a evalua în mod eficient starea metabolismului lipidic [5].

Concluzii

În urma studiului efectuat, se poate concluziona că cele mai mari rate atât biochimice (trigliceride și LDL), cât și ale ABI (IMC, procent de grăsime, proporție de grăsime viscerală) sunt observate la pacienții cu steatoză hepatică, iar cele mai scăzute sunt înregistrate la pacienții cu ciroză hepatică. Astfel, pentru studierea metabolismului lipidic și evalu-

area statutului nutrițional al pacienților cu patologie hepatică cronică, alături de metodele de cercetare de rutină, este recomandat să se utilizeze metode non-invazive precum ABI.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare. Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului 20.80009.8007.37 „Boli cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Bibliografie

1. Kotlyarov S., Bulgakov A. Lipid Metabolism Disorders in the Comorbid Course of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Cells*. 2021 Nov 1, vol. 10(11), p. 2978. doi: 10.3390/cells10112978.
2. Kao Y-C. et al. Lipids and Alzheimer's Disease. In: *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 22, vol. 21(4), pp. 1505. doi: 10.3390/ijms21041505.
3. Paul B. et al. Lipid alterations in chronic liver disease and liver cancer. In: *JHEP Rep*. 2022, vol. 4(6), p. 100479. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100479.
4. Bian X. et al. Lipid metabolism and cancer. In: *J Exp Med*. 2021 Jan 4, vol. 218(1), p. e20201606. doi: 10.1084/jem.20201606.
5. Ritchie J.D. et al. Tanita foot-to-foot bioelectrical impedance analysis system validated in older adults. In: *J Am Diet Assoc*. 2005, vol. 105(10), pp. 1617-1619. doi:10.1016/j.jada.2005.07.011
6. Тухватулина Г. В. и др. Лабораторная диагностика нарушений липидного обмена. В *Вестник современной клинической медицины*, 2013, том 6, приложение 1, сс. 46-49.
7. Kim D.Y. et al. Boesenbergia pandurata attenuates diet-induced obesity by activating AMP-activated protein kinase and regulating lipid metabolism. In: *Int J Mol Sci*. 2012, vol. 13(1), pp. 994-1005. doi: 10.3390/ijms13010994.
8. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. In: *Rev Endocr Metab Disord*. 2019, vol. 20(4), pp. 461-472. doi: 10.1007/s11154-019-09512-0.
9. Hannon B.A. et al. Nutrigenetic Contributions to Dyslipidemia: A Focus on Physiologically Relevant Pathways of Lipid and Lipoprotein Metabolism. In: *Nutrients*. 2018, vol. 10, pp. 1404. doi:10.3390/nu10101404.
10. Kubicek-Sutherland J.Z. et al. Detection of Lipid and Amphiphilic Biomarkers for Disease Diagnostics. In: *Biosensors (Basel)*. 2017, vol. 7(3), p. 25. doi: 10.3390/bios7030025.

Autor corespondent:

Liudmila Golovatiuc, cercetător științific,
Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel. 069189288
e-mail: golovatiuc@mail.ru

EVALUAREA STĂRII
NUTRIȚIONALE A PACIENȚILOR
CU BOLI HEPATICE CRONICE DIFUZE

CZU: 616.36-036.12-008.9-07

Tatiana GHELIMICI¹, Iulianna LUPAȘCO¹,
Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹, Elena BEREZOVSCAIA¹,
Natalia TARAN¹, Liudmila GOLOVATIUC¹,
Daniella LUPAȘCO¹, Gheorghe HAREA¹, Tatiana BURDA²

¹Laboratorul de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).24](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).24)

Rezumat

Bolile cronice ale ficatului prezintă o problemă serioasă a medicinei moderne. Pacienții cu boli hepatice suferă adesea de o încălcare a stării normale de nutriție, precum malnutriția pe fundalul deficienței sau creșterii greutatei corporale, care se poate dezvolta latent în stadiile incipiente ale patologiei și poate duce la malnutriție proteico-energetică cu dezvoltarea sarcopeniei și a complicațiilor. **Scopul.** Evaluarea stării nutriționale a pacienților cu boli hepatice cronice difuze folosind parametri antropometrici și biochimici. **Materiale și metode.** Studiul a inclus 282 de pacienți, bărbați n=138 (49%), femei n=144 (51%) cu patologie hepatică, care au fost împărțiți în 3 loturi: lotul I - cu hepatită cronică n=75 (27,4%), lotul II - cu boală hepatică cronică grasă non-alcoolică n=96 (34,2%), și lotul III - cu ciroză hepatică de diverse etiologii n=111 (39,4%). Vârsta medie a pacienților a fost de 54,23 de ani. Au fost efectuate studii antropometrice, incluzând măsurători ale circumferinței toracelui, taliei, părții medii a umărului și coapsei. De asemenea, s-a calculat indicele de masă corporală. La toți pacienții, au fost studiate indicatorii metabolismului proteic - proteinele totale și nivelurile de albumină din serul sanguin. **Rezultate.** Studiul a relevat prezența grăsimii abdominale la toți pacienții, caracteristică sarcopeniei obezității și o scădere a metabolismului proteic: proteine totale și albumine la pacienții cu ciroză hepatică. **Concluzii.** Toți pacienții au o distribuție a țesutului adipos de tip android și prezintă un risc ridicat de a dezvolta disfuncții cardiovasculare și endocrine comorbide.

Cuvinte-cheie: patologia ficatului, malnutriție, studii antropometrice, metabolismul proteic

Summary

Assessment of the nutritional state of patients with chronic diffuse liver diseases

Chronic liver diseases present a serious problem of modern medicine. Quite often, patients with liver diseases suffer from a violation of the normal nutritional state, such as malnutrition against the background of deficiency or increased body weight, which can develop latently in the early stages of the liver pathology and lead to protein-energy malnutrition, the development of sarcopenia and its complications. **Aim.** Evaluation of the nutritional status of patients with chronic diffuse liver diseases using anthropometric and biochemical parameters. **Materials and methods.** There were examined 282 patients, men n=138(49%), women n=144(51%) with liver pathology, whom were divided into groups: 1 gr - with chronic hepatitis n=75 (27.4%), 2 gr - with chronic fatty non-alcoholic liver disease n=96 (34.2%), and 3 gr - with liver cirrhosis of various etiology n=111 (39.4%). The average age is 54.23. Anthropometric studies were carried out (chest circumference, waist circumference, circumference of the middle part of the shoulder, thigh circumference), body mass index was calculated. In all patients, we studied the indicators of protein metabolism - total protein and albumin levels in blood serum. **Results.** The study revealed the pres-

ence of abdominal fat in all patients, characteristic of obesity sarcopenia and a decrease in protein metabolism: total protein and albumin in patients with liver cirrhosis. **Conclusions.** All patients have an android type of adipose tissue distribution and are at high risk of developing comorbid cardiovascular and endocrine dysfunction.

Keywords: liver pathology, malnutrition, anthropometric studies, protein metabolism

Резюме

Оценка нутритивного состояния больных с хроническими диффузными заболеваниями печени

Хронические заболевания печени представляют собой серьезную проблему современной медицины. Весьма часто больные с заболеваниями печени страдают нарушением нормального нутритивного состояния, такими как недоедание на фоне дефицита или повышенной массы тела, которая может развиваться латентно на ранних стадиях патологии печени и привести к белково-энергетической недостаточности, развитию саркопении и осложнений. **Цель.** Оценка нутритивного состояния больных с хроническими диффузными заболеваниями печени при помощи антропометрических и биохимических показателей. **Материалы и методы.** Были обследованы 282 пациента, из них 138 мужчин (49%) и 144 женщины (51%) с патологией печени, которые были распределены по группам: 1 группа - с хроническим гепатитом n=75 (27,4%), 2 гр. - с хронической жировой неалкогольной болезнью печени n=96 (34,2%) и 3 гр. - с циррозом печени различной этиологии n=111 (39,4%). Средний возраст составил 54,23 года. Были проведены антропометрические исследования (окружность груди, талии, средней части плеча, обхват бедра), а также рассчитан индекс массы тела. У всех больных были изучены показатели белкового обмена - общий белок и уровень альбумина в сыворотке крови. **Результаты.** В ходе проведенного исследования выявлено наличие абдоминального жира у всех больных, характерное для саркопении ожирения, а также снижение показателей белкового обмена: общего белка и альбумина у пациентов с циррозом печени. **Выводы.** Все пациенты имеют андронидный тип распределения жировой ткани и находятся в группе высокого риска развития коморбидной сердечно-сосудистой и эндокринной дисфункций.

Ключевые слова: патология печени, мальнутриция, антропометрические исследования, белковый обмен

Introducere

Bolile hepatice cronice reprezintă o problemă serioasă a medicinei moderne, fiind la egalitate cu afecțiunile oncologice și cele cardiovasculare, reprezentând un grup de risc de mortalitate crescută [4].

Conform ultimelor date ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din anul 2020, în Republica Moldova, mortalitatea cauzată de bolile hepatice este de 7,43% din numărul total de decese [24].

Ficatul este principalul organ al metabolismului proteinelor, grăsimilor și carbohidraților în organismul uman [19]. Disfuncția hepatică în cazul cirozei hepatice (CH) contribuie la apariția deficiențelor nutriționale, așa-numita malnutriție (MN), care se poate dezvolta în mod latent, în stadiile incipiente ale patologiei și duce la un deficit proteino-energetic [21], cu apariția sarcopeniei și a complicațiilor la pacienții cu CH decompensată [1]. Starea de nutriție a pacienților hepatologici este de mare importanță atât pentru diagnosticarea tulburărilor metabolice, cât și pentru corectarea bolii. Destul de des pacienții cu afecțiuni hepatice suferă de o încălcare a stării nutriționale normale – malnutriție, care poate să apară nu doar pe fond de carență, ci și în cazul excesului de greutate corporală [7]. Deficitul statusului nutrițional este un fenomen frecvent la pacienții cu patologie hepatică și influențează negativ evoluția progresivă a bolii, reprezentând un factor independent de risc pentru complicații și mortalitate [11]. Malnutriția este detectată între 20% și 50%, în funcție de metodele folosite pentru evaluarea nutriției, gradul de disfuncție hepatică și poate ajunge până la 90% la pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic [6]. Într-un studiu prospectiv realizat în Italia pe un eșantion de 1053 de pacienți, malnutriția a fost detectată prin antropometrie la 23% dintre pacienții cu CH în stadiul Child-Pugh A, 44% dintre pacienții cu CH în stadiul Child-Pugh B și 57% dintre pacienții cu CH în stadiul Child-Pugh [12]. Într-un alt studiu, conform antropometriei, malnutriția a fost constatată la 20,5% dintre pacienții cu CH în stadiul A, 33% dintre cei cu CH în stadiul B și 54% dintre cei cu CH în stadiul C [5]. În acest context, utilizarea unor metode suplimentare de diagnosticare, care ar fi suficient de ușor de utilizat atât pentru personalul medical, cât și pentru pacienți, prezintă un interes incontestabil și devine o necesitate evidentă în practica clinică.

Scopul studiului a constat în evaluarea stării de nutriție a pacienților cu boli hepatice cronice difuze prin intermediul unor analize antropometrice și biochimice.

Materiale și metode. Au fost examinați 282 de pacienți cu boli hepatice cronice difuze, dintre care 138 de bărbați (49%) și 144 de femei (51%). Aceștia au fost împărțiți în trei grupuri: grupul 1 - cu hepatită cronică (HC) $n=75$ (27,4%), grupul 2 - cu ficat gras non-alcoolic (NAFLD) $n=96$ (34,2%) și grupul 3 - pacienți cu ciroză hepatică de etiologie diferită $n=111$ (39,4%). Vârsta medie a fost de 54,23 de ani; în grupul cu CH - 56,98 de ani, în grupul 2 - 52,88 de ani și în grupul cu ciroză - 53,54 de ani. Investigațiile antropometrice (circumferința toracică - CTr cm, circumferința taliei - CTI cm, circumferința brațului la mijlocul brațului - CBM cm, circumferința șoldului

- CȘ cm) au fost efectuate la toți subiecții, iar indicele de masă corporală (IMC) a fost calculat folosind formula: raportul dintre greutatea unei persoane în kg/ înălțimea în metri pătrați (kg/m^2) [11]. Indicii metabolismului proteic - nivelul proteinelor totale și al albuminei serice - au fost studiate la toți pacienții. Pentru analiza statistică a variabilelor au fost utilizate procentajele și valorile medii, eroarea de medie, semnificația diferențelor (p) a fost evaluată folosind testul t-student.

Rezultate

Circumferința toracică (CTr) a pacienților a constituit: în grupul 1 - $104,28 \pm 1,10$ cm, $P < 0,001$, grupul 2 - $108,58 \pm 1,48$ cm $P < 0,001$ și în grupul 3 - $95,18 \pm 0,73$ cm, $P < 0,001$, cu prezența unor cifre crescute în grupul cu NAFLD în comparație cu celelalte grupuri.

Circumferința taliei pacienților (CTI) a fost: în grupul 1 - $97,16 \pm 1,44$ cm, $P < 0,001$, grupul 2 - $104,15 \pm 1,28$ cm, $P < 0,001$ și grupul 3 - $89,56 \pm 0,84$ cm, $P < 0,001$, cu prezența unor cifre crescute în grupul cu NAFLD comparativ cu celelalte grupuri.

Cele mai mici valori ale circumferinței de șold (CȘ) au fost înregistrate la pacienții din grupul 3 - CH - $51,74 \pm 0,54$ cm, $P < 0,001$, comparativ cu grupul NAFLD $58,59 \pm 0,77$ cm, $P < 0,001$ și cu grupul HC - $57,84 \pm 0,85$ cm, $P > 0,05$.

Totuși, în comparație cu ratele existente caracteristice acestei patologii, în toate grupele de pacienți, acestea au fost mult mai mari decât datele obținute în urma studiului lui P. J. Liao în 2021 la un grup de persoane cu sarcopenie/presarcopenie [9].

În ceea ce privește circumferința brațului, cele mai mici valori au fost identificate în grupul 3 cu CH - $27,96 \pm 0,38$ cm, $P < 0,001$, comparativ cu grupul 1 de pacienți cu HC - $32,07 \pm 0,42$ cm, $P \leq 0,001$ și grupul 2 cu NAFLD - $34,52 \pm 0,52$ cm, $P \leq 0,001$. Acest aspect poate fi atribuit scăderii masei musculare și redistribuirii grăsimii în jumătatea superioară a corpului, cu apariția complicațiilor ulterioare în BCDF [9].

Raportul dintre circumferința taliei și circumferința șoldului CTI/CȘ în cazul CH a fost de 1,75, la HC a fost de 1,7, iar la NAFLD a fost de 1,81, prezentând o diferență semnificativă în comparație între grupurile HC și CH - $P \leq 0,001$.

La evaluarea IMC, s-a observat o tendință către valori mai mari în grupul 1 cu HC - $28,13 \pm 0,65$, $P \leq 0,001$, plasând acest grup de pacienți în categoria de supraponderali (supraponderali: IMC de la 25 la 29,9), cu valori mai mari în grupul 2 cu NAFLD - $30,29 \pm 0,50$, $P \leq 0,001$, încadrându-i în categoria de obezi (obezitate: IMC de 30 și peste), în timp ce în grupul 3 de pacienți cu CH a fost de $22,69 \pm 0,16$, $P \leq 0,01$, ceea ce corespunde categoriei de greutate normală (greutate normală: IMC de la 18,5 la 24,9).

Când au fost determinați indicii biochimici ai metabolismului proteic, nivelul proteinelor totale din ser a fost aproape egal la persoanele din grupul 1 - $68,38 \pm 0,76$ (g/l), $P > 0,05$ și grupul 2 - $70,27 \pm 0,62$ (g/l), $P > 0,05$ prezentând o diferență semnifica-

tivă în comparație cu datele din grupul 3 - $66,99 \pm 0,95$ (g/l), $P \leq 0,001$, unde s-a observat o scădere a acestui indicator.

Nivelul albuminei serice a fost semnificativ scăzut la pacienții cu CH - $31,70 \pm 0,70$ (g/l), $P \leq 0,001$ față de grupul 1 - $40,63 \pm 0,48$ (g/l), $P \leq 0,001$ și grupul 2 - $42,35 \pm 0,44$ (g/l), $P \leq 0,001$.

Discuții

Este interesantă creșterea circumferinței taliei în grupul de persoane cu HC și NAFLD, unde există o tendință de creștere mai pronunțată în cazul grupului 2 cu NAFLD, sugerând astfel prezența unei patologii comorbide în acest grup. Conform literaturii de specialitate disponibile, circumferința taliei poate servi ca un indicator independent al prezenței acestei patologii la subiecți [2]. Circumferința taliei la pacienții studiați a fost de $97,16 \pm 1,44$ cm în primul grup, $104,15 \pm 1,28$ cm în al doilea grup și $89,56 \pm 0,84$ cm în grupul 3, ceea ce vorbește în favoarea prezenței obezității abdominale cu preponderență la pacienții cu HC și NAFLD. În legătură cu cele de mai sus, este nevoie de un studiu mai detaliat al acestui indicator, ținând cont de stratificarea grupurilor în funcție de principiul etiologic al hepatitei virale cronice și de prezența tulburărilor metabolismului lipidic [8].

Raportul dintre circumferința taliei (CTI) și circumferința șoldului (CȘ) este considerat una dintre metodele rapide și precise de determinare a grupului de risc pentru sindromul de malnutriție și un biomarker al tulburărilor metabolice [8]. În studiul nostru, indicele CTI/CȘ în CH a fost de $1,7 \pm 0,03$, în HC - $1,81 \pm 0,03$ în NAFLD - $1,68 \pm 0,03$, adică toți pacienții au un tip android de distribuție a țesutului adipos și sunt expuși riscului de malnutriție în ciuda prezenței unei greutate crescute, fapt confirmat de numeroase studii anterioare [17].

În ceea ce privește circumferința brațului, s-a constatat același model, cu cea mai mică valoare în grupul 3 - $27,96 \pm 0,38$ cm, $P < 0,001$ comparativ cu grupul de pacienți cu HC - $32,07 \pm 0,42$ cm, $P \leq 0,001$ și NAFLD $34,52 \pm 0,52$ cm, $P \leq 0,001$, ceea ce poate fi relevant pentru redistribuirea grăsimii în jumătatea superioară a corpului, cu apariția complicațiilor ulterioare în contextul bolilor cronice difuze ale ficatului (BCDF) [9].

Valorile IMC crescute au fost găsite în cel de-al doilea grup, cu NAFLD - $29,30 \pm 0,50$ comparativ cu 1g cu HC - $28,13 \pm 0,65$ și cu 3 gr. CH- $22,69 \pm 0,16$. Creșterea indicelui de masă corporală (IMC) și a circumferinței taliei sunt caracteristice pentru NAFLD, progresia steatozei hepatice [18] și obezitatea viscerală, având în vedere că țesutul adipos visceral este mai activ (lipolitic) decât grăsimea subcutanată [13] și reprezintă un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolilor metabolice comorbide, pe de o parte, și pentru progresia bolii de bază, pe de altă parte. Scăderea nivelului de albumină serică datorată afectării funcției hepatice sintetice și catabolismului proteic, a fost determinată la pacienții cu CH (grupul

3) - $31,70 \pm 0,70$ comparativ cu grupul 1 (HC) - $40,63 \pm 0,48$, și cu grupul 2 (NAFLD) - $42,35 \pm 0,44$ (g/l).

O tendință similară, dar mai puțin pronunțată, a fost observată și în cazul valorilor proteinei totale: grupul 1 - $68,38 \pm 0,76$, grupul 2 - $70,27 \pm 0,62$, grupul 3 - $66,99 \pm 0,95$ (g/l) [3].

Disfuncția hepatică în BCDF contribuie la dezvoltarea malnutriției (MN), care se poate dezvolta asimptomatic lent, dar constant în stadiile incipiente ale patologiei hepatice, ducând la deficiența proteino-energetică [21], cu o deteriorare bruscă a stării pacienților în cursul evoluției bolii, în special în ciroza decompensată [1]. Deficitul statusului nutrițional apare în ficatul compensat în 20% din cazuri, iar la pacienții cu ciroză decompensată poate ajunge la peste 80% [20]. Malnutriția contribuie la dezvoltarea și progresia ascitei, hemoragiei din varice esofagiene, encefalopatiei hepatice, peritonitei bacteriene spontane, sindromului hepatorenal și la afectarea capacității de regenerare a ficatului [22].

Mecanismele de malnutriție și sarcopenie în ciroza hepatică includ următoarele aspecte:

- tulburări alimentare: alimentație inadecvată, consum de alcool, anorexie,
- tulburări în reglarea neuroendocrină,
- tulburări digestive: malabsorbție datorată creșterii excesive a bacteriilor în intestinul subțire, insuficiență funcțională a pancreasului, infecții [1],
- expresia crescută a miostatinei, specii reactive de oxigen, citokine inflamatorii, modificări hormonale și metabolice [14],
- scăderea sintezei proteice pe fondul unui catabolism proteic crescut, pierderea masei musculare, hiperamoniemie și, ca o consecință, scăderea activității fizice și mentale [15].

Tulburările de digestie și de absorbție, cauzate de deficiența sărurilor biliare, suprapopularea bacteriană și hipertensiunea portală, contribuie la modificări ale mucoasei intestinale. Cheltuielile energetice în repaus cresc la acești pacienți, ceea ce duce la MN cu aport caloric inadecvat la pacienții cu BCDF.

Deficiența statusului nutrițional este un factor de risc independent pentru complicații și mortalitate la pacienții cu patologie hepatică [23].

Conform recomandărilor Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism (ESPEN), utilizarea unor metode necomplicate la patul pacientului, cum ar fi antropometria etc., pentru a detecta deficiențele statusului nutrițional la începutul evoluției bolii, este considerată esențială pentru corecția nutrițională terapeutică [16]. Folosirea unor metode suplimentare de diagnosticare, care ar fi suficient de ușor de utilizat atât de către personalul medical, cât și de pacienți, prezintă indubitabil un interes în practica clinică.

Concluzii

Măsurarea circumferinței taliei a evidențiat la toți pacienții studiați prezența obezității abdominale, mai pronunțată în grupul persoanelor cu hepatită

cronică și ficat gras non-alcoolic. Cele mai mici valori ale circumferinței coapsei au fost înregistrate la pacienții din grupul de ciroză hepatică, comparativ cu grupul de ficat gras non-alcoolic, $p \leq 0,001$; totuși aceste valori au fost semnificativ mult mai mari decât cele specifice sarcopeniei.

Măsurarea circumferinței medii a brațului a relevat cele mai mici valori în grupul de ciroză în comparație cu pacienții cu hepatită cronică și ficat gras non-alcoolic, ceea ce este în favoarea redistribuirii grăsimii și a posibilei dezvoltări a obezității sarcopenice.

Conform indicelui CTI/CS (raportul dintre circumferința taliei și a soldului), toți pacienții au prezentat un tip android de distribuție a țesutului adipos, sugerând un risc ridicat de a dezvolta disfuncții cardiovasculare și endocrine concomitente.

Niveluri reduse ale proteinelor totale și ale albuminei serice au fost identificate la pacienții cu ciroză hepatică, în comparație cu grupurile cu hepatită cronică și boala ficatului gras non-alcoolic, ceea ce reflectă afectarea funcției de sinteză a ficatului.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare. Lucrarea este publicată în cadrul Proiectului 20.80009.8007.37 „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale”.

Bibliografie

- Bunchorntavakul C. Reddy KR. Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. In: *Aliment Pharmacol Ther.* 2020, vol. 51(1), pp. 64-77. doi:10.1111/apt.15571.
- Clemente A.P. et al. Dâmaso AR. Circunferência da cintura como marcador para triagem de doença hepática gordurosa não alcoólica em adolescentes obesos [Waist circumference as a marker for screening nonalcoholic fatty liver disease in obese adolescents]. In: *Rev Paul Pediatr.* 2016 Jan – Mar, vol. 34(1), pp. 47-55. doi: 10.1016/j.rpped.2015.05.007.
- Gavriilidou N.N., Pihlsgård M., Elmståhl S. Anthropometric reference data for elderly Swedes and its disease – related pattern. In: *European Journal of Clinical Nutrition.* 2015, vol. 69, pp. 1066-1075. [Google Scholar|PubMed|Crossref].
- GBD 2017. Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. In: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar, vol. 5(3), pp. 245 – 266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8. Epub 2020 Jan 22, PMID: 31981519, PMCID: PMC7026710.
- Gutiérrez M.C. et al. Prevalencia de malnutrición en pacientes con cirrosis hepática: estudio observacional. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2022; 52(4):464 – 473. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i4.265>.
- Hanai T. et al. Nutritional assessment tool for predicting sarcopenia in chronic liver disease. In: *JCSM Rapid Commun.* 2021, vol. 4(2), pp. 150-158.
- Ismail F.W. et al. Nutritional status in patients with hepatitis C. In: *J Coll Physicians Surg Pak.* 2012, vol. 22, pp. 139-142.
- Janssen I., Katzmarzyk P.T. & Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity – related health risk. In: *Am. J. Clin. Nutr.* 2004, Vol. 79(3), pp. 379-384.
- Liao P-J. et al. Adverse body measurements are superior to sarcopenia – associated measurements in predicting chronic diseases. In: *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, pp. 7749. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85316-0>.
- Madden A. M., Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: A review of anthropometric variables. In: *J. Hum. Nutr. Diet.* 2016, vol. 29, pp. 7-25. doi:10.1111/jhn.12278. [PubMed] [CrossRef][Google Scholar].
- Maharshi S., Sharma B.C., Srivastava S. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality. In: *J Gastroenterol Hepatol.* 2015, vol. 30(10), pp. 1507-1513.
- Merli M., Riggio O., Dally L. Does Malnutrition Affect Survival in Cirrhosis? In: *Hepatology.* 1996, vol. 23(5), pp. 1941-1946.
- Milić S., Lulić D., Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. In: *World J Gastroenterol.* 2014, vol. 20, pp. 9330-9337. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9330.
- Palmer L. B. et al. Nutrition in Cirrhosis. In: *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2019, vol. 21, p. 38. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].
- Plauth M et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. In: *Clin Nutr.* 2019, vol. 38(2), pp. 485-521.
- Plauth M. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. In: *Clin Nutr.* 2006, vol. 25, pp. 285-94.
- Reis S.S., Callejas G.H., Marques R. A. Correlation Between Anthropometric Measurements and Non – alcoholic Fatty Liver Disease in Individuals With Obesity Undergoing Bariatric Surgery: Cross – Sectional Study. In: *Obesity Surgery.* 2021, vol. 31(8), pp. 3675-3685 doi: 10.1007/s11695-021-05470-2. Epub 2021 12.
- Rocha R. et al. Body mass index and waist circumference in non-alcoholic fatty liver disease. In: *J Hum Nutr Diet.* 2005, vol. 18, pp. 365-370. doi: 10.1111/j.1365-277X.2005.00634.x.
- Rungta S., Deep A., Swaroop S. Malnutrition in Liver Cirrhosis: A Review. In: *J. Clin. Diag. Res.* 2019, vol. 13, pp. OE01-OE05. [Google Scholar] [CrossRef].
- Sharma P. et al. Handgrip strength as an important bedside tool to assess malnutrition in patient with liver disease. In: *J Clin Exp Hepatol.* 2017, vol. 7, pp. 16-22. [CrossRef] [Google Scholar] [PubMed].
- Shergill R. et al. Nutritional support in chronic liver disease and cirrhotics. In: *World J Hepatol.* 2018, vol. 10, pp. 685-694. [CrossRef] [Google Scholar] [PubMed].
- Silva M. et al. Nutrition in Chronic Liver Disease. In: *GE Port J Gastroenterol.* 2015, vol. 22, pp. 268-276.
- Theodoridis X. et al. A Systematic Review of Medical Nutrition Therapy Guidelines for Liver Cirrhosis: Do We Agree? In: *Nutr. Clin. Pr.* 2019, vol. 35, pp. 98-107. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version].
- Worldhealthrankings. *Live Longer Live Better.* [https://www.worldlifeexpectancy.com/moldovaliverdisease#:~:text=Moldova%3A%20Liver%20Disease&text=According%20to%20the%20latest%20WHO,Moldova%20%2310%20in%20the%20world](https://www.worldlifeexpectancy.com/moldovaliverdisease#:~:text=Moldova%3A%20Liver%20Disease&text=According%20to%20the%20latest%20WHO,Moldova%20%2310%20in%20the%20world.). Accessed 15. 08. 2022.

Autor corespondent:

Tatiana Ghelimici, cercetător științific,
Laborator de Gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
e-mail: glmtt14@gmail.com

REZISTENȚA
LA ANTIMICROBIENE
A E. COLI ȘI K. PNEUMONIAE
IZOLATE DE LA PACIENȚII CU INFECȚII
ALE TRACTULUI URINAR

Maria ANTON¹, Aurelia BURDUNIUC²,
Cătălina CROITORU³, Emilia BEHTA³,
Greta BĂLAN³

¹ Agenția Națională pentru Sănătate Publică

² Institutul de Medicină Clinică și Experimentală,
Praga, Republica Cehă

³ IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).25](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).25)

Rezumat

Introducere. Infecțiile tractului urinar (ITU) și rezistența la antimicrobiene reprezintă o problemă globală de sănătate și o amenințare la adresa sănătății publice. Cel mai frecvent ITU sunt provocate de microorganisme Gram-negativ, precum *E. coli*, *K. pneumoniae* și *P. mirabilis*. Scopul acestui studiu a fost să evalueze nivelul de rezistență la antimicrobiene al tulpinilor de *E. coli* și *K. pneumoniae* izolate de la pacienții cu infecții ale tractului urinar. **Materiale și metode.** Lotul de studiu a inclus 2750 de tulpini de *Escherichia coli* și 867 de tulpini de *Klebsiella pneumoniae* izolate din ITU. Rezistența la antimicrobiene a izolatelor clinice a fost evaluată folosind metoda difuzimetrică și sistemul automatizat VITEK 2 Compact (bioMérieux). **Rezultate.** Rezultatele studiului au relevat că ambele tipuri de tulpini, *E. coli* și *K. pneumoniae*, izolate din uroculturi, au prezentat un grad înalt de rezistență la preparatele antimicrobiene testate. Cu toate acestea, s-a observat că tulpinile de *K. pneumoniae* au prezentat niveluri mult mai ridicate de rezistență, diferență mare constatându-se la carbapeneme, unde *E. coli* a înregistrat o rezistență în 0,8% cazuri, iar *K. pneumoniae* – 26,4% cazuri. Mecanismul de rezistență cel mai frecvent întâlnit (în 67,4% din cazuri) a fost producerea betalactamazelor cu spectru extins, în cea mai mare parte fiind detectat la tulpinile de *E. coli*. În schimb, tulpinile de *K. pneumoniae* au avut o frecvență mai mare de producere a carbapenamazelor, în special a tulpinilor OXA-48 (30,5%). **Concluzie.** Tulpinile uropatogene de *E. coli* și *K. pneumoniae* au prezentat rezistență la majoritatea claselor de antimicrobiene utilizate în tratamentul ITU. Aceste constatări pot fi utile pentru clinicieni în luarea deciziilor privind tratamentul adecvat al acestor infecții.

Cuvinte-cheie: *E. coli*, *K. pneumoniae*, rezistența la antimicrobiene, infecția tractului urinar

Summary

Antimicrobial resistance of *E. coli* and *K. pneumoniae* isolated from patients with urinary tract infections

Introduction. Urinary tract infections (UTIs) and antimicrobial resistance are a global health problems and public health threats. UTIs are most commonly caused by Gram-negative microorganisms, such as *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. mirabilis*. The aim of this study is to evaluate the antimicrobial resistance of *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from patients with urinary tract infections. **Materials and methods.** The study batch included 2750 strains of *Escherichia coli* and 867 strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from UTI. Antimicrobial resistance of clinical isolates was determined by the diffusimetric method and the VITEK 2 Compact automated system (bioMérieux). **Results.** The results of the study demonstrated that both *E. coli* and *K. pneumoniae* strains isolated from urine cultures showed a high degree of resistance to antimicrobial preparations. *K. pneumoniae* showed much higher levels of resistance, a big difference being observed for carbapenems, where *E. coli* showed resistance in

0.8% of cases, and *K. pneumoniae* – 26.4% of cases. The most common resistance mechanism (67.4%) was the production of extended-spectrum beta-lactamases, mostly detected in *E. coli* strains. The *K. pneumoniae* strains most frequently produced carbapenemases, especially OXA-48 (30.5%). **Conclusions.** Uropathogenic strains of *E. coli* and *K. pneumoniae* have been shown to be resistant to most classes of antimicrobials used in the treatment of UTI, and these findings may be useful for clinicians in making treatment decisions for these infections.

Keywords: *E. coli*, *K. pneumoniae*, antimicrobial resistance, urinary tract infection

Резюме

Антимикробная резистентность *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных от больных с инфекциями мочевых путей

Введение. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) и устойчивость к противомикробным препаратам представляют собой глобальную проблему здравоохранения и угрозу общественному здоровью. Чаще всего ИМП вызывают грамотрицательные микроорганизмы, такие как *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*. Целью данного исследования является оценка устойчивости к противомикробным препаратам штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. **Материалы и методы.** Исследуемая партия включала 2750 штаммов *Escherichia coli* и 867 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ИМП. Антимикробную резистентность клинических изолятов определяли диффузиметрическим методом на автоматизированной системе VITEK 2 Compact (bioMérieux). **Полученные результаты.** Результаты исследования показали, что как штаммы *E. coli*, так и *K. pneumoniae*, выделенные из посевов мочи, проявляли высокую степень устойчивости к антимикробным препаратам. *K. pneumoniae* показала гораздо более высокие уровни устойчивости, большая её доля приходится на carbapenemy, где *E. coli* показала резистентность в 0,8% случаев, а *K. pneumoniae* – в 26,4% случаев. Наиболее частым механизмом резистентности (67,4%) была продукция бета-лактамаз расширенного спектра действия, в основном выявляемых у штаммов *E. coli*. Штаммы *K. pneumoniae* чаще продуцировали carbapenemases, особенно OXA-48 (30,5%). **Заключение.** Уропатогенные штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae* оказались устойчивы к большинству классов противомикробных препаратов, используемых в лечении ИМП. Эти результаты могут быть полезны клиницистам при принятии решений о лечении таких инфекций.

Ключевые слова: *E. coli*, *K. pneumoniae*, антимикробная резистентность, инфекции мочевыводящих путей

Introducere

Infecția tractului urinar (ITU) este o infecție bacteriană care afectează circa 150 de milioane de oameni la nivel global în fiecare an și reprezintă o problemă majoră de sănătate publică în ceea ce privește morbiditatea și cheltuielile economice [1]. Această afecțiune medicală este definită prin prezența microorganismelor patogene în diferite zone ale tractului urinar, cum ar fi urina, vezica urinară, uretra, rinichii și prostata [2]. Reprezentând a doua cea mai răspândită infecție bacteriană la nivel mondial, ITU afectează populația de toate vârstele. La nivel global, se estimează că 50% dintre femei vor exprima o ITU cel puțin o dată pe parcursul vieții, iar ITU sunt cele mai răspândite în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 16 și 64 de ani [3].

ITU în mai mult de 95% de cazuri sunt provocate de o singură specie microbiană, cel mai frecvent provenind din familia *Enterobacteriaceae*, care constituie flora indigenă a tractului gastrointestinal. Cea mai frecventă cauză de ITU este *Escherichia coli*, responsabilă de 50-80% dintre cazurile de ITU, urmată de *Klebsiella pneumoniae*, care este agentul etiologic pentru 8-13% dintre cazuri [4, 5].

Factorii de risc care favorizează expunerea tractului urinar la microorganismele uropatogene sunt utilizarea cateterelor urinare, vârsta, sexul și prezența unor tulburări de bază care afectează tractul urinar. Prevalența ITU este mai mare la femei decât la bărbați, în mare parte datorită diferențelor anatomice ale tractului urinar și altor predispoziții ale gazdei. La femei, ITU sunt adesea influențate de colonizarea vaginală cu uropatogeni, iar activitatea sexuală, sarcina și obstrucția sunt alte cauze care pot contribui la creșterea incidenței ITU la femei [2, 3].

În ultimii ani, rezistența la antimicrobiene a agenților uropatogeni a devenit o provocare majoră pentru monitorizarea ITU. Această problemă este mai acută în țările cu venituri mici și medii, unde utilizarea nejustificată și irațională a antimicrobienelelor este o practică obișnuită, care accelerează fenomenul de rezistență [6]. Cu toate acestea, prevalența tipului de rezistență la antimicrobiene a agenților uropatogeni este determinată de o varietate de factori și este într-o continuă schimbare. Prin urmare, monitorizarea constantă a profilurilor de sensibilitate este de o importanță crucială în alegerea tratamentelor adecvate [7].

Scopul acestui studiu este de a evalua rezistența la antimicrobiene a tulpinilor de *E. coli* și *K. pneumoniae* izolate de la pacienții cu infecții ale tractului urinar în vederea prescrierii unor tratamente antimicrobiene empirice eficiente și de calitate.

Material și metode. A fost realizat un studiu descriptiv, în care au fost incluse 2750 izolate clinice neduplicate de *Escherichia coli* și 867 izolate de *Klebsiella pneumoniae*. Materialul de examinat a constat în urina matinală (proba curată prinsă în zbor din jetul mijlociu). Examinarea urinei s-a efec-

tuat prin metoda cantitativă, standardizată în toate laboratoarele din Republica Moldova [8]. Testarea sensibilității la antimicrobiene s-a determinat prin metoda difuzimetrică (KirbyBauer) și automatizată (VITEK 2 Compact), iar interpretarea rezultatelor s-a efectuat în conformitate cu standardul EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [9].

Tulpinile izolate din urină au fost evaluate pentru posibila producere de betalactamaze cu spectrul extins (ESBL) în baza fenotipurilor de rezistență la ceflosporine de generația III (cefotaxim, ceftriaxon, cefexim, ceftazidim, cefoperazon) și generația IV (cefepim). Confirmarea producerii enzimei ESBL s-a realizat fenotipic prin testul de sinergie cu dublu disc și testul discurilor combinate (MastDisk Combi).

Screeningul pentru tulpinile producătoare de cefalosporinaze de tip AmpC (betalactamaze clasa C) s-a efectuat pe baza rezistenței la cefoxitină, iar apoi prezența acestei enzime a fost confirmată fenotipic cu ajutorul testului cu cloxacilină.

În baza rezistenței la carbapeneme (meropenem, ertapenem, imipenem) au fost selectate tulpinile suspecte de producerea carbapenemazelor. Confirmarea fenotipică a clasei de carbapenemază la tulpinile cercetate s-a efectuat utilizând discurile Mastdiscs ID inhibitor combination (MDI) suplimentat cu testarea sensibilității la temocilină și testul biochimic Carba NP II. Prin testele Combo Test, Combi Carba Plus și metoda imunocromatografică au fost puse în evidență enzimele de tip KPC, OXA-48 și metalobetalactamazele NDM, VIM și IMP. Detectarea genelor codante pentru tipurile de carbapenemaze a fost realizată prin reacția de polimerizare în lanț.

Rezultate obținute și discuții

Studiul a relevat că majoritatea infecțiilor urinare sunt cauzate de specii din familia *Enterobacteriaceae*, cel mai frecvent germene implicat fiind cu preponderență *Escherichia coli*, urmat de *Klebsiella pneumoniae* [10].

În urma studiului efectuat, s-a constatat că ITU au fost înregistrate la persoane de toate vârstele, însă cel mai frecvent au dezvoltat infecții determinate atât de *E. coli* cât și de *K. pneumoniae* persoanele cu vârsta cuprinsă între 56 și 70 de ani – 29,7%, urmate de grupul de vârste 26-40 de ani – cu 21,4% (figura 1).

În baza analizei sexului persoanelor afectate, s-a constatat că genul feminin prezintă o prevalență mai mare a ITU (81,0%) comparativ cu persoanele de gen masculin (19,0%). Această discrepanță este explicată de mai mulți factori predispozanți care contribuie la o susceptibilitate mai mare a femeilor la ITU. În mod similar, observațiile studiului actual cu privire la prevalența agenților uropatogeni este în concordanță cu alte studii efectuate anterior [11].

Rezistența la antimicrobiene reprezintă o preocupare majoră în tratarea infecțiilor bacteriene, inclusiv a ITU. Tratamentul eficient al pacienților cu infecții bacteriene ale tractului urinar depinde adesea de identificarea

corectă a agenților patogeni și alegerea antimicrobiene bazate pe supravegherea continuă a sensibilității la antimicrobiene a agenților uropatogeni [12].

atestă rezistență la antibioticele de rezervă, precum carbapenemele (imipenem, meropenem și ertapenem), iar în 53,4% de cazuri la aminoglicozide. În

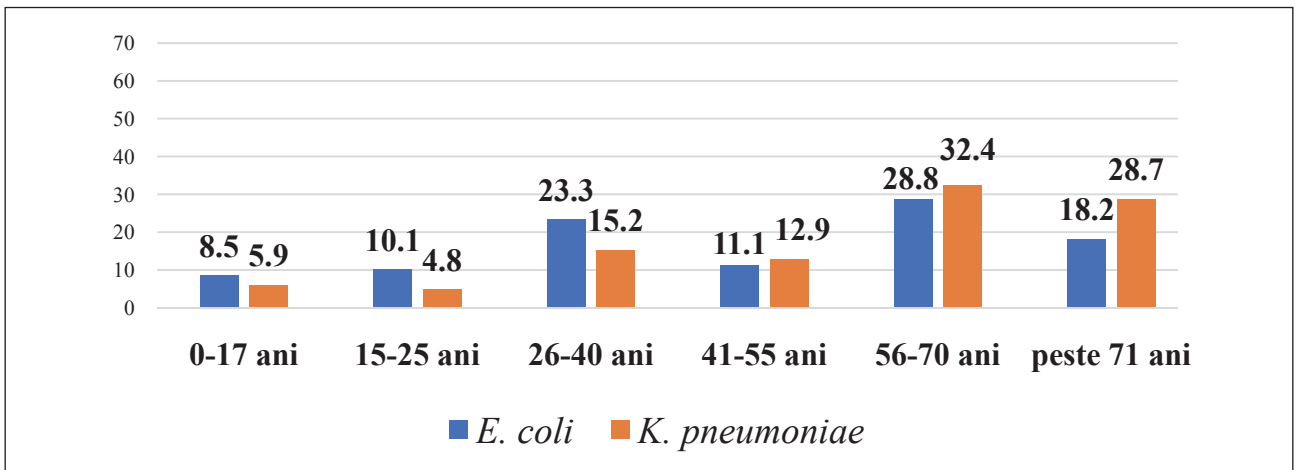


Figura 1. Ponderea persoanelor cu ITU în funcție de vârstă

Datele analizate privind sensibilitatea la antimicrobiene au demonstrat o rezistență înaltă a tulpinilor uropatogene de *E. coli* și *K. pneumoniae* la preparatele antimicrobiene. Astfel, 25,2% dintre tulpinile de *E. coli* testate s-au dovedit a fi rezistente la peniciline, 22,9% – la fluorchinolone, 22,5% – la cefalosporine GIII-a, 16,9% – la aminoglicozide, 13,0% – la cefalosporine GIV-a, iar la carbapeneme și colistin rezistența a constituit 0,8% și 12,5% respectiv.

În comparație cu tulpinile de *E. coli*, tulpinile de *K. pneumoniae* s-au dovedit a fi mult mai rezistente, inclusiv și la preparatele antimicrobiene de rezervă. Astfel, o rezistență îngrijorătoare a fost detectată la peniciline (ampicilină/amoxiclav, piperacilină/tazobactam) și fluorchinolone (ciprofloxacina/levofloxacina/ofloxacina) – 62,4%. Rezistență semnificativă s-a înregistrat și la cefalosporine GIII-a (69,7%); GIV (64,1%). De asemenea, în 26,4% cazuri *K. pneumoniae*

ceea ce privește colistin, *K. pneumoniae* a prezentat rezistență în 23,5% din cazuri (figura 2).

Este alarmantă creșterea constantă a rezistenței la antimicrobiene, în special la tulpinile de *K. pneumoniae*, având în vedere capacitatea acestor microorganisme de a transmite foarte ușor genele de rezistență și de a se răspândi rapid în comunitate, dar mai ales în instituțiile de îngrijire medicală, în absența măsurilor adecvate de prevenire și control [10].

Mecanismul de rezistență la antimicrobiene a bacililor Gram-negativi, cel mai frecvent înregistrat, este inactivarea antimicrobienei beta-lactamice de către betalactamaze. Aceste enzime scindează nucleul beta-lactamic, conducând la inactivarea preparatului prin clivarea nucleului beta-lactamic. Ele pot fi inductibile, secretate doar în prezența beta-lactaminelor, sau constitutive, fiind produse permanent chiar și în absența substratului [10, 13].

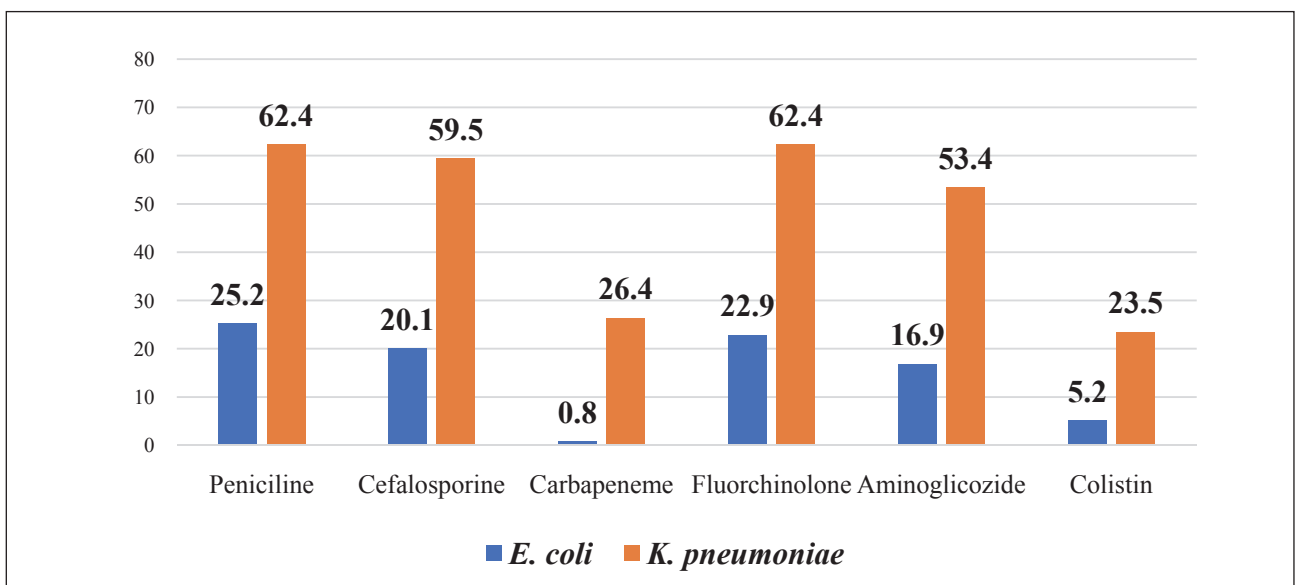


Figura 2. Rezistența la antimicrobiene a tulpinilor uropatogene de *E. coli* și *K. pneumoniae*

Tulpinile care au prezentat rezistență la beta-lactamine (peniciline, cefalosporine și carbapeneme) și au fost suspectate să producă betalactamaze cu spectru extins și carbapenemaze au fost supuse cercetării pentru determinarea mecanismelor de rezistență suspectate.

Din totalul tulpinilor incluse în studiu, au fost suspecte la producerea de ESBL – 37,4% tulpini de *E. coli* și 62,6% de tulpini de *K. pneumoniae* și ulterior confirmate prin testul discurilor combinate – 31,7% izolate de *E. coli* și 24,3% izolate de *K. pneumoniae*. Ponderele tulpinilor producătoare de ESBL a fost mai mare la *E. coli*, comparativ cu *K. pneumoniae*. Tulpinile de *K. pneumoniae* au fost suspecte într-un număr mult mai mare decât *E. coli*, dar rata confirmării acestui mecanism a fost mai puțin frecventă.

Betalactamazele din clasa C (cefalosporinaze de tip AmpC) au fost suspectate prin screeningul cu cefoxitină în 21,8% de cazuri și doar în 0,5% de cazuri au fost confirmate. Datele cercetărilor similare denotă că, aceste enzime sunt mai rar întâlnite la enterobacterii, ceea ce este în concordanță cu rezultatele obținute în studiul curent [14].

Un alt mecanism de rezistență identificat a fost producerea de carbapenemaze, astfel, 48,2% din tulpinile uropatogene au fost suspecte la prezența carbapenemazelor. După investigarea acestor tulpini prin testul Carba NP, s-a confirmat prezența în doar 22,2% de cazuri. Testul imunocromatografic a permis detectarea enzimelor OXA-48 în 26,9% din cazuri, NDM – 15,8% din cazuri și IMP – 10,8% din cazuri, dar confirmarea acestora s-a realizat prin metoda molecular genetică, evidențiind doar enzimele OXA-48 în proporție de 30,5% și NDM în proporție de 28,6%. Tipul IMP și VIM de carbapenemază nu a fost confirmat în nicio tulpină testată.

Într-o proporție foarte mică, dar semnificativă (1,42%, $p=0.04$), au fost identificate tulpini cu gene de rezistență care codifică producerea a două sau trei tipuri de enzime concomitent, incluzând combinațiile OXA-48 + NDM (1,4%), ESBL + NDM (0,5%) și ESBL + AmpC (0,4%).

Emergența rezistenței la carbapeneme a tulpinilor de *E. coli* și *K. pneumoniae* este îngrijorătoare pe motivul asocierii cu rezistența la multe antibiotice beta-lactame și non-beta-lactame, aceasta determinând limitarea tratamentelor eficiente. Asocierea mai multor tipuri de betalactamaze la același microorganism poate complica detectarea corectă a acestora.

Aceste rezultate sunt îngrijorătoare în ceea ce privește disponibilitatea opțiunilor terapeutice eficiente în ITU și reprezintă o preocupare majoră pentru medicii clinicieni. Creșterea rezistenței la antimicrobiene poate fi atribuită utilizării iraționale a acestor preparate în tratamentul diverselor maladii, fără a efectua teste de sensibilitate la antimicrobiene pentru tulpinile izolate [11].

Concluzii

Datele obținute în acest studiu arată că majoritatea tulpinilor uropatogene de *Escherichia coli* și de *Klebsiella pneumoniae* sunt rezistente la un număr mare de preparate antimicrobiene. Tulpinile de *K. pneumoniae* izolate din uroculturi au prezentat nivele de rezistență la antimicrobiene mai înalte decât *E. coli*, diferență mare observându-se la carbapeneme, unde *E. coli* a fost rezistentă în 0,8% din cazuri, iar *K. pneumoniae* – 26,4%. Producția de betalactamaze cu spectru extins a fost cel mai frecvent mecanism de rezistență întâlnit (67,4%), mai ales la tulpinile de *E. coli*. Producerea de carbapenemaze a fost atestată în special la tulpinile de *K. pneumoniae*, enzima depistată cel mai frecvent fiind OXA-48 (30,5%). Pentru a preveni creșterea rezistenței la antimicrobiene la ambele specii de bacterii, importante din punct de vedere clinic, trebuie evitată automedicația și diagnosticul incorect. Datele obținute vor fi utile pentru conștientizarea și selectarea utilizării empirice a antimicrobielenor în infecțiile tractului urinar.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare. Articolul a fost realizat în cadrul proiectului 20.8000.8007.09. „Studierea rezistenței bacililor gramnegativi la antimicrobiene în vederea fortificării sistemului național de supraveghere și control al bolilor transmisibile” din cadrul Programului de Stat.

Bibliografie

1. Bader M., Loeb M., Leto D., Brooks A. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents. *Postgrad Med.* 2020; 132(3):234-250. doi: 10.1080/00325481.2019.1680052.
2. Flores-Mireles A., Walker J., Caparon M., Hultgren S. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269.
3. Huang L., Huang C., Yan Y., Sun L., Li H. Urinary Tract Infection Etiological Profiles and Antibiotic Resistance Patterns Varied Among Different Age Categories: A Retrospective Study From a Tertiary General Hospital During a 12-Year Period. *Front Microbiol.* 2022 Jan 27;12:813145. doi: 10.3389/fmicb.2021.813145.
4. Pezeshki Najafabadi M., Dagoohian A., Rajaie S., Zarkesh-Esfahani S., Edalati M. Common microbial causes of significant bacteriuria and their antibiotic resistance pattern in the Isfahan Province of Iran. *J Chemother.* 2018 Oct-Dec;30(6-8):348-353. doi: 10.1080/1120009X.2018.1525120. PMID: 30663554.
5. Behzadi P., Urban E., Matuz M., Benko R., Gajdacs M. (2021). The Role of Gram-Negative Bacteria in Urinary Tract Infections: current Concepts and Therapeutic Options. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021; 1323, 35–69. doi: 10.1007/5584_2020_566.
6. Majumder M., Mahadi A., Ahmed T. et al. Antibiotic resistance pattern of microorganisms causing uri-

- nary tract infection: a 10-year comparative analysis in a tertiary care hospital of Bangladesh. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022; 11, 156. doi.org/10.1186/s13756-022-01197-6.
7. Mortazavi-Tabatabaei S., Ghaderkhani J., Nazari A., Sayehmiri K., Sayehmiri F., Pakzad I. Pattern of Antibacterial Resistance in Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2019; 9;10:169. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_419_17.
 8. Burduniuc O., Ceban E., Bălan G., Plăcintă, Gh., Vişnevsch, A., Sofronie O., Bivol M. Ghidul „Asigurarea calității în diagnosticul microbiologic al infecțiilor tractului urinar”. ÎS F.E.-P. „Tipografia Centrală”, Chișinău 2021, 64 p. ISBN 978-9975-3415-9-2.
 9. EUCAST. Guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.01 July 2017. https://aurosan.de/images/mediathek/servicematerial/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms.pdf
 10. Kanj S., Bassetti M., Kiratisin P., Rodrigues C., Villegas M., Yu Y., van Duin D. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 60(3):106633. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106633.
 11. Belete M., Saravanan M. A Systematic Review on Drug Resistant Urinary Tract Infection Among Pregnant Women in Developing Countries in Africa and Asia; 2005-2016. *Infect. Drug Resist*. 2020; 13, 1465–1477. doi: 10.2147/IDR.S250654
 12. Muhammad A., Khan S., Ali N., Rehman M., Ali I. Prevalence and antibiotic susceptibility pattern of uropathogens in outpatients at a tertiary care hospital. *New Microbes New Infect*. 2020; 36:100716.
 13. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol J Microbiol*. 2019;68(4):403-415. doi: 10.33073/pjm-2019-048.
 14. Albaramki J., Abdelghani T., Dalaeen A. et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. *Pediatr Int*. 2019; 61(11):1127-1132. doi: 10.1111/ped.13911.

Autor corespondent:

Maria Anton, doctorandă, cercetător științific, Agenția Națională pentru Sănătate Publică
tel.: 069617863
e-mail: maria.anton8024@gmail.com

