

ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI  
SECȚIA DE ȘTIINȚE MEDICALE

**BULETINUL**  
**ACADEMIEI DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI**  
**ȘTIINȚE MEDICALE**

*REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ*

Fondată în anul 2005  
Apare de 4 ori pe an

2(62)/2019

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-04-2005.  
Certificat de înregistrare nr. MD 003026.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 29.03.2012, nr. 70, **revista este inclusă în categoria B** a publicațiilor de profil pentru editarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniul medicinei.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Articolele publicate în Buletin reflectă punctele de vedere ale semnatarilor, care poartă răspundere pentru conținutul lor.

Revista este publicată cu sprijinul financiar al IMSP SCM „Sf. Arhangel Mihail”  
Dedicată aniversării a **190 ani** de la fondare.

**CHIȘINĂU 2019**

**REDACTOR-ŞEF**

**Gheorghe Țîbîrnă**, prof. univ., acad. AŞM, Republica Moldova

**REDACTORI-ŞEFI ADJUNCŢI**

**Ion Ababii**, prof. univ., acad. AŞM, Republica Moldova

**Stanislav Groppa**, prof. univ., acad. AŞM, Republica Moldova

**COLEGIUL DE REDACŢIE**

**Gheorghe Ghidirim**, prof. univ., acad. AŞM, Republica Moldova

**Teodor Furdui**, prof. univ., acad. AŞM, Republica Moldova

**Gheorghe Paladi**, prof. univ., acad. AŞM, Republica Moldova

**Eva Gudumac**, prof. univ., acad. AŞM, Republica Moldova

**Mihai Popovici**, prof. univ., acad. AŞM, Republica Moldova

**Vladimir Hotineanu**, prof. univ., m. c. AŞM, Republica Moldova

**Nicolae Opopol**, prof. univ., m. c. AŞM, Republica Moldova

**Eremia Zota**, prof. univ., m. c. AŞM, Republica Moldova

**Ion Corcimaru**, prof. univ., m. c. AŞM, Republica Moldova

**Viorel Prisacari**, prof. univ., m. c. AŞM, Republica Moldova

**Victor Ghicavii**, prof. univ., m. c. AŞM, Republica Moldova

**Alexandru Eremia**, prof. univ., Cluj-Napoca, România

**Aurel Grosu**, prof. univ., Republica Moldova

**Aurel Ivan**, prof. univ., Iaşi, România

**Bogdan Popa**, prof. univ., Bucureşti, România

**Camelia Diaconu**, prof. univ., Bucureşti, România

**Constantin Iavorschi**, prof. univ., Republica Moldova

**Constantin Spînu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ecaterina Amosova**, prof. univ., m.c. ANŞU, Kiev, Ucraina

**Elena Stoica-Mustafa**, prof. univ., Bucureşti, România

**Ghenadie Curocichin**, prof. univ., Republica Moldova

**Gheorghe Ciobanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Gheorghe Rojnovanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ian Toma**, prof. univ., Washington, SUA

**Ion Baharel**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Moldovanu**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Țîbîrnă**, prof. univ., Republica Moldova

**Ion Mereuță**, prof. univ., Republica Moldova

**Irinel Popescu**, prof. univ., Bucureşti, România

**Liviu Grib**, prof. univ., Republica Moldova

**Marianna Karamanou**, prof. univ., Creta, Grecia

**Mihai-Leonida Neamțu**, prof. univ., Sibiu, România

**Minodora Mazur**, prof. univ., Republica Moldova

**Ninel Revenco**, prof. univ., Republica Moldova

**Norina Consuela Fornă**, prof. univ., Iaşi, România

**Olga Cernetchi**, prof. univ., Republica Moldova

**Olga Tagadiuc**, prof. univ., Republica Moldova

**Plouin Pierre-Francois**, prof. univ., Franța

**Ricard Cervera**, prof. univ., Barcelona, Spania

**Robert Piet van Oort**, prof. univ., Groningen, Olanda

**Roger Levy**, prof. univ., Rio de Janeiro, Brazilia

**Valentina Stratan**, conf. cercet., Republica Moldova

**Victor Botnaru**, prof. univ., Republica Moldova

**Victor Vovc**, prof. univ., Republica Moldova

**Vladimir Poleacov**, prof. univ., m. c. AŞR, Moscova, Federația Rusă

**Leonid Chişlaru**, conf. univ., Republica Moldova

**Angela Cracea**, conf. univ., Republica Moldova

**SECRETAR RESPONSABIL AL NUMĂRULUI**

**Svetlana Chişlaru** – vice director medical, medic gastroenterolog, categoria superioară.

**COPERTĂ:** *Ion Timotiu*

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare, nr. 1 (bir. 330);  
MD 2001, Chişinău, Republica Moldova;  
Tel./Fax (+373 22) 27-07-57, 21-05-40  
e-mail: sectiamed@asm.md

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Цыбырнэ Георге**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА**

**Абабий Ион**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Станислав Гроппа**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Георге Гидирим**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Теодор Фурдуй**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Георге Палади**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Ева Гудумак**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Михай Попович**, проф., академик МАН, Республика Молдова

**Владимир Хотиняну**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Николае Опопол**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Еремия Зота**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Ион Корчимару**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Виорел Присакарь**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Виктор Гикавый**, проф., чл. корр. МАН, Республика Молдова

**Александр Еремия**, проф., Клуж-Напока, Румыния

**Аурел Гросу**, проф., Республика Молдова

**Аурел Иван**, проф., Ясы, Румыния

**Богдан Попа**, проф., Бухарест, Румыния

**Камелия Диакону**, проф., Бухарест, Румыния

**Константин Яворски**, проф., Республика Молдова

**Константин Спиноу**, проф., Республика Молдова

**Екатерина Амосова**, проф., чл. корр. УАН, Киев, Украина

**Елена Стойка-Мустафа**, проф., Бухарест, Румыния

**Генадие Курочкин**, проф., Республика Молдова

**Георге Чиобану**, проф., Республика Молдова

**Георге Рожновану**, проф., Республика Молдова

**Ян Тома**, проф., Вашингтон, США

**Ион Бахнарел**, проф., Республика Молдова

**Ион Молдовану**, проф., Республика Молдова

**Ион Цыбырнэ**, проф., Республика Молдова

**Ион Мереуц**, проф., Республика Молдова

**Иринел Попеску**, проф., Бухарест, Румыния

**Ливиу Гриб**, проф., Республика Молдова

**Марианна Караману**, проф., Крета, Греция

**Михай-Леонида Нямцу**, проф., Сибиу, Румыния

**Минодора Мазур**, проф., Республика Молдова

**Нинел Ревенко**, проф., Республика Молдова

**Норина Консуела Форна**, проф., Ясы, Румыния

**Олга Чернецки**, проф., Республика Молдова

**Олга Тагадюк**, проф., Республика Молдова

**Плуэн Пьер-Франсуа**, проф., Франция

**Ричард Червера**, проф., Барселона, Испания

**Роберт Пьет ван Оорт**, проф., Гронинген, Голландия

**Роже Левин**, проф., Рио де Жанейро, Бразилия

**Валентина Стратан**, конф., Республика Молдова

**Виктор Ботнару**, проф., Республика Молдова

**Виктор Вовк**, проф., Республика Молдова

**Владимир Поляков**, проф., чл. корр. РАН, Москва, Российская Федерация

**Леонид Кышлару**, конф., Республика Молдова

**Анжела Крача**, конф., Республика Молдова

**ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ НОМЕРА**

**Светлана Кишлару** – вице-директор, медик-гастроэнтеролог высшей категории.

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Gheorghe Țîbîrnă**, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

**DEBUTY EDITOR - IN-CHIEF**

**Ion Ababii**, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

**Stanislav Groppa**, MAsci academician, prof., Republic of Moldova

**EDITORIAL BOARD**

**Gheorghe Ghidirim**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Teodor Furdui**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Gheorghe Paladi**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Eva Gudumac**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Mihai Popovici**, prof., MAsci academician, Republic of Moldova

**Vladimir Hotineanu**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Nicolae Opopol**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Eremia Zota**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Ion Corcimaru**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Viorel Prisacari**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Victor Ghicavii**, prof., MAsci corr. membr., Republic of Moldova

**Alexandru Eremia**, prof., Cluj-Napoca, Romania

**Aurel Grosu**, prof., Republic of Moldova

**Aurel Ivan**, prof., Iasi, Romania

**Bogdan Popa**, prof., Bucuresti, Romania

**Camelia Diaconu**, prof., Bucuresti, Romania

**Constantin Iavorschi**, prof., Republic of Moldova

**Constantin Spînu**, prof., Republic of Moldova

**Ecaterina Amosova**, prof., UASci corr. membr., Kiev, Ucraina

**Elena Stoica-Mustafa**, prof., Bucuresti, Romania

**Ghenadie Curocichin**, prof., Republic of Moldova

**Gheorghe Ciobanu**, prof., Republic of Moldova

**Gheorghe Rojnovanu**, prof., Republic of Moldova

**Ian Toma**, prof., Washington, USA

**Ion Baharel**, prof., Republic of Moldova

**Ion Moldovanu**, prof., Republic of Moldova

**Ion Țîbîrnă**, prof., Republic of Moldova

**Ion Mereuta**, prof., Republic of Moldova

**Irinel Popescu**, prof., Bucuresti, Romania

**Liviu Grib**, prof., Republic of Moldova

**Marianna Karamanou**, prof., Creta, Greece

**Mihai-Leonida Neamțu**, prof., Sibiu, Romania

**Minodora Mazur**, prof., Republic of Moldova

**Ninel Revenco**, prof., Republic of Moldova

**Norina Consuela Fornă**, prof., Iasi, Romania

**Olga Cernetchi**, prof., Republic of Moldova

**Olga Tagadiuc**, prof., Republic of Moldova

**Plouin Pierre-Francois**, prof., Franch

**Ricard Cervera**, prof., Barcelona, Spania

**Robert Piet van Oort**, prof., Groningen, Olanda

**Roger Levy**, prof., Rio de Janeiro, Brazilia

**Valentina Stratan**, conf., Republic of Moldova

**Victor Botnaru**, prof., Republic of Moldova

**Victor Vovc**, prof., Republic of Moldova

**Vladimir Poleacov**, prof., RASci corr. membr., Moscova, Rusia

**Leonid Chişlaru**, conf., Republic of Moldova

**Angela Cracea**, conf., Republic of Moldova

**EXECUTIV EDITOR OF NUMBER**

**Svetlana Chişlaru** – Medical vice-director gastroenterologist, superior category.

## CUPRINS

## SUMMARY

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Ciobanu Mihai.</i> Cuvânt introductiv.	<i>Ciobanu Mihai.</i> Introductory word.	<i>Чобану Михай.</i> Вступительное слово.	11
---	--	---	----

## ARTICOLE ORIGINALE

<i>Feghiu Gheorghe, Marcu Alexandru, Meșcoi Elena, Țurcan Raisa, Codreanu Vitalie, Pavelescu Livia.</i> Tratatamentul chirurgical al prolapsului genital	<i>Feghiu Gheorghe, Marcu Alexandru, Mescoi Elena, Turcan Raisa, Codreanu Vitalie, Pavelescu Livia.</i> Surgical treatment of genital prolapse.	<i>Фегхиу Георге, Марку Александру, Мешкой Елена, Цуркан Раиса, Кодряну Виталий, Павелеску Ливия.</i> Хирургическое лечение генитального пролапса.	13
--	---	--	----

<i>Revencu S., Mustea V., Gaitur A., Eremita Gh., Balan S., Streltov L., Revencu D.</i> Rup-turile și perforațiile diastatice de cec consecutive ocuziei intestinale acute tumorale.	<i>Revencu S., Mustea V., Gaitur A., Eremita Gh., Balan S., Streltov L., Revencu D.</i> Diastatic ruptures and perforations of cecum consequences of bowel acute tumoral occlusion.	<i>Ревенку С., Мустеа В., Гайтур А., Еремита Г., Балан С., Стрелцов Л., Ревенку Д.</i> Диастатические разрывы и перфорации слепой кишки последствий острой опухолевой кишечной непроходимости.	16
--	---	--	----

<i>Strelțov L., Gaidău R., Revencu S., Sângereanu A., Mustea V., Băbălău I., Eșanu L.</i> Ligaturarea endoscopică în tratamentul și profilaxia hemoragiilor variceale la pacientul cirotic.	<i>Streltov L., Gaidau R., Revencu S., Sangereanu A., Mustea V., Babalau I., Esanu L.</i> Endoscopic ligation in the treatment and prophylaxis of the cirrhotic patient.	<i>Стрельцов Л., Гайдэу Р., Ревенку С., Сынжеренану А., Мустеа В., Бэбэлэу И., Ешану Л.</i> Эндоскопическая перевязка варикозных узлов в - лечение и профилактика кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом.	20
---	--	--	----

<i>Maria Feghiu, Ion Țibîrnă, Josan Elena, Rodica Bugai, Svetlana Chișlaru, Doina Munteanu.</i> Alergoze acute - factori cauzali și aspecte clinico-paraclinice.	<i>Maria Feghiu, Ion Tibirna, Josan Elena, Rodica Bugai, Svetlana Chislaru, Doina Munteanu.</i> Acute allergic reactions – causal factors and clinical-paraclinical characteristics.	<i>Мария Фегхиу, Ион Цыбырнэ, Жосан Елена, Родика Бугай, Светлана Кишлару, Дойна Мунтяну.</i> Острые аллергозы - этиологические факторы и клиничко-параклинические аспекты.	26
--	--	---	----

<i>Angela Guila, Natalia Zincenco, Rotaru-Lungu Corina, Serghei Ghinda, Chiroșca Valentina, Elena Privalov.</i> Indicii imunității la pacienții cu tuberculoză pulmonară sub influența tratamentului complex.	<i>Angela Guila, Natalia Zincenco, Rotaru-Lungu Corina, Serghei Ghinda, Chiroșca Valentina, Elena Privalov.</i> Immune indices in patients with pulmonary tuberculosis under the influence of complex therapy.	<i>Анжела Гуйла, Наталья Зинченко, Ротару-Лунгу Корина, Сергей Гинда, Кирошка Валентина, Елена Привалов.</i> Показатели иммунитета у больных туберкулезом легких под влиянием комплексного лечения.	30
---	--	---	----

- Guila Angela.** Caracteristica expresivității intoxicației endogene la bolnavii de tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroză.
- Guila Angela.** Characteristics of the severity of endogenous intoxication in patients with pulmonary tuberculosis in association with toxocarosis.
- Гуйла Анжела.** Характеристика выраженности эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких в сочетании с тохокарозом. 32
- Svetlana Chişlaru.** Observații terapeutice a gastropatiei portal hipertensive la pacienții cu ciroză hepatică virală C.
- Svetlana Chislaru.** Management of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis C.
- Светлана Кишлару.** Лечение портальной гипертензивной гастропатии у пациентов циррозом печени C. 36
- Rodica Bugai, Cristina Djamani, Ion Ţibîrnă, Maria Feghiu, Svetlana Chişlaru, Liudmila Panfil.** Dislipidemiile în asociere cu alți factori de risc în pancreatita cronică.
- Rodica Bugai, Cristina Djamani, Ion Tibirna, Maria Feghiu, Svetlana Chislaru, Liudmila Panfil.** Dislipidemias in association with other risk factors in chronic pancreatitis.
- Родика Бугай, Кристина Джаман, Ион Цыбырнэ, Мария Фегу, Светлана Кишлару, Людмила Панфил.** Дислипидемии в сочетании с другими факторы риска в хроническом панкреатите. 41
- Loreta Eşanu, Lilia Conareva, Postoronca Svetlana, Cazacu Veronica, Chişlaru Svetlana.** Eficacitatea Pentoxifilinei în tratamentul ficatului gras non-alcoolic.
- Loreta Esanu, Lilia Conareva, Postoronca Svetlana, Cazacu Veronica, Chislaru Svetlana.** Efficacy of Pentoxifylline in treatment of non-alcohol fatty liver.
- Лорета Ешану, Лилия Конарева, Посторонка Светлана, Казаку Вероника, Кишлару Светлана.** Эффективность Пентоксифилина в лечении неалкогольной жирной печени. 45
- Violetta Ucrainţeva.** Stresul psihologic și anxietatea în pancreatita cronică asociată cu comorbidități gastroduodenale.
- Violetta Ucrainteva.** Psychological stress and anxiety in chronic pancreatitis associated with gastroduodenal comorbidities.
- Виолетта Украинцева.** Психологический стресс и тревожность у пациентов с хроническим панкреатитом с сопутствующими гастродуоденальными заболеваниями. 48
- Rodica Bugai, Ion Ţibîrnă.** Tabagismul - factor de risc important în instalarea pancreatitei cronice.
- Rodica Bugai, Ion Tibirna.** Smoking – an important risk factor in development of chronic pancreatitis.
- Родика Бугай, Ион Цыбырнэ.** Курение - важный фактор риска для развития хронического панкреатита. 52
- Nebunelea Andrabura Rodica, Ludmila Condratchi.** Evoluția sindromului colestatic în hepatitele cornice de etiologie virală HBV și HCV.
- Nebunelea-Andrabura Rodica, Ludmila Condratchi.** Evolution of cholestatic syndrome in chronic hepatitis of viral etiology HBV and HCV.
- Небунелея-Андрабуря Родика, Людмила Кондрачки.** Эволюция холестатического синдрома при хроническом гепатите вирусной этиологии В и С. 56
- Feghiu Iuliana, Şandru Sergiu.** Modificările tonusului cardiac vegetativ în inducția anesteziei generale cu Thiopental și Fentanyl.
- Feghiu Iuliana, Sandru Sergiu.** Changes of vegetative cardiac tonus in induction of general anesthesia with Thiopental and Fentanyl.
- Фегу Юлиана, Сандру Серджиу.** Изменения вегетативного тонуса сердца при индукции общей анестезии Тиопенталом и Фентанилом. 59

- Alina Comerzan.* Particularitățile sindromului Burnout în activitatea asistenților medicali **64**
- Alina Comerzan.* The particularities of Burnout syndrome in medical assistance activity.
- Алина Комерзан.* Особенности синдрома эмоционального выгорания в деятельности среднего медицинского персонала

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

- Chișlaru Svetlana.* Funcțiile biologice ale factorului de necroză tumorală alfa. **69**
- Chislaru Svetlana.* Biological functions of tumor necrosis factor alpha.
- Кишлару Светлана.* Биологические функции фактора некроза опухоли альфа.
- Valeriu Istrati, Vasiliu Andreev, Ion Țibîrnă, Ghenadie Bezu.* Reabilitarea pacienților cu ciroză hepatică. **73**
- Valeriu Istrati, Vasiliu Andreev, Ion Tibirna, Ghenadie Bezu.* Rehabilitation of the patients with hepatic cirrhosis.
- Валерий Истрати, Василий Андреев, Ион Цыбырнэ, Геннадий Безу.* Реабилитация больных с циррозом печени.
- Valeriu Istrati, Vasiliu Andreev, Ion Țibîrnă, Ghenadie Bezu.* Reabilitarea pacienților cu enteropatie glutenică. **78**
- Valeriu Istrati, Vasiliu Andreev, Ion Tibirna, Ghenadie Bezu.* Rehabilitation of the patients with gluten enteropathy.
- Валерий Истрати, Василий Андреев, Ион Цыбырнэ, Геннадий Безу.* Реабилитация больных с глютеневой энтеропатией.

## CAZURI CLINICE

- Maria Feghiu, Ludmila Panfil, Ion Garștea, Olesea Culin, Liubovi Pisov, Elizaveta Gorobeț, Ludmila Margine, Ion Țibîrnă, Svetlana Chișlaru.* Particularități clinico-evolutive ale sindromului Goodpasture. **81**
- Maria Feghiu, Ludmila Panfil, Ion Garstea, Olesea Culin, Liubovi Pisov, Elizaveta Gorobet, Ludmila Margine, Ion Tibirna, Svetlana Chislaru.* Clinical-evolutionary features of Goodpasture syndrome.
- Мария Фегу, Людмила Панфил, Ион Гарштеа, Олеся Кулин, Любовь Писов, Елизавета Горобец, Людмила Маржине, Ион Цыбырнэ, Светлана Кишлару.* Клинико-эволюционные особенности синдрома Гудпасчера.
- Svetlana Postoronca, Loreta Eșanu, Lilia Conareva, Veronica Cazacu.* Afecțiunile hepatice induse medicamentos. **85**
- Svetlana Postoronca, Loreta Esanu, Lilia Conareva, Veronica Cazacu.* Hepatic diseases drug induced.
- Светлана Посторонка, Лорета Ешану, Лилия Конарева, Вероника Казаку.* Гепатические заболевания индуцированными лекарствами.
- Svetlana Chișlaru, Ion Țibîrnă, Rodica Bugai, Doina Munteanu, Elena Platon, Elena Josan.* Particularități în terapia biologică cu Infliximab la pacienții cu rectocolită ulcerohemoragică. **88**
- Svetlana Chislaru, Ion Tibirna, Rodica Bugai, Doina Munteanu, Elena Platon, Elena Josan.* Particularities in Infliximab biological therapy in patients with ulcerative colitis.
- Светлана Кишлару, Ион Цыбырнэ, Родика Бугай, Дойна Мунтяну, Елена Платон, Елена Жосан.* Особенности биологической терапии Инфликсимабом у больных с неспецифическим язвенным колитом.

- Nogai Cornel, Lungu Stela, Batin Tatiana.** Dificultăți de diagnostic diferențial între mieloza funiculară cu evoluție atipică și mielita idiopatică. **93**
- Nogai Cornel, Lungu Stela, Batin Tatiana.** The difficulties of differential diagnostic between funicular myelosis with atypical development and idiopathic myelitis.
- Ногай Корнел, Лунгу Стела, Батин Тамьяна.** Трудности дифференциальной диагностики между фуникулярным миелозом с атипичной эволюцией и идиопатическим миелитом.

## ARTICOLE ORIGINALE

- Pîrvu Victor, Adrian Hotineanu, Natalia Taran, Grigore Ivancov, Toacă Inesa, Diana Buga, Angela Peltec.** Prezentarea generală a indicațiilor și contraindicațiilor pentru transplantul hepatic. **96**
- Pirvu Victor, Adrian Hotineanu, Natalia Taran, Grigore Ivancov, Toaca Inesa, Diana Buga, Angela Peltec.** Overview of the indications and contraindications for liver transplantation.
- Пырву Виктор, Адриан Хотиняну, Наталья Таран, Григоре Иванцов, Тоака Инеса, Диана Буга, Анжела Пелтек.** Показания и противопоказания к трансплантации печени.
- Diana Buga.** Rolul anticorpilor donor specifici în transplantul hepatic: lecții învățate și noi perspective. **100**
- Diana Buga.** The role of donor specific antibodies in liver transplantation: Lessons learned and new perspectives.
- Диана Буга.** Роль антилейкоцитарных донор-специфических антител при трансплантации печени: изученные уроки и новые перспективы.
- D. Sasu, S. Gavriiliuc, V. Istrati.** Cardiomiopatia diabetică și insuficiența cardiacă diastolică. **104**
- D. Sasu, S. Gavriiliuc, V. Istrati.** Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure.
- Д. Сасу, С. Гаврилюк, В. Истрати.** Диабетическая кардиомиопатия и диастолическая сердечная недостаточность.
- Victoria Sîrcu, Srebneac Diana, Zatic Elena, Corlăteanu Alexandru.** Evaluarea performanței chestionarelor Epworth și STOP-Bang în prognosticarea SASO. **111**
- Victoria Sircu, Srebneac Diana, Zatic Elena, Corlateanu Alexandru.** Evaluation of the performance of questionnaires EPWORTH and STOP-BANG in prognosis SASO.
- Виктория Сырку, Сребнеак Диана, Затик Елена, Корлэтяну Александру.** Оценка эффективности вопросов EPWORTH и STOP-BANG в прогностике SASO.
- Svetlana Gavriiliuc, Oxana Sârbu, Diana Sasu, Majd Omary, Awawdi Rajeh, Valeriu Istrati.** Răspândirea dislipidemieii și a obezității în rândul femeilor tinere din Republica Moldova. **114**
- Svetlana Gavriiliuc, Oxana Sarbu, Diana Sasu, Majd Omary, Awawdi Rajeh, Valeriu Istrati.** The rate of obesity and dyslipidemia among young moldovan women.
- Светлана Гаврилюк, Оксана Сырбу, Диана Сасу, Маджд Омар, Ававди Ражих, Валериу Истрати.** Распространенность ожирения и дислипидемии среди молодых женщин Республики Молдовы.
- Gheorghe Popa, Vladimir Iacob, Ababii Tudor, Luminița Vescu.** Infecția protezelor în hernioplastiile abdominal. **117**
- Gheorghe Popa, Vladimir Iacob, Ababii Tudor, Luminita Vescu.** Prosthesis infection in abdominal hernioplasty.
- Георгий Попа, Владимир Якуб, Абабии Тудор, Луминица Веску.** Инфекция протезов при брюшной герниопластике.

- Iurciuc Vladislav, Toacă Inesa, Buga Diana, Taran Natalia, Ivancov Grigorie, Pîrvu Victor, Peltec Angela.** Analiza diferitor scoruri pentru estimarea supraviețuirii post-transplant.
- Iurciuc Vladislav, Toaca Inesa, Buga Diana, Taran Natalia, Ivancov Grigorie, Pîrvu Victor, Peltec Angela.** Analysis of different scores for post-transplant survival estimation.
- Юрчук Владислав, Тоака Инеса, Буга Диана, Таран Наталья, Иванцов Григорий, Пырву Виктор, Пелтек Анжела.** Анализ различных систем оценок для расчета выживания после трансплантации. 122
- Ana Veselovskaia, Anatolie Vișnevschi.** Keratin-18 și Micro-ARN – biomarkerii leziunilor hepatice de origine medicamentoasă.
- Ana Veselovskaia, Anatolie Vișnevschi.** Keratin-18 and micro-RNA - biomarkers of drug-induced liver injury.
- Ана Веселовская, Анатолий Вишневский.** Кератин-18 и микро-РНК - маркеры лекарственного повреждения печени. 125
- Natalia Loghin-Oprea, Snejana Vetrila, Lucia Mazur-Nicorici, Virginia Salaru, Victoria Sadovici-Bobeica, Minodora Mazur.** Impactul socio-economic în miopatiile inflamatorii idiopatice.
- Natalia Loghin-Oprea, Snejana Vetrila, Lucia Mazur-Nicorici, Virginia Salaru, Victoria Sadovici-Bobeica, Minodora Mazur.** Socio-economic impact in idiopathic inflammatory myopathies.
- Наталья Логин-Опря, Снежана Ветрилэ, Лучия Мазур-Никорич, Виржиния Шалару, Виктория Садович-Бобейка, Минодора Мазур.** Социально-экономическое воздействие при идиопатических воспалительных миопатии. 129
- Spinei Veronica, Eugen Taciuc, Berliba Elina, Adela Țurcanu, Natalia Taran, Grigore Ivancov, Adrian Hotineanu, Diana Buga, Pîrvu Victor, Angela Peltec.** Scorurile prognostice a riscului de mortalitate la pacienții din lista de așteptare pentru transplantul hepatic.
- Spinei Veronica, Eugen Taciuc, Berliba Elina, Adela Turcanu, Natalia Taran, Grigore Ivancov, Adrian Hotineanu, Diana Buga, Pîrvu Victor, Angela Peltec.** Prognostic scores of mortality risk for patients included in the waiting list for liver transplantation.
- Спией Вероника, Евгений Ткачук, Берлиба Елина, Адела Цуркану, Наталья Таран, Григоре Иванков, Адриан Хотиняну, Диана Буга, Пырву Виктор, Анжела Пелтек.** Прогностические показатели риска смертности для пациентов включенных в лист ожидания для трансплантации печени. 135
- Oxana Munteanu.** Terapii antibiotice actualizate și riscul dezvoltării rezistenței la antibiotice la pacienții adulți cu bronșiectazii non-fibrochistice.
- Oxana Munteanu.** Updated antibiotic therapies and the risk of developing antibiotic resistance in adult patients with non-CF bronchiectasis.
- Оксана Мунтяну.** Антибактериальная терапия и риск развития резистентности к антибиотикам у взрослых пациентов с бронхоэктазами. 141
- Valeria Muntean, Adela Țurcanu.** Eficacitatea tratamentului interferon-free în hepatita cronică virală C.
- Valeria Muntean, Adela Turcanu.** Efficacy of Interferon-free treatment for patients with chronic hepatitis C virus.
- Валерия Мунтян, Адела Цуркану.** Эффективность лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом C без интерферона. 147

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

- Peltec Angela.*** Intervenții nutriționale, exerciții fizice în boala ficatului gras nonalcoolic. ***Peltec Angela.*** Dietary recommendations, physical activity in non-alcoholic fatty liver disease. ***Пелтек Анжела.*** Пищевые рекомендации, физические активности при неалкогольной жировой болезни печени. 151
- Peltec Angela.*** Tratatamentul medicamentos în boala ficatului gras non-alcoolic: cine are nevoie de tratament, cum tratăm și cine tratează? ***Peltec Angela.*** Nonalcoholic fatty liver disease: who need treatment, how treat and who treat? ***Пелтек Анжела.*** Неалкогольная жировая болезнь печени: кто нуждается в лечении, как лечить и кто лечит? 157
- Boşcov Esenia, Olaru Natalia, Elena Samohvalov, Marcel Abraş.*** Managementul pacienților cu patologia trunchiului comun al arterei coronare stângi. ***Boscov Esenia, Olaru Natalia, Elena Samohvalov, Marcel Abras.*** Management of patients with left main coronary artery disease. ***Босков Есения, Олару Наталья, Елена Самохвалов, Марчел Абраш.*** Особенности подхода к пациентам с патологией ствола левой коронарной артерии. 165
- Toacă Inesa, Berliba Elina, Peltec Angela, Turcanu Adela, Taran Natalia, Ivancov Grigorie, Buga Diana, Pîrvu Victor.*** Complicațiile precoce și tardive în transplantul hepatic. ***Toaca Inesa, Berliba Elina, Peltec Angela, Turcanu Adela, Taran Natalia, Ivancov Grigorie, Buga Diana, Pîrvu Victor.*** Early and late complications in liver transplantation. ***Тоака Инеса, Берлиба Елина, Пелтек Анжела, Туркану Адела, Таран Наталья, Иванков Григорий, Буга Диана, Пырву Виктор.*** Ранние и поздние осложнения при пересадке печени. 168
- Natalia Olaru, Esenia Boşcov, Elena Samohvalov, Alexandra Grejdieru.*** Semnificația obezității în dezvoltarea cardiopatiei ischemice. ***Natalia Olaru, Esenia Boscov, Elena Samohvalov, Alexandra Grejdieru.*** The significance of obesity in the development of ischemic cardiopathy. ***Наталья Олару, Есения Босков, Елена Самохвалова, Александра Греждиеру.*** Значение ожирения в развитии ишемической кардиопатии. 174
- Namolovan Polina, Eugen Tcaciuc, Berliba Elina, Turcanu Svetlana, Ludmila Tofan-Scutaru, Adela Turcanu, Andrei Munteanu, Diana Buga, Angela Peltec.*** Boala ficatului gras non-alcoolic. Metode non-invazive de diagnostic. ***Namolovan Polina, Eugen Tcaciuc, Berliba Elina, Turcanu Svetlana, Ludmila Tofan-Scutaru, Adela Turcanu, Andrei Munteanu, Diana Buga, Angela Peltec.*** Non-alcoholic fatty liver disease. Non-invasive methods of diagnosis. ***Намолован Полина, Евгений Ткачук, Берлиба Елина, Туркану Светлана, Лудмила Тофан-Скутару, Адела Туркану, Андрей Мунтяну, Диана Буга, Анжела Пелтек.*** Неалкогольная жировая болезнь печени. Неинвазивные методы диагностики. 177



- A. Scorpan, V. Istrati, Nicoleta Pînzari, Alina Scurtu, Oaxana Sărbu, Gh. Calin, Liliana Bînzari.** Rolul celulelor cajal în activitatea motorie a canalului digestive. **184**
- A. Scorpan, V. Istrati, Nicoleta Pinzari, Alina Scurtu, Oaxana Sarbu, Gh. Calin, Liliana Binzari.** The role of cajal cells in motor activity of digestive channel.
- A. Скорпан, В. Истрати, Ни́колета Пынзарь, Алина Скурту, Оксана Сырбу, Г. Калин, Лилиана Бынзарь.** Роль кажал клеток в моторике пищеварительного тракта.

## VARIA

- Țibîrnă Gheorghe.** Aspecte istorice a fondării Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova **193**
- Tibirna Gheorghe.** Historical aspects of the founding of the Academy of Medical Sciences of the Republic of Moldova.
- Цыбырнэ Георге.** Исторические аспекты основания Академии медицинских наук Республики Молдова
- Gîrbu Liliana, Chișlaru Svetlana, Lilian Gangalic, Gîrbu Olga.** Analiza calității serviciilor prestate de către IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” utilizând metoda chestionarului. **203**
- Girbu Liliana, Chislaru Svetlana, Lilian Gangalic, Girbu Olga.** Analysis of the quality of services provided by PHI MCH "Sf. Archanghel Mihail" using the questionnaire method.
- Гырбу Лилиана, Кишлару Светлана, Лилиан Гангалык, Гырбу Ольга.** Анализ качества услуг, предоставляемых ГУЗ КМБ "Сф. Архангель Михаил" используя метод кестиионара.
- Veronica Cazacu, Violeta Ucraințev, Loreta Eșanu, Svetlana Postoronca, Lilia Conarev.** Unele realizări ale implementării asigurării obligatorii de sănătate în cadrul reformei sistemului medico-sanitar din Republica Moldova. **207**
- Veronica Cazacu, Violeta Ucraintev, Loreta Esanu, Svetlana Postoronca, Lilia Conarev.** Some achievements of the implementation of mandatory health insurance under the reform of the medicine-sanitary system in the Republic of Moldova.
- Вероника Казаку, Виолетта Украинцев, Лорета Ешану, Светлана Посторонка, Лилия Конарев.** Некоторые достижения реализации обязательного страхования здоровья в реформе медико-санитарной системы в Республике Молдова.
- Adela Țurcanu.** Fibroza hepatică și conceptul de prezentare tardivă a pacientului cu hepatita cronică virală ischemice. **212**
- Adela Turcanu.** Hepatic fibrosis and the concept of late patient presentation with chronic viral hepatitis.
- Адела Цуркану.** Фиброз печени и концепция позднего проявления у пациента с хроническим вирусным гепатитом.
- Adela Țurcanu.** Peisajul hepatitei cronice virale Delta în Republica Moldova. **220**
- Adela Turcanu.** The landscape of chronic viral Delta hepatitis in the Republic of Moldova.
- Адела Цуркану.** Ландшафт хронического вирусного дельта-гепатита в Республике Молдова.
- Aliona Nicorici.** Rolul sistemului imun și a imunoterapiei în limfoamele Non – Hodgkin. **226**
- Aliona Nicorici.** Rol of immune system and of immunotherapy in Non-Hodgkin lymphoma.
- Алиона Никорич.** Роль иммунной системы и иммунотерапии при лимфомах Нон-Ходжкин.

*Diana Calaraş.* Pneumonita de hipersensibilitate – între dovezi și incertitudini. *Diana Calaras.* Hypersensitivity pneumonitis - between evidence and uncertainties. *Диана Калараш.* Эгзогенный аллергический пневмонит – проблемы диагностики и лечения. 231

## ANIVERSĂRI

*Academicianul Gheorghe GHIDIRIM – creator de școală* *Academician Gheorghe GHIDIRIM – school creator* *Академик Георг ГИДИРИМ – создатель школы* 240

*Academicianul Gheorghe PALADI la 90 de ani* *Academician Gheorghe PALADI at the age of 90.* *Академик Георг ПАЛАДИ – 90 лет* 243

## INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ SPITALUL CLINIC MUNICIPAL „SFÂNTUL ARHANGHEL MIHAIL” – DE LA ÎNCEPUTURI ȘI PÂNĂ ASTĂZI



Viața e compusă din crâmpie de amintiri care îți oferă prilejul unor bucurii lăuntrice, legate de istoria ta, de trecutul tău și de profesia care te-a consacrat. Realizezi atunci că în viață sunt bucurii întâmplătoare, dar și bucurii îndelung pregătite, care sunt cu atât mai valoroase cu cât adună în ele mai multe etape, trăiri, mai ales când îți dai seama că și tu ai participat la crearea acestor momente. Precum avem datoria morală să știm cine ne-au fost strămoșii, la fel trebuie să cunoaștem trecutul instituției în care ne petrecem o mare parte din viață, pentru unii dintre noi ea fiind și cea de-a doua casă.

Din noianul de amintiri se desprind file arhaice, care au țesut în pânza istoriei soarta unei unități spitalicești. În încercarea de a descoperi istoria Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, a fost constatat, că potrivit datelor istorice păstrate în Arhiva Națională a Republicii Moldova, conform analelor bisericești și a informațiilor relevante, studiate din cadrul Bibliotecii Naționale a Republicii Moldova etc., acum 190 de ani în urmă a fost înființat actualul Spital Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, pe lângă biserica „Sfinții Arhangheli” – „Soborul Vechi”. Anume atunci s-a dat startul dezvoltării sistemului de sănătate al actualei instituții medicale din municipiul Chișinău, au fost puse bazele unui spital, capabil actualmente să facă față exigențelor timpului.

În anul 2019 consemnăm aniversarea 190-a de la „înfririparea” Spitalului Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, iar acest popas aniversar ne permite o incursiune în evoluția și consolidarea medicinei în ansamblu din Republica Moldova și evidențierea ascensiunii de la un trecut fragmentat, cu perspective incerte - la performanță și impact în cadrul sistemului de sănătate.

Biografia spitalului este conjugată cu istoria sistemului de sănătate din țara noastră și este marcată de evenimente impresionante, de fapte și personalități remarcabile, care, în fine, au contribuit la edificarea a ceea ce reprezintă astăzi IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”. Spitalul s-a remarcat în ultimele două decenii, perioade în care a reușit să atingă un ritm accelerat de creștere a indicatorilor de bază și să obțină rezultate impresionante, grație gestionării unui management eficient. Întreaga activitate medicală, implementată în beneficiul pacienților, printr-un act medical calitativ, a condus la creșterea eficacității instituției, extinderii asistenței medicale acordate pacienților, majorării ponderii în domeniul sănătății publice.

Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” este o unitate medicală, cu personalitate juridică, încadrată în sistemul de asigurări obligatorii de asistență medicală. IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail” deservește populația atât din diferite sectoare ale municipiului Chișinău, cât și din republică. Capacitatea spitalului este de 330 de paturi, plus 15 paturi destinate Reanimării și Terapiei Intensive. Actualmente, instituția medicală acordă asistență pacienților în secțiile clinice cu următorul profil de paturi: Chirurgie generală și septică, Ginecologie, Terapie, Cardiologie, Pneumologie, Gastroenterologie, Neurologie, Recuperare. Anual, instituția acordă asistență către circa 14000 de pacienți. Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail” este bază clinică pentru Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Părți componente și integrale ale instituției medicale sunt Centrul de Reabilitare, amplasat pe teritoriul spitalului și Centrul de Instruire și Agrement „Sf. Arhanghel Mihail”, situat în orașelul Vadul lui Vodă. Menționăm faptul că pe teritoriul instituției medicale se reconstruiește Biserica „Sf. Arhanghel Mihail”, conform elementelor de stil arhitectonic ale „Soborului Vechi”.

În contextul avansării medicinei, calitatea serviciilor de sănătate prezintă o prioritate primordială în acordarea asistenței medicale pacienților spitalizați, astfel ca populația să se obișnuiască să perceapă calitatea lor ca un obiectiv permanent și predominant. Pe parcursul ultimilor ani, populația a început să perceapă noțiunea de calitate ca un obiectiv ce trebuie să predomină într-o instituție medicală.

Performanța serviciilor medicale prestate populației este un indicator al procesului de management – de la organizare, până la finanțare, evaluare etc. Așadar, performanța nu numai că este afectată de procesul de management, dar este o parte intrinsecă a lui, evaluarea ei bazându-se pe un set foarte larg de indicatori – de la

cei legați de resurse disponibile serviciilor de sănătate, clar și ușor de măsurat, până la cei legați de rezultate, mai dificil de determinat.

Îmbinarea permanentă și echilibrată a managementului medical cu cel economic a contribuit la realizarea mecanismului de reducere a cheltuielilor neproductive și micșorarea duratei de tratament a pacienților, ce ulterior a creat condiții favorabile pentru a avea posibilitatea de a achiziționa unele dispozitive medicale performante.

Odată cu avansarea realizărilor tehnologice și a managementului medical, spitalul, ca element cheie a sistemului de sănătate, suportă modificări în structura sa organizatorică. Răspândirea practicii de asistență medicală controlată și însoțită de reducerea numărului de zile/pat condiționează necesitatea reorganizării asistenței spitalicești cu dezvoltarea serviciilor de ambulatoriu de diagnostic și tratament, precum și a asistenței la domiciliu. Noile cerințe impun o intoleranță totală față de utilizarea necorespunzătoare a resurselor, dublarea serviciilor și funcționarea ineficientă a echipamentului etc.

Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail” își îndeplinește misiunea și activează având la bază cea mai prețioasă resursă – factorul uman, care constituie elementul creator, activ și coordonator al activității, influențând decisiv eficacitatea utilizării resurselor materiale, financiare și informaționale.

Realizările obținute pe parcursul anilor nu ar fi fost posibile fără un colectiv medical de înaltă calificare. Iar una dintre preocupările de bază a instituției o constituie pregătirea și promovarea cadrelor medicale. Specialiștii din cadrul instituției noastre își perfecționează continuu nivelul cunoștințelor, participând activ la întrunirile științifico-practice, congrese, conferințe, simpozioane, forumuri naționale și internaționale de specialitate în țările dintre Est și Vest – SUA, Italia, Ungaria, Spania, Marea Britanie, România, Rusia, Ucraina etc. În premieră, grație parteneriatului dintre Spitalului Municipal de Urgență Moinești, România, a relațiilor de colaborare stabilite cu Ungaria și Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, are loc un schimb de experiență profesională combinată cu implementarea practicilor medicale moderne în cadrul instituției noastre. Perfecționarea și reciclarea cadrelor medicale contribuie plener la realizarea obiectivelor organizaționale, la prestarea unui act medical de calitate, într-un mediu sigur și confortabil, astfel încât pacienții să beneficieze de cele mai bune îngrijiri și tratamente.

Profesionalismul, buna organizare a activității cotidiene, punctualitatea, sensibilitatea față de pacient, ținuta intelectuală responsabilă, sunt trăsăturile ce caracterizează personalul medical al Instituției Medico-Sanitare Publice Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”, care se bucură de un randament diagnostic-medical în creștere și de o poziție mai prestigioasă în societatea medicală.

Ajunși la popasul aniversar al celor 190 de ani de îngrijiri și tratament, acest eveniment semnifică o trajectorie impresionantă pentru o instituție medicală publică, care a înfruntat cu dârzenie barierele timpului și a reușit să se impună pe plan național prin managementul eficient, profesionalismul personalului medical și prin calitatea serviciilor oferite. Fără această echipă, actul medical nu ar putea fi îndeplinit, iar sistemul medical nu ar fi fost funcțional.

Știm că timpul petrecut într-un spital nu e pe placul cuiva, însă, uneori, viața fără spitale e imposibilă. Alteori, viața însăși e „un spital în care fiecare bolnav e stăpânit de râvna de a-și schimba patul. Unul vrea să se canonească în fața sobei, altul crede că s-ar vindeca alături de fereastră”. (Charles Baudelaire). Prețuți comoara cea mai de preț pe care un om o poate deține – sănătatea.

Cu ocazia celebrării acestui eveniment, suntem onorați de publicarea articolelor științifice ale specialiștilor din cadrul instituției noastre în Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei”. Această publicație elitistă, prin apariția editorială consacrată în exclusivitate unui spital, reprezintă o garanție instituționalizată a calității medicale, științifice, o adevărată încununare a succeselor, o dovadă a maturității instituției noastre.

*Cu deosebită considerațiune,  
Mihai CIOBANU,  
Director al IMSP SCM  
„Sfântul Arhanghel Mihail”,  
Conf. univ., doctor în științe medicale*

## ARTICOLE ORIGINALE

## TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PROLAPSULUI GENITAL

**Gheorghe FEGHIU** – dr. șt. med, medic obstriician ginecolog,  
**Alexandru MARCU** - medic obstriician ginecolog, **Elena MEȘCOI** - medic obstriician ginecolog,  
**Raisa ȚURCAN** - medic obstriician ginecolog, **Vitalie CODREANU** - medic obstriician ginecolog,  
**Livia PAVELESCU** - medic obstriician ginecolog .

Secția ginecologie a Instituției Medico-Sanitare Publice  
Spitalul Clinic Municipal “Sfântul Arhanghel Mihail”

**Rezumat.** Din anul 2004 până în anul 2018, în secția ginecologică a Spitalului Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail” au fost spitalizați și operați 1195 de pacienți cu prolaps genital. Metode de operații de tratare vaginale: colporafia anterioară cu colpeperineomiorafie - 460, operația Manchester - 500, extirparea vaginală a uterului - 155, colporafia medie după Neugebauer Lefort – 42, pexia transvaginală a cupolei vaginului la anoneuroza mușchiului drept abdominal - 38%.

Eficacitatea tratamentului chirurgical după 3 ani la 873 pacienți (73%):

1. Colporafia anterioară cu colpeperineomiorafie - 92%
2. Operația Manchester - 88%
3. Extirparea vaginală a uterului - 89%
4. Colporafia medie și lexia transvaginală a cupolei vaginale fără recidive de prolaps.

**Cuvinte-cheie:** prolaps genital, procedeu chirurgical, incontinență urinară.

#### Summary. Surgical treatment of genital prolapse

The study has been done on a sample of 1195 patients aged from 26 to 85 years, hospitalized and operated in the gynaecology department of the Public Medical-Sanitary Institution Clinic Municipal Hospital „Saint Archangel Michael” from 2004 to 2018 with diagnosis : “Genital prolapse”. Treatment methos was vaginal intervention. Anterior colporrhaply with colpoperineorrhaphy - 460, Manchester operation – 500, total vaginal hysterectomy– 155, median colporrhaply by the Neugabauer Lefort method – 42, transvaginal suspension of vaginal done to the aponeurosis of right abdominals – 38. At 3 years after intervention there have been examined 873 patients (73%) the evaluation of post-operation results has shown:

- 1) Anterior colporrhaply with colpoperineorrhaphy had efficiency in 92%;
- 2) Manchester operation had efficiency in 88%;
- 3) Total vaginal hysterectomy with anterior colporrhaply and colpoperineorrhaphy (n = 155) reponnds in 17 cases, reintervention in 9 patients with intervention efficiency in 89%;
- 4) Median colporrhaply after Neugabauer-Lefort (n=42) transvaginal suspension of vaginal dome to right abdominal aponevrose (n = 38) with out relapse of surgical treatment of genital prolapse by application of vaginal procedures has shown high efficiency.

**Key-words:** genital prolapse, surgical procedure, urinary incontinence.

#### Резюме. Хирургическое лечение генитального пролапса.

В гинекологическом отделении Муниципальной Клинической Больницы „Святой Архангел Михаил” с 2004 по 2018 годам были госпитализированы и оперированы 1195 больных с генитальным пролапсом. Методы лечения влагалищные операции : передняя кольпеноррафия с кольпеперинеомиоррафией – 460 , Манчестерская операция – 500, влагалищная экстерпация матки – 155, средняя колопоррафия по Neugebauer Lefort – 42, трансвагинальная пексия купола влагалища к аноневрозу прямых мышц живота с применением пролеповой ленты – 38%. Эффективность оперативного лечения через 3 года у 873 (73%) больных:

1. Передняя кольпорафия с кольпеперинеомиоррафией - 92%
2. Манчестерская операция - 88%
3. Влагалищная экстерпация матки – 89%
4. Средняя кольпорафия и трансвагинальная лексия купола влагалища без рецидивов пролапса.

**Ключевые слова:** пролапс половых органов, хирургическое вмешательство, недержание мочи.

#### Introducere

Prolapsul genital este o condiție anatomică în care organele normal susținute de planșeul pelvic, vezica, uterul și recul, herniază sau protud în vagin

în diverse grade. Prolapsul genital este o afecțiune permanent discutată de mulți cercetători la diverse congrese și conferințe. Cu toate progresele făcute de studiul fundamental asupra structurii anatomice

implicate în conținutul organelor pulvice și a mecanismelor de asigurare a continenței urinare la femei, etiologia prolapsului genital și a incontinenței urinare (IUE) până în prezent au rămas incomplet elucidate [1; 3; 4; 6] Traumatismul obstetrical al diafragmei pelviene este factorul determinant în evoluția prolapsului genital și a incontinenței urinare de efort (IUE) [3; 5; 6; 7; 9] Insuficiența congenitală a elementelor de susținere și fixarea uterului, deficiențele hormonale, vârsta, bolile cronice, intervențiile chirurgicale, căderea elasticității țesutului conjunctiv și elastic sunt factori de risc în etiopatogenia prolapsului genital o dovadă a celor menționate fiind cazuistica prolapsului genital la femeile nulipare [3; 5; 9].

Această patologie este depistată la fiecare a 5-7 pacientă care se adresează medicului ginecolog constituind 47% la femeile tinere [4; 8]. Tratamentul prolapsului genital în majoritatea cazurilor este cel chirurgical, selectarea metodei de tratament se face în dependență de vârsta pacientei, gradul de severitate, dorința de a-și menține fertilitatea și viața sexuală. Până în prezent au fost inventate peste 500 de procedee de corecție chirurgicală a prolapsului genital.

Prolapsul genital și incontinența urinară este o asociere frecvent întâlnită [3; 6; 7]. Tratamentul chirurgical al incontinenței urinare la pacientele cu prolaps genital trebuie efectuat concomitent cu intervențiile de corecție chirurgicală a prolapsului. Selectarea procedurii chirurgicale a incontinenței urinare la pacientele cu prolaps este determinată de tipul de incontinență [6; 7; 9] Conform teoriei integrative apariția IUE este determinată de modificările patogene care apar din diverse cauze, în elasticitatea și dispoziția spațială a vaginului, astfel încât apare ca un corolar al modificărilor de statică pelvică și nu o entitate de sine stătătoare [4].

### Obiective:

1. Studiul cazurilor de prolaps genital prin aplicarea de procedee vaginale (colporafia anterioară și colpoperineomiorfia, operația de la Manchester, histerectomia vaginală totală cu colporafie anterioară și colpoperineomiorfie, colporafia mediană Neugebauer Lefort, suspensia transvaginală a bontului vaginal la aponevroza dreptilor abdominali).

2. Eficiență în timp a procedurilor aplicate.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat pe un eșantion de 1195 paciente cu vârsta între 26 și 85 ani, spitalizate și operate în secția ginecologie a Instituției Medico Sanitare Publice Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” între anii 2004 și 2018 cu diagnosticul: prolaps genital. Mediul de proveniență: urban 910 (76%) și rural 285 (24%). Din punctul de

vedere al parității 249 (21%) au fost primipare și 946 (79%) au avut 2 și mai multe nașteri în antecedente, 242(20%) paciente de vârstă fertilă și 953 (80%) de vârstă menopauzală.

Diagnosticul clinic a fost stabilit în baza acuzelor, examenului obiectiv general și ginecologic, investigațiilor de laborator și instrumentale specifice. Cele mai frecvente acuze au fost: durerea vaginală, perineală și lombară, senzația de prolabare a unei formațiuni prin vagin, observarea și palparea acesteia, senzația de presiune și durere abdominală, incontinența urinară, creșterea frecvenței micțiunilor, senzația de evacuare incompletă a urinei, retenție urinară, disconfort de defecație, constipație.

Clasificarea prolapsului genital după standardele adoptate de Societatea Internațională de Continența 1996 [1]. Prolapsul genital gradul II a fost stabilit la 440 paciente, gradul III la 520 și gradul IV la 235. Selectarea procedurii chirurgicale s-a efectuat în conformitate cu vârsta și gradul de severitate a prolapsului.

Procedeele chirurgicale aplicate:

- 1) Colporafia anterioară și colpoperineomiorfia - 460
- 2) Operația de la Manchester - 500
- 3) Histerectomia vaginală totală cu colporafie anterioară și colpoperineomiorfie - 155
- 4) Colporafia mediană Neugebauer Lefort - 42
- 5) Suspensia transvaginală a bontului vaginal la aponevroza dreptilor abdominali – 38.

La 390 (32,6%) paciente prolapsul genital a fost asociat cu incontinența urinară de efort. Concomitent cu corecția chirurgicală a prolapsului genital au fost efectuate procedee de restabilire a continenței urinare: operațiile Stoeckel și Kelly 148, procedee de suspensie a colului vezical (Pereyra, Gittes, Raz ș.a.) 83, intervenții de tip „Sling” pubouretral cu plasă din polipropilenă 159.

Pregătirea preoperatorie a avut scopul de evitare a complicațiilor intra- și postoperatorii. Pacientele au fost informate despre rezultatul examinărilor clinice și paraclinice, decizia de a fi operate, intervenția care urmează a fi efectuată, consecințele și complicațiile intervenției, semnarea consimțământului pacientelor pentru intervenția propusă. Preoperator la pacientele în menopauză au fost utilizate supozitoare sau cremă vaginală cu estrogeni (supozitoare cu estriol, oestrogen cremă pentru prepararea vaginului atrofic timp de 5-6 săptămâni). S-a efectuat prelucrarea vaginului cu antiseptice ( soluție furacilină 1:5000, betadină 10%) seara și dimineața înainte de intervenție s-a efectuat evacuarea tubului digestiv de materiale fecale, s-au

administrat remedii sedative (diazepam 10 mg; xanax 15 mg) și desensibilizante (dimidrol 0.01 mg)

Pacientele au fost operate sub anestezie generală și spinală. Timpul de desfășurare a intervențiilor de la 35-90 min. Prolungirea duratei operațiilor a fost determinată de o asociere a procedeele de restabilire a continenței la intervențiile de corecție chirurgicală a prolapsului (histerectomie vaginală: totală cu colporafie anterioară și colpoperineomiorfia, operația de la Manchester).

Conduita postoperatorie: în toate cazurile după intervenția chirurgicală s-au administrat antibiotice intramuscular 5 zile (cefazolina 1g 2 ori pe zi), analgetice (sol. morfină 1% - 1 md, intramuscular 2-3 zile, soluție analgină 50% 2 ml intra muscular 3-4 zile), remedii antitrombotice (fraxiparină 0,3 mg, subcutanat 5 zile sau clexan 0,4 mg subcutanat 5 zile, aspirină 0,325 mg 1 tabletă 2 ori pe zi - 10 zile), gimnastică curativă cu ridicarea din pat în 24 ore de la intervenție, tratament local cu antiseptice. Sondă vezicală Foley nr. 18-20 după Scharier pentru 72 ore. Firele de pe tegumentul perineal au fost extrase în a șasea zi a perioadei postoperatorii.

Complicațiile postoperatorii: cea mai frecventă complicație a fost tulburările de micțiune, înregistrate la 84 paciente. Reinstalarea repetată de catetere la 36 paciente. În 5 cazuri a fost necesară secționarea firului de fixare al „Slingului” după 14 zile, reinstalându-se micțiunile. La 6 paciente după histerectomie vaginală totală au fost înregistrate hematoame subvezicale, care s-au drenat prin vagin, hemoragii vaginale la 10 paciente, rezolvate prin aplicarea de suturi pe mucoasa vaginală.

Pacientele au fost examinate în cadrul controalelor la o lună, 3 luni, 6 luni, 1 an, 2 ani și 3 ani după intervenție. La 3ani după operație au fost examinate 873 (73%) paciente.

### Rezultate și discuții

1) Pacientele cu gradul II de prolaps genital, metoda de tratament colporafia anterioara cu colpoperineomiorfie (n=460) au fost înregistrate recidive la 37 paciente; gradul I de prolaps reintervenții nu au necesitat, eficiența procedeeului 92%.

2) Pacientele cu gradul III de prolaps genital metoda de tratament operația de la Manchester (n=500), recidive de prolaps la 60 (12%) paciente, reintervenții în 15 cazuri, eficiența 88%.

3) Paciente cu prolaps genital gradul IV (n=235)

metodă de tratament histerctomia vaginală totală, cu colporafie anterioară și colpoperineomiorfia (n=155). Recidive la 17 paciente, reintervenții în 9 cazuri (hernie de Douglas) eficiența procedeeului 89%.

4) Colporafia mediană după Neugebauer Lafort (n=42) și suspensia transvaginală a bontului vaginal la aponevroza dreptilor abdominali (n=38) fără recidive de prolaps.

### Concluzii:

1) Estimarea rezultatelor tratamentului chirurgical a prolapsului genital prin aplicarea de procedee vaginale a demonstrat o eficiență înaltă.

2) Selectarea corectă a pacientelor și aplicarea metodei de tratament în dependență de gradul de severitate, au permis obținerea de rezultate bune și complicații minime.

### Bibliografia

1. Barbulea – Răducea E. *Te standartization of terminology of female pelvic organ prolapse and floor dysfunction (POP-Q)* Ro. Urogin, 2003, ½(1), p.19-38.
2. Brătilă P., Nicodin O., Niculescu N., Ursuleanu A. *Anatomia chirurgicală a pelvisului*. Editura „Carol Davila”, Bucuresti, 2002.
3. Feghiu Gh. *Rezultatele de tratament ale prolapsului genital feminin prin aplicare de procedee vaginale*. Materialele Conferinței Științifico-practice, IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail” „55 ani de asistență medicală în Republica Moldova. Chișinău, 2006, p. 231 – 238.
4. Handa V.L., Panu H.K., Siddique S., Gutman R., Van Rooyen J., Cundoff G.W. *Architectural Differences in the Bony pelvis of women with and without Pelvic disorders*. J.Obstet Gynecol. 2003, 102, p.1283-1290.
5. Jacoby B.E. *Prolapsus uterini a nulipara*. Amer. J. Obstet Gynec., 1949, 57, p. 757-760.
6. Буянова М.Н., Смольнова Е.Ю., Иоселиани М.Н., Кулаков В.И. К патогенезу опущения и выпадения внутренних половых органов. Вестник Росс. Асс-соц. акушгинеко., 1998, 1, с. 77-79.
7. Коршунов М.Ю, Сазыкина М.Ю., Сазыкина Е.И. Пропалс тазовых органов у женщин. (Ст.-Пб.). 2003, с. 14.
8. Седнев О.В. Анализ опыта хирургической коррекции пролапса гениталий, проведенном в Калининградском областном центре эндовидео-хирургии. Журнал акуш. и женских болезней. 2003, 3(ЛII), с. 38-41.
9. Смольнова Т.Ю, Савельев С.В., Ткаченко Л.И и др. Пропалс гениталий вследствие травматических родов или генерализованной дисплазии соединительной ткани. Акушгинеко.

## RUPTURILE ȘI PERFORAȚIILE DIASTATICICE DE CEC CONSECUTIVE OCLUZIEI INTESTINALE ACUTE TUMORALE

**Revencu S., Mustea V., Gaitur A., Eremita Gh., Balan S., Streltov L., Revencu D.**

Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail”

*email [valentinmustea@rambler.ru](mailto:valentinmustea@rambler.ru), tel +37369090851*

**Rezumat.** Ocluziile intestinale acute pe colon în marea majoritate sunt cauzate de cancerul de colon. Evolutiv se pot complica cu rupturi și perforații diastatice de cec. Studiul retrospectiv a cuprins 209 pacienți operați pentru ocluzie colonică canceroasă în ultimii 20 ani. S-a desprins un grup de 29 pacienți, la care s-a instalat un sindrom de ansa închisă, împărțiți în 3 loturi: lot 1 – 17 pacienți cu tumoră ocluzivă pe colon stîng și dilatare marcată a colonului cec; lot 2 – 7 pacienți la care de rînd cu tumora ocluzivă s-a produs rupturi diastatice sero-musculare a colonului cec; și al 3-lea lot – 5 pacienți la care, pe fundalul ocluziv instalat, a survenit perforația diastatică de cec. *Rezultate:* toți pacienții operați radical, cu înlăturarea tumorii ocluzive, și a colonului cec compromis. Mortalitatea 2 cazuri (6,8%). *Concluzii.* Rupturile și perforațiile diastatice de cec reprezintă o complicație gravă evolutivă a proceselor tumorale colonice. Actul operator trebuie să rezolve ruptura/perforația diastatică de cec și cauza ocluzivă, realizat prin rezecții optime de colon și conservarea unui segment de colon intermediar, trebuie să aibă viză de rezolvare oncologică.

**Cuvinte-cheie:** ocluzie intestinală, ruptură diastatică de cec.

### **Summary. Diastatic ruptures and perforations of cecum consequences of bowel acute tumoral occlusion.**

Diastatic rupture and perforations of the cecum after bowel tumoral occlusion Acute intestinal occlusion of the colon in the vast majority are caused by colon cancer. Evolutionally, it can be complicated by rupture and diastatic perforation of the cecum. Methods: The retrospective study included 209 patients operated for cancerous colon occlusion over the last 20 years. A group of 29 patients with a closed loop syndrome was segregated, which was also divided into 3 groups: first group- 17 patients with occlusive tumor on the left colon and marked dilatation of the colon cecum; second group - 7 patients in which along with the occlusion of the tumor, there was a sero-muscular diastatic rupture of the colon cecum; and the third group - 5 patients in which on the occlusive background the diastatic perforation of the cecum occurred. Results: All patients were operated radically, by removing occlusive tumor and compromised colon cecum. Mortality 2 cases (6,8%). Conclusions: Diastatic rupture and perforation are the serious evolutionary complication of colonic tumoral processes. The operation must have an oncological resolution visa and must resolve the rupture / diastatic perforation of the cecum and the occlusive cause, which is achieved by optimal colon resections and preservation of an intermediate colon segment.

**Key-words:** bowel occlusion, diastatic ruptures of cecum.

### **Резюме. Диастатические разрывы и перфорации слепой кишки последствий острой опухолевой кишечной непроходимости.**

Диастатические разрывы и перфорации слепой кишки при опухолевой кишечной непроходимости. Острая окклюзия толстой кишки в подавляющем большинстве случаев вызвана раком толстой кишки. Эволютивно она может осложняться разрывами и диастатическими перфорациями слепой кишки. Ретроспективное исследование охватило 209 пациентов, прооперированных за последние 20 лет в связи с опухолевой окклюзией толстой кишки. Была выделена группа из 29 пациентов, у которых был установлен синдром слепой кишечной петли, разделенная на 3 группы: группа 1 – 17 пациентов с окклюзионной опухолью толстой кишки слева, с выраженным расширением слепой кишки; группа 2 – 7 пациентов, у которых, наряду с окклюзионной опухолью, произошли диастатические серозно-мышечные разрывы слепой кишки; и группа 3 – 5 пациентов, у которых на фоне окклюзии произошла диастатическая перфорация слепой кишки. Заключение. Разрывы и диастатические перфорации слепой кишки являются серьезным эволютивным осложнением опухолевых процессов толстой кишки. Оперативное вмешательство призвано устранить диастатический разрыв/перфорацию слепой кишки и причину окклюзии, будучи выполнено посредством оптимальной резекции толстой кишки и сохранения промежуточного сегмента толстой кишки, должно разрешить проблему онкологического характера.

**Ключевые слова:** окклюзия кишечника, диастатический разрыв слепой кишки.

### **Introducere**

Ocluzia intestinală este inițial văzută ca un sindrom cu obligativitate de tratament chirurgical. Evolutiv prezintă mai multe complicații, dereglări severe hidro-saline și acido-bazice, insuficiență acută renală, peritonită prin perforație sau mai perfidă, prin translo-

cație bacteriană, șoc hipovolemic, care în ansamblu, la momentul efectuării intervenției chirurgicale, sunt constituite și generează subit și inexplicabil decesul.

Mortalitatea generală este în aceste cazuri de 20-30% (5,7).

Totodată, ocluziile dinamice, infecțiile gastroin-



testinale grave, dilatarea toxică a colonului se comportă eronat ca ocluzie intestinală acută, mimând indicație pentru tratament chirurgical. Tendința de a stabili diagnosticul etiologic cu orice preț întârzie tratamentul operator, agravând amplitudinea complicațiilor expuse și măbind mortalitatea. Deși continuă să se pună indicații sindromice, în literatură relatările sunt făcute după obținerea rezultatelor intraoperatorii a cauzei ocluziei. Etiologia ocluziei intestinale este ultimul pas în cortegiul de abordare a problemei.

Iar aspectul invers, de a interveni doar pentru un tablou clinic bizar și niveluri hidroaerice este asociat cu greșeli grave, erori medicale, urmărire penală, malpraxis.

Scopul lucrării constă în elucidarea interacțiunii indicațiilor sindromice și a diagnosticului etiologic în ocluziile intestinale acute complicate cu rupturi și perforații diastatice de cec.

### Material și metode

Studiu: retrospectiv, în ultimii 20 ani (1998-2018) în SCM Sf. Arh. Mihail s-au operat 209 pacienți, cu ocluzie intestinală tumorală. Parțial preoperatoriu și într-un final postoperatoriu s-a concluzionat cancer de colon ocluziv.

Cazuistica a reunit 29 pacienți 13,8% din totalul expus. Cazurile au fost împărțite în 3 loturi: lotul 1 – cei cu neoplasm de colon ocluziv și dilatare excesivă de cec; lotul 2 - dilatare excesivă de cec cu ruptura bandetelor musculare pe colon cec și ascendent și tumoră ocluzivă; lotul 3 – cu cancer de colon complicat cu ruptura bandetelor musculare și perforație diastatică de cec.

Am luat în studiu parametri precum vârsta, sexul, aspecte anatomopatologice, sediul tumorii și a rupturilor/perforațiilor diastatice de colon, tratamentul chirurgical aplicat, mortalitatea și morbiditatea postoperatorie.

### Rezultate

Am realizat un studiu atât individual cât și comparativ, pe cele 3 loturi de bolnavi.

Lotul 1 a reunit 17 pacienți (58,6%) 13 femei și 4 bărbați, cu vârsta medie de 71,4 ani (62-81 de ani). Tumorile obstructive au fost localizate pe colon descendent - 4 cazuri, pe colon sigmoid 6 cazuri, pe colon rectosigmoid - 5 cazuri, pe unghiul lienal a colonului transvers - 2 cazuri. Toate au fost încadrate în stadiul IV (3 cazuri) și în stadiul III (14 cazuri).

Formele anatomopatologice au fost adenocarcinomul moderat diferențiat (11 cazuri), adenocarcinom diferențiat (5 cazuri).

În alegerea atitudinii chirurgicale s-a luat în calcul sediul tumorii, cât și aspectul dezastros de dilatat

a colonului până la locul obstrucției. Astfel toți au beneficiat de operație a la Hartmann. Decompresiile colonului proximal intraoperatoriu s-a scindat cu greutate. Acesta fiind plin cu o masa păstoasă aderentă, care cu greu putea fi evacuată. Străduința excesivă într-un caz s-a soldat cu hemoragie prin decapsularea ficatului. În cazurile ulterioare operate nu s-a insistat la decompresii excesive intraoperatoriu întrucât în perioada postoperatorie s-a observat eliberarea surprinzător de bine prin colostomia aplicată.

Evoluția postoperatorie a fost simplă în 16 cazuri, în afară de cazul menționat cu hemoragie, în care a progresat insuficiența cardiovasculară și deces în a doua zi postoperatoriu.

În lot am înscris și un caz de ocluzie intestinală acută cu dilatare excesivă de cec de cauză netumorală. Indicație operatorie ocluzie intestinală cu pericol de perforație de cec. În mod surprinzător, intraoperatoriu se concluzionează un proces inflamator în colonul transvers stâng, ce reieșea dintr-un abces pancreatic consecutiv unei pancreatite cronice calcificate cu sindrom de HTP prehepatică, hipersplenism. Rezolvarea a constat de asemenea printr-o operație a la Hartmann, splenectomie și drenare de abces cu evoluție ulterioară favorabilă. Rezultat CT la 2 luni postoperatoriu, se vede transversostomia, calcinate pancreatice.

Lotul 2 a inclus 7 pacienți (24,1%). Repartiție 4 bărbați și 3 femei cu vârsta medie 68,9 ani (67 -71). Tumora ocluzivă s-a localizat într-un caz pe colon transvers, 1 caz unghi lienal, 2 cazuri pe sigmoid și 3 cazuri rectosigmoid.

În 4 cazuri s-a reușit efectuarea irigoscopiei de urgență cu determinarea unui bloc intestinal sugestiv cancerului. În celelalte 3 cazuri indicația operatorie a fost de sindrom de ocluzie intestinală cu un nivel hidroaeric mai mare de 10 cm, cu pericol de perforație diastatică de colon cec.

Intraoperator colon cec, ascendent dilatat excesiv, cu rupturi longitudinale sero-musculare pe traiecul bandetelor musculare, pe extindere diferită.

Tratamentul chirurgical a constat în efectuarea în 6 cazuri a hemicolecotomiei dreapta, într-un caz, lărgită spre stânga cu extirparea și a tumorii pe colon. În celelalte 5 cazuri mai limitată – colon cec, ascendent, unghi hepatic. Ulterior – ileotransversostomie L-L. Tumora ocluzivă a fost înlăturată prin rezecții de unghi lienal (1 caz), descendent (1 caz), sigmoid (2 cazuri), rectosigmoid (2 cazuri). Segmentul distal închis, iar cel proximal, purtător de anastomoza ileo-transversală, adus la tegumente. Într-un caz s-a recurs la hemicolecotomie stângă a la Hartmann și suturarea rupturilor și rezecție segmentară de ileon. În perioada postoperatorie survine peritonită prin dezu-

nirea anastomozei intestinale T-T. Se reintervine și se rezeacă ileonul cu montarea anastomozei L-L.

S-au vizualizat suturile seromusculare de pe colonul cec și ascendent care erau continente. Ulterior, evoluție postoperatorie bună. Se înregistrează un deces prin peritonită postoperatorie.

Morfologic, în toate cazurile adenocarcinomul moderat diferențiat (5 cazuri) și diferențiat (2 cazuri) în stadiul III (6 cazuri) și IV (1 caz).

Lotul 3 a cuprins 5 pacienți (17,2%). Indicația operatorie a fost de peritonită în 3 cazuri, în alte 2 cazuri suspectată a fi de origine ocluzivă, întrucât la radiografia pe gol a abdomenului, dimpreună cu pneumoperitoneul, persistă și un nivel hidroaeric mare în zona hipogastrică stângă.

Intraoperatoriu – în toate cazurile perforații de colon cec și rupturi de bandelete musculare. Tumora ocluzivă localizată pe sigmoid – 2 cazuri, segment rectosigmoidal – 2 cazuri, descendent – 1 caz. Tratatamentul chirurgical impus a constatat în primul caz cronologic într-o hemicolectomie dreaptă, asociată unei rezecții de sigmoid a la Hartmann și ileostomie terminal. Evoluție simplă. Intenția a constat în păstrarea colonului cu efectuarea ulterioară a unor operații seriate de repunere în tranzit. Pacientul dispăre din atenție.

În cazurile ulterioare operate se practică iarăși hemicolectomie dreaptă în limite variate, ileonul este unit la transvers, tumora cu segmentul purtător colonic stâng este rezecată a la Hartmann. Evoluție ulterioară bună, fără decese. Morfologic adenocarcinom moderat diferențiat în toate cazurile, în stadiul III (3cazuri) și stadiul IV ( 2 cazuri).

Astfel, pe întregul lot, mortalitatea postoperatorie s-a înregistrat în 2 cazuri (6,8%) și a presupus insuficiența cardiovasculară consecutivă unei hemoragii și o dezunire de anastomoză ileotransversală cu peritonită ulterioară, sepsis, sindrom MODS decesul survenind în a doua și a opta zi postoperatorie.

### Discuții

Ocluzia intestinală este un sindrom ce caracterizează o etapă a evoluției cancerului de colon și anume, când întrerupe tranzitul intestinal.

De aceea, morfologic, se include în stadiul III și IV, când tumora depășește toate straturile colonului cu implicare variabila a nodulilor limfatici și metastaze la distanță.

Însă la adresare pacientul prezintă date de ocluzie intestinală – dureri, vomă, absența scaunului și emisiei de gaze, la examenul fizic balonare. Radiografia abdomenului pe gol în cazuistica noastră aleasă, atestă un nivel hidroaeric mai mare de 10 cm în fosa iliacă dreaptă. Indicația sindromică devine for-

mală în asemenea cazuri. Este recunoscută de majoritatea autorilor (2, 7) și constă în „pacient cu ocluzie intestinală, când decompresia este inefficientă, iar la nivelul colonului cec apare distensie marcată radiologic cu un nivel mai mare de 10 cm și pericol de perforație diastatică de cec”. Condiția instalării situației este continența valvei ileo-cecale craniale și tumora (obstacolul) ocluziv distal. Se creează premisele unei adevărate bombe intestinale, fiziopatologic argumentată și prin intrarea în acțiune a legii lui Laplace (presiunea asupra pereților este direct proporțională cu pătratul razei).

În același timp mai există situații de natură să producă o dilatație de colon mai mare de 6-10 cm, detectată radiologic – RCUH, boala Crohn, colita pseudomembranoasă, amibiaza, salmoneloza, dar fără obstacol, întrunind criteriile unei ineficiențe de tonus neuromuscular a peretelui colonic.

Al doilea aspect discutabil este ruptura și perforația diastatică de cec. Au fost înlăturate chirurgical în experiența noastră (cu excepția unui caz de sutură a rupturilor bandelelelor musculare). Deși sunt citate și cecostomiile prin orificiul de perforație pe sondă, cecografie, exteriorizarea segmentului, cu perforație, rezultatele sunt nesatisfăcătoare (4, 6). Trebuie avut în vedere că mecanismul perforației diastatice este un vector sumar al presiunii intraluminală cu procesele ischemice rezultate, din cauza presiunii intraluminală. În situații de perforații spontane de cec, fără obstacol distal, intră în discuție un proces infecțios local urmat de perforație, sau de altă cauză (1).

Cât despre amplitudinea rezecției colonului, pleddăm pentru păstrarea maximală a colonului, de aceea în majoritatea cazurilor am păstrat colonul transvers.

Tumora pe colon stâng actualmente poate fi rezecată mai mult sau puțin segmentar, dimpreună cu segmentul de mezou purtător de arteră și venă, de noduli limfatici.

Ileostomia terminal trebuie să fie un gest disperat. Ileotransversostomie L-L, chiar în condițiile unei peritonite avansate nu este contraindicată. De regulă însuccesul survine în succesiune – peritonită, sepsis, șoc septic, sindrom MODS și nu este influențat de ileotransversostomie.

Colectomiile subtotale cu ileostomie terminală în perforațiile diastatice de cec și o tumoră ocluzivă pe colon stâng sunt exagerate (3).

Aspectul invers - peritonită – dezunire, peritonită repetitivă, - sepsis, sindromul MODS/MSOF în experiența noastră, nu este întâlnit și se încadrează ca în orice dezunire de anastomoză în absența peritonitei.

Investigațiile ce ar aduce lumină în etiologia diametrului excesiv a colonului – clisma baritată, fibrocolonoscopia, însă nu sunt de o acuratețe înaltă și

limitate de starea general a pacientului, gravă de regulă, nepregătirea intestinului.

CT/RMN ar fi soluția alternativă în viitorul apropiat. Astfel, succesiunea sindrom – operație - diagnostic etiologic va fi inversată: diagnosticul cauzal inițial, apoi ocluzia intestinală, ulterior și tratamentul.

Despre faptul că dilatarea diastatică de colon poate fi și de alte cauze printr-un obstacol distal, am expus-o prin cazul de abces de pancreas.

Tratamentul chirurgical trebuie să rezolve 3 sarcini: lichidarea ocluziei și implicit a peritonitei, tratamentul bolii canceroase și o calitate bună a vieții în perioada postoperatorie.

Ocluzia intestinală și peritonita trebuie rezolvate printr-o singură operație. Un criteriu indispensabil trebuie să fie înlăturarea tumorii (cauzei). Argumente de felul că tumora implică organele vecine sunt exclusive. De regulă o tumoră de colon este rezecabilă și doar în unele cazuri necesită sancțiune de organe implicate – uter, stomac, pancreas.

Al doilea aspect expus este restabilirea paliativă a tranzitului printr-un foraj termic, stent expandabil, argumentând starea gravă a pacientului (1, 3). Situația necesită aplicarea unor scoruri de prognostic, aplicarea lor, acordul pacientului. Odată ce există tumora ocluzivă, există (persistă) și metoda chirurgicală de a fi înlăturată. Poate fi interpretat ca un criteriu dialectic: cauză și efect.

În capitolul calitatea vieții intră desigur păstrarea unui segment de colon adecvat, a unei colostomii ce poate fi îngrijită cu ușurință.

Restabilirea imediată a tranzitului intestinal în asemenea situații ar fi varianta dezbătută pe larg în cazul ocluziilor tumorale de colon fără rupturi/perforație diastatică de cec.

Într-un final tratamentul chirurgical adresat unor astfel de tumori a făcut parte integrantă dintr-o terapie complexă care a inclus respectarea dezideratelor clasice – reechilibrarea hidroelectrolitică, acido-bazică, proteică, pre-, intra- și postoperatoriu, decompresia tubului digestiv, de asemenea pre-, intra- și postoperatoriu.

Actualmente, completat cu al treilea deziderat – antibioterapie (8). Pregătirea preoperatorie trebuie efectuată nemijlocit de medicul și în serviciul ATI cu

crearea programului anestezico-reanimatologic de durată (24 h).

### Concluzii

1. Rupturile și perforațiile diastatice de cec reprezintă o complicație gravă evolutivă a proceselor tumorale colonice (și nu numai) cu condiția continenței valvei ileo-cecale. Indicație pentru tratament le au reieșind din criteriile sindromice – ocluzie intestinală în prezența unei distensii marcate colonice, confirmate de nivel hidroaeric mai mare de 10 cm.

2. Sunt posibile și investigații în vederea stabilirii diagnosticului etiologic ocluziv – irigografie, fibrocolonoscopie, CT/RMN, dar cu intenții de posibilitate.

3. Actul operator trebuie să rezolve ruptura/perforația diastatică de cec și cauza ocluzivă, realizat prin rezecții optime de colon și conservarea unui segment de colon intermediar, trebuie să aibă viză de rezolvare oncologică.

4. Calitatea vieții, postoperatoriu, este acceptabilă, în perspectiva restabilirii tranzitului intestinal.

### Bibliografia

1. B. Yang, Huai – Kun Ni. *Diagnosis and treatment of spontaneous colonic perforation: Analysis of 10 cases.* World J. Gastroenterol. 2008, 14(28), p. 4569-4572.
2. Burlui D., Constantinescu C. *Chirurgie generală*; Ed. Didactică și Pedagogică, B. 1982, p. 186.
3. Dragomir C., Scripcariu V., Dajbog E. *Tratat de Chirurgie* sub redacția Irinel Popescu, *Cancerul de colon; Vol IX Partea a II-a Chirurgie Generală.* Irinel Popescu, Ed. Academiei Române, B. 2009, p. 227-262.
4. Jinescu G., Iulia Adelina Marin, Andra Evtodiev et all. *Neoplasmul de colon complicat cu perforație diastatică de cec.* Rezumatele Congres Național de Proctologie. Iași, 2019, p. 128.
5. Kuzin M.I. *Hirurgicheschie bolezni.* M. Med. 1986, p. 516.
6. Pricop C., Pădureanu S., Danilă R., Burcoveanu C. et all. *Cancerul de colon complicat cu ocluzie și perforație.* Jurnal de Chirurgie, Iași, 2010, 6(1), p. 35-39.
7. Spânu A. *Chirurgie.* Tipografia Centrală, Chișinău, 2001, p. 601.
8. Popovici A. *Actualități în chirurgia colono-rectală.* Actualități în Chirurgie. Sub. red. C. Dragomirescu și I. Popescu. Ed. CELSIUS, Buc. 1998, p. 148-162.

## LIGATURAREA ENDOSCOPICĂ ÎN TRATAMENTUL ŞI PROFILAXIA HEMORAGIILOR VARICEALE LA PACIENTUL CIROTIC

L. Strelţov, R. Gaidău, S. Revencu, A. Sângereanu,  
V. Mustea, I. Băbălău, L. Eşanu

IMSP SCM "Sf. Arh. Mihail"  
Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,  
Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”  
Tel.: +373069782335. E-mail: [lstrov@ymail.com](mailto:lstrov@ymail.com)

**Rezumat.** Este prezentată analiza experienţei tratamentului prin ligaturare endoscopică a varicelor esofagiene la 98 pacienţi cu ciroză hepatică de diversă etiologie, trataţi în SC "Sf. Arh. Mihail" în perioada 2007 – 2018. Procedura de ligaturare a fost practică de urgenţă la 16 pacienţi (17%) cu hemoragii active, sau recent stopate şi în mod planificat la 82 pacienţi (83%) cu scopul profilaxiei recurenţelor hemoragice. S-a stabilit eficienţa procedurii în stoparea primară a hemoragiei active din varice esofagiene (4 cazuri) cu recurenţă hemoragică într-un singur caz (25%). A fost demonstrată eficacitatea profilaxiei precoce în hemoragiile recent stopate (12 cazuri), recidiva hemoragică în primele 20 zile după procedură absentă. Decesul a 2 pacienţi din această serie a fost cauzat de decompensarea funcţiei hepatice cu instalare de sindrom MODS. A fost demonstrată efectivitatea intervenţiei în tratamentul profilactic de prevenire a primului episod de hemoragie 45cazuri (54,8%) şi prevenirea recurenţei hemoragiilor la distanţă 37 pacienţi (45,2%). Rezultatele a 106 şedinţe endoscopice de ligaturare la 82 bolnavi în asociere cu utilizarea BBNS au demonstrat lipsa episoadelor hemoragice la o distanţă de 12 luni.

**Cuvinte-cheie:** ciroză hepatică, varice esofagiene, hemoragie, hemostază endoscopică.

### Summary. Endoscopic ligation in the treatment and prophylaxis of variceal hemorrhage in the cirrhotic patient

An analysis of the experience of endoscopic ligation of esophageal varices in 98 patients with cirrhosis of different etiology, treated in CH «Sf. Arh. Mihail» during 2007-2018 was presented. Ligation procedure was performed in an emergency in 16 patients (17 %) with active bleeding, or recently stopped and planned for prophylactic purposes in 82 patients (83%). The efficacy of the procedure in stopping of active bleeding in esophageal variceal hemorrhage(4 cases) with haemorrhagic recurrence in only one case (25%) was established. The efficacy of early prophylaxis in recent haemorrhages (12 cases) has been demonstrated, haemorrhagic recurrence in the first 20 days after the procedure hasnot been established. The death of 2 patients in this series was caused by decompensation of liver function with MODS syndrome. The effectiveness of intervention in prophylactic treatment for avoiding of the first episode of hemorrhage in 45 cases(54.8%) and prevention of recurrence of bleeding in time 37 patients (45.2%) was demonstrated. The results of 106 endoscopic ligation sessions in 82 patients in association with BBNS have demonstrated the lack of bleeding episodes at a distance of 12 months.

**Key words:** liver cirrhosis, esophageal varices, haemorrhage, endoscopic haemostasis.

### Резюме. Эндоскопическая перевязка варикозных узлов в лечении и профилактике кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом

Представлен анализ опыта эндоскопической перевязки варикозных узлов в лечении и профилактике кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода у 98 пациентов с циррозом печени различной этиологии, получавших лечение в КБ «Сф. Арх. Михаил» в течение 2007-2018 гг. Процедура перевязки была выполнена в срочном порядке у 16 пациентов (17 %) с активным кровотечением или недавно остановленным и в плановом порядке у 82 пациентов (83%) в профилактических целях. Установлена эффективность процедуры при остановке активного кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода (4 случая) с рецидивом только в одном случае (25%). Была продемонстрирована эффективность ранней профилактики при недавних кровотечениях (12 случаев), с установлением отсутствия рецидивов в первые 20 дней после процедуры. Смерть 2 пациентов в этой группе была вызвана декомпенсацией функции печени с синдромом MODS. Показана эффективность вмешательства в профилактическом лечении первого эпизода кровотечения (54,8%) и профилактике рецидивов кровотечения во времени у 37 больных (45,2%). Результаты 106 сеансов эндоскопической перевязки у 82 пациентов в сочетании с BBNS продемонстрировали отсутствие эпизодов кровотечения на расстоянии 12 месяцев.

**Ключевые слова:** цирроз печени, варикозное расширение вен пищевода, кровотечение, эндоскопический гемостаз.

### Introducere

Hipertensiunea portală, instalată în ciroza hepatică, se caracterizează prin creşterea patologică a pre-

siunii venoase, determinând o dilatare a colateralelor porto-sistemice, cu apariţia venelor esofago-gastrice varicos dilatate. Consensurile actuale (Baveno I.V. şi

AASLD) recomandă screening-ul obligator al varicelor esofago-gastrice (VEG) în cazul tuturor pacienților cu ciroză hepatică. Studiile efectuate relevă, că în momentul examinării endoscopice primare, varicele esofagiene (VE) sunt constatate în 30-40% cazuri la pacienții cu ciroză hepatică compensată și 60% cazuri la pacienții cu ciroză hepatică decompensată. Prezența lor corelează cu severitatea afecțiunii hepatice. În timp ce doar 40% din pacienții cu Child „A” prezintă VEG, bolnavii cu Child „C” sunt diagnosticați în 85% cazuri cu VEG de diferite grade [4]. Cea mai severă și dramatică complicație, întâlnită la această grupă de bolnavi este hemoragia digestivă superioară prin ruptură de vene gastro-esofagiene varicos dilatate. Ea constituie 60-70% din toate hemoragiile digestive superioare la pacientul cirotic. În literatura de specialitate, complicația dată, este menționată cu o incidență de 5-15%, prezentând o mortalitate de 20-60% în intervale diferite de timp după cataclism. Acest fenomen se explică prin recurența frecventă a hemoragiilor variceale, raportată în 30-40% cazuri, critice fiind considerate zilele: 5-10 ale perioadei post-hemoragice precoce. În general, sângerarea variceală încetează în mod spontan la 40-50% dintre pacienți, însă, incidența recurenței în primele 5 zile constituie 40% [1, 5]. Diverse studii indică, că în primele 6 luni după accidentul hemoragic primar mortalitatea generală crește la 27%, iar în termeni mai îndelungați indicii mortalității sporește la 40-60%, fiind datorat episoadelor repetate de hemoragie și insuficienței hepatice progresive [1, 2]. Actualmente tratamentul hemoragiilor variceale esofago-gastrice cuprinde multiple metode complementare, ce include: integrarea tratamentului farmacologic, endoscopic, chirurgical și roentgheno-endovascular, având drept sarcini: sis-

tarea sursei hemoragice cu obținerea unei hemostaze eficiente și de durată, cât și diminuarea concomitentă a presiunii portale [1, 5, 11]. În stoparea și prevenirea recurenței hemoragiilor, accentul primar este fixat pe utilizarea tehnicilor endoscopice moderne miniagresive (ligaturare în bandă; ocluzionare endoscopică cu adeziv fibrinic sau polimeri cianacrilatici, aplicarea clipselor hemostatice). Metodele endoscopice folosite pentru hemostază la pacienții cu hemoragii active, cât și, ca linie primă de tratament profilactic, s-au dovedit eficiente pentru controlul hemoragiei variceale în 80-90% din cazuri. O meta analiză recentă arată că ligatura endoscopică este superioară sclero-terapiei în ceea ce privește controlul hemoragiei și mortalitatea post-hemoragică și se asociază cu o rată mai mică de reacții adverse [3, 8, 11]. Eficacitatea stopării hemoragiei active prin ligaturare variceală constituie 91-100%, cu o rată de resângerare de 20-30% cazuri [8].

Studiul prezent a avut ca scop evaluarea metodei de ligaturare endoscopică în tratamentul hemoragiilor variceale esofagiene la pacientul cirotic.

**Material și metode.** Analiza include rezultatele ligaturării endoscopice la 98 pacienți cu ciroză hepatică de diversă etiologie, tratați în SC „Sf.Arh. Mihail” în perioada 2007– 2018. Toți pacienții au prezentat stadiile III și IV de clasament ale cirozei hepatice. (Baveno I.V. și AASLD). Patologia a fost apreciată la pacienți cu vârsta variabilă 38 - 67 ani, cu media de vârstă  $X_n \pm ES = 48,21 \pm 1,65$  ani. Vechimea suferinței hepatice a fost de 5 -11 ani, cu media  $X_n \pm ES = 7,74 \pm 0,36$  ani. În lotul studiat au fost 55 bărbați (56,12%) și 43 femei (43,88%), raportul dintre bărbați/femei estimându-se cu aproximație 1:1.

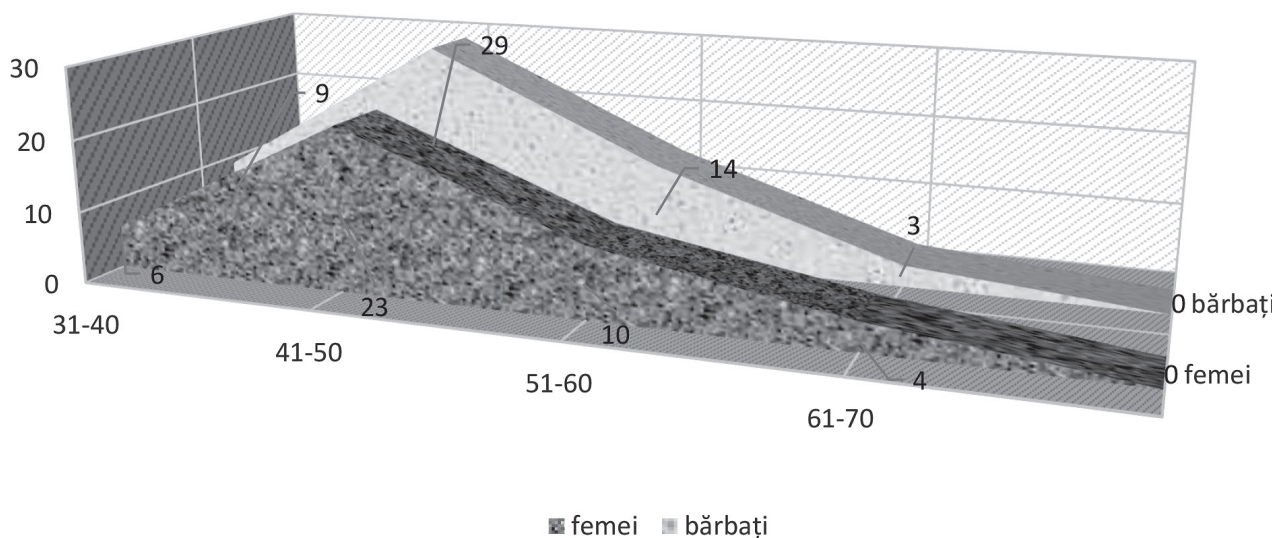


Fig. 1. Frecvența patologiei dependent de vârstă și sex.

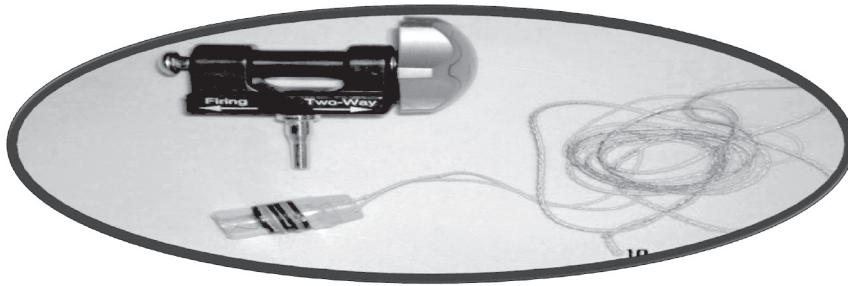


Fig. 2. Set de ligaturare endoscopică

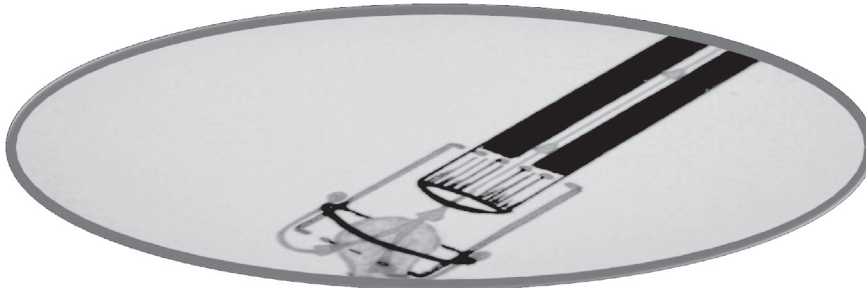


Fig. 3. Tehnica și mecanismul de acțiune

*Indicații absolute* pentru ligaturarea varicelor au fost: hemoragia activă, profilaxia recurenței precoce și profilaxia resângerării tardive.

*Contraindicații* pentru ligaturarea varicelor au existat în: hemoragia din varice gastrice, hemoragia cauzată de gastropatia congestivă, structuri esofagiene, contraindicații generale pentru endoscopie.

Procedura a fost efectuată cu utilizarea unui set de ligaturare.

Mecanismul de acțiune al procedurii include următoarele etape: inelare → tromboză → necroză (ulcerație) → fibroză

### Rezultate

Analiza materialului a prezentat o marcare a frecvenței hipertensiunii portale complicată cu hemoragii la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală și în special la pacienții cu categoriile evolutive Child „B” și Child „C” (tab.1).

Procedura de ligaturare a fost practică de urgență la 16 pacienți (17%) cu hemoragie activă, sau recent stopată și planificat la 82 pacienți (83%) cu scop profilactic.

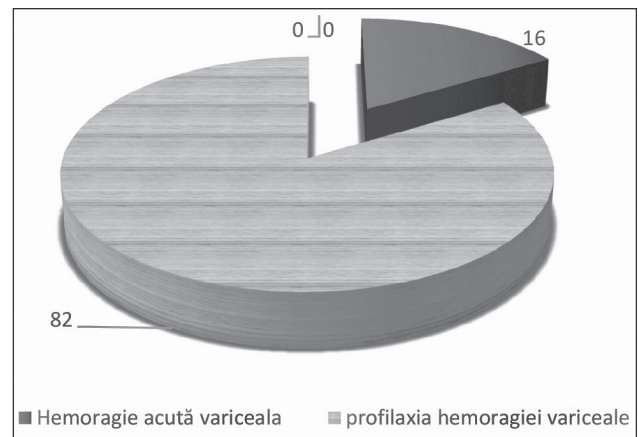


Fig. 4. Ligaturarea endoscopică în tratamentul și profilaxia hemoragiei variceale.

Tabelul 1.

### Frecvența hemoragiilor variceale în ciroza hepatică

Etiologia și categoria evolutivă a cirozei (n)	Child „A” (n)	Child „B” (n)	Child „C” (n)	Total (n)
Ciroză hepatică etiologie virală C (n)	-	23	14	37
Ciroză hepatică etiologie virală B (n)		21	12	33
Ciroză hepatică etiologie virală B+D (n)	1	2	-	4
Ciroză hepatică etiologie toxică (n)		16	9	25
Total (n)	1	62	35	98

În 4 cazuri ligaturarea variceală a fost efectuată la bolnavii cu hemoragie activă, depistată endoscopic la examenul primar. În 12 cazuri - procedura efectuată în primele 24-36 ore a fost aplicată pacienților, la care stoparea inițială a hemoragiei fost prin instalarea sondei Blackmore. Bolnavii însă, au prezentat un risc marcat de recurență hemoragică, constatată la examenul esofagogastroduodenoscopic. Simptomatic toți pacienții cu hemoragie activă sau recentă, au prezentat: hematemeză de la grad ușor la hemoragie profuză, melenă, paloarea tegumentelor, amețeli, vertijuri, dispnee, cianoză periferică, tahicardie cu hipotensiune și

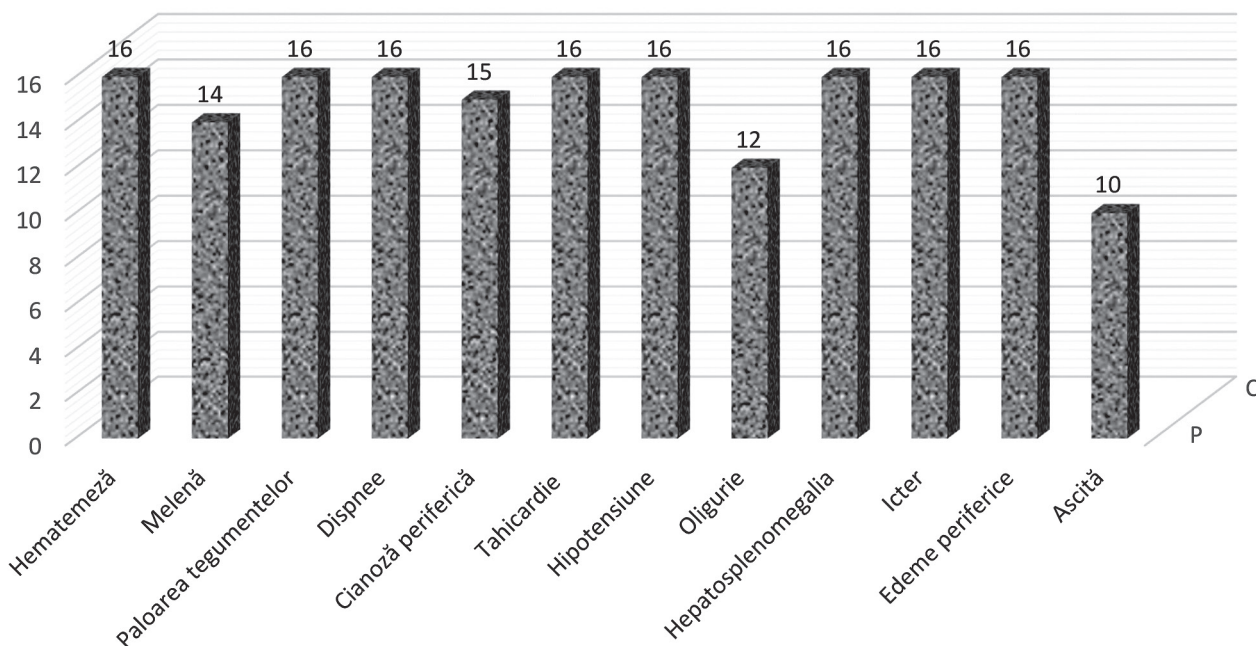


Fig. 5. Simptomatologie în hemoragia activă variceală

oligurie. Gradul avansat al afecțiunii hepatice a fost confirmat la examenul clinic și paraclinic. Hepatosplenomegalia, icterul și edemele au fost prezente în toate 16 cazuri, ascita la 10 bolnavi.

Hemostază primară prin ligaturare variceală la bolnavii cu puseu de hemoragie activă s-a reușit în 3 cazuri. Un pacient cu ciroză Child "C" de origine virală B cu grad de dilatare variceală III a făcut recurență hemoragică în primele 24 ore cu necesitatea hemostazei repetate. În seria de pacienți, la care stoparea inițială a hemoragiei s-a efectuat cu aplicarea sondei Blackmore, urmată apoi de ligaturare variceală, recurența hemoragiei în primele 20 zile după procedură nu s-a constatat. Însă, în această serie, în 2 cazuri, a parvenit un răspuns negativ manevrelor de corecție medicamentoasă a hipovolemiei și metabolismului hepatic. Decompensarea afecțiunii hepatice preexistentă a cauzat insuficiența hepato-celulară progresivă

asociată cu sindrom hepato-renal incorigibil și instalare de sindrom MODS, care a fost cauza decesului pacienților.

Ligatura endoscopică profilactică a varicelor esofagiene în prevenirea primului episod de hemoragie a fost practică la pacienți cu stadiul III al cirozei hepatice - 45cazuri (54,8%). La fel procedura de ligaturare endoscopică profilactică a fost efectuată pacienților cu stadiul IV al cirozei, care în anamneză prezentau un episod de hemoragie stopată și ameliorată la o distanță de peste 4 luni de la cataclism- 37 pacienți (45,2%). Toți pacienții supuși procedurii au prezentat la examenul USG - criterii minime de hipertensiune portală, vena portae > 14 mm, splenomegalie > 14 cm.

Endoscopic în conformitate cu clasificarea Hashisanu acești bolnavi au prezentat: varice nodulare me-

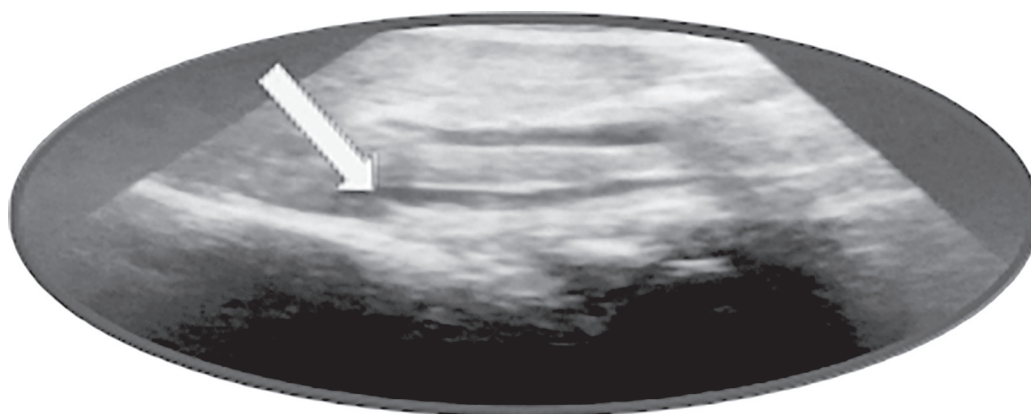


Fig. 6. Criterii USG de hipertensiune portală

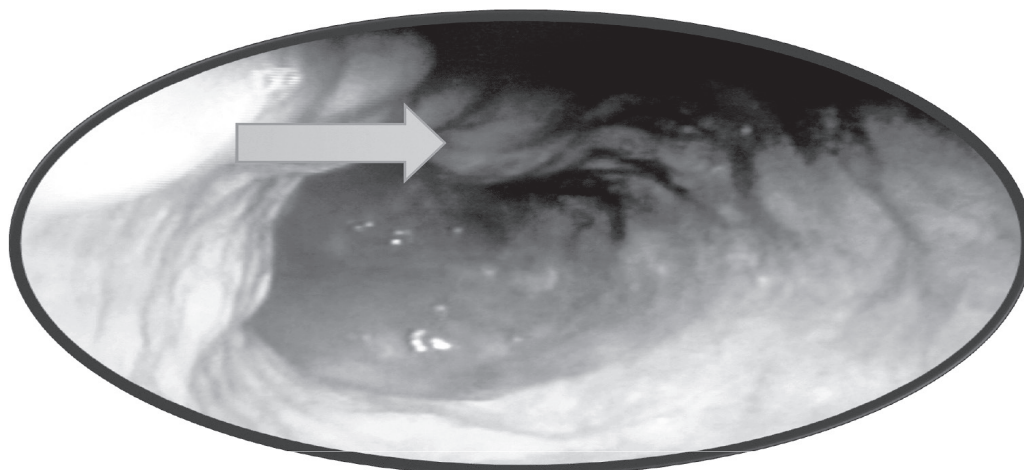


Fig. 7. Varice esofagiene - criterii endoscopice de ligaturare profilactică.

diii/mari, de culoare roșietică, cu o roșeață focală licioasă și cu pereți subțiri (spot RC) cu risc major de sângerare.

Procedura de ligaturare a fost practică la 82 bolnavi fără accidente în timpul intervenției. Regimul pacientului după gestul endoscopic s-a caracterizat prin limitarea efortului și o dietă lichidiană timp de 3-5 zile. Controlul hemostazei a fost efectuat peste 2 săptămâni, 4 săptămâni și 12 luni la toți pacienții și în 24 cazuri s-au solicitat ședințe repetate, total 106 proceduri. Tratamentul endoscopic a fost completat cu administrare de beta-blocante neselective BBNS – anaprilină 40 mg\*2ori pe parcursul la 6-12 luni. Toți pacienții au fost monitorizați pe parcursul a 12 luni, complicații hemoragice la distanță nu s-au constatat.

### Discuții

Scopul major al tratamentului unui cirotic cu varice sângerânde, este de a stopa hemoragia activă cât mai repede posibil, utilizându-se metode moderne mini invazive și sigure. Iar pentru prevenirea recurenței, aplicarea în tratamentul bolnavilor a metodologiilor efective medico-chirurgicale. Actualmente există diverse modalități mini invazive endoscopice folosite în stoparea hemoragiei variceale: Scleroterapia variceală, obturația variceală cu adeziv, ligaturarea endoscopică a varicelor, injectarea de trombină (bovină sau umană), terapie endoscopică combinată, ghidată USG. [2, 3, 5, 12, 14, 15]. Scleroterapia endoscopică s-a remarcat ca o procedură eficientă în tratamentul hemoragiilor din varicele esofagiene și mai puțin eficientă în cele gastrice, necesitând volume mai mari de substanțe sclerozante și proceduri repetate. [6, 7, 11]. Drept rezultat după actul endoscopic, pot apărea mai multe efecte secundare, cum ar fi febra, durerile retrosternale și abdominale și ulcerații de dimensiuni mari. [2, 5, 6]. Perforațiile și media stinitele sunt complicații mai grave, care pot apărea atât în scleroterapia

varicelor esofagiene, cât și celor gastrice, iar ultima duce la o mortalitate mai mare de 50% [7]. Adezivul de N-butil-2-cianoacrilatul, folosit pentru obturarea variceală, este un monomer ce se polimerizează rapid la contactul cu ioni hidroxilici prezenți în apă. Mai frecvent este aplicat în obturarea variceală gastrică. Injectarea adezivului în varice până la „duritate” a nodulului poate prezenta rate inițiale de hemostază de peste 90% [5, 10]. Complicațiile care pot apărea sunt în principal de natură trombotică și includ embolia cerebrală cu accident vascular cerebral, embolii venoase, infarctul splenic, embolii coronariene, embolia pulmonară fiind raportată în până la 5% din cazuri [2, 7]. Trombina, disponibilă comercial ca o pulbere liofilizată sterilă, influențează în principal hemostaza prin transformarea fibrinogenului într-un cheag de fibrină [10, 15]. Yang și colab. [15] au evaluat retrospectiv utilizarea endoscopică a trombinei umane la pacienți cu hemoragie din VEG. Hemostaza imediată a fost realizată la toți pacienții cu sângerare activă (n = 6). Nu au existat reacții alergice imediate, complicații tromboembolice sau recidive. Rezultatele au devenit promițătoare, cu hemostază imediată obținută la 70% dintre pacienți și fără recurență pe o perioadă de urmărire de 8 luni. Ramesh și colab. [10] au folosit în tratamentul endoscopic trombina bovină, prezentând o eficacitate de 92% în stoparea hemoragiei active, cu lipsa resângerării pe o perioadă de urmărire de 2 ani.

Ligaturarea variceală reprezintă una din modalitățile sigure de stopare și prevenire a hemoragiei din varice esofagiene, fiind însă limitată în cazul varicelor gastrice. Materialul a cinci studii diferite, prezintă că sângerarea activă din VE a fost stopată și controlată cu succes în 91-100% cazuri. [Shiha G. et al., 1993; Farzana S. et al., 1998; Zatevahin I.I. 2001; Sarin et al., 2002 Belletrutti P et al., 2008]. Însă recurența hemoragiei post ligaturare este raportată în 20-30%



cazuri [Shiha G. et al. – (54 pacienți - 30% recidive), Laine et al. (38 pacienți - 26% recidive), Zatevahin I.I. (50 pacienți - 20% recidive), Sarin et al. 2004 (62 pacienți – recidive 29%)]. Principalul dezavantaj al procedurii se consideră necesitatea ședințelor de tratament endoscopic repetate până la eradicarea totală a varicelor. Cura de tratament se consideră reușită în cazul prezenței la examenul endoscopic de control a unor varice reziduale mici [9]. Actualmente în etapă de studiu și implementare este terapia endoscopică combinată - ligaturarea endoscopică în asocieră cu sclerozarea nodulului ligaturat (EVLIS). Conform relatărilor Chun și Hyun [3] metoda promite a fi sigură și eficientă în realizarea hemostazei primare, profilaxia recurențelor cu limitarea numărului de ședințe repetate. Conform studiului combinația de ligaturare variceală și injectare de cianoacrilat, a prezentat un rezultat pozitiv de stopare primară a hemoragiei la 89% pacienți, rămâne însă discutabil riscul complicațiilor scleroterapiei [11, 16].

Pronosticul evolutiv al pacienților cu hemoragii variceale stopate este rezervat pentru cirozicii cu alterații hepatice severe. Probabilitatea supraviețuirii este în concordanță cu gradul de afectare a hepatocitului, la bolnavii Child „A” constituind 80%, pacienții clasei funcționale Child „B” - 50-60%, iar la bolnavii categoriei Child „C” doar 15% cazuri [1, 8].

Tratamentul profilactic recomandat de Consensusul Baveno I.V. (2005) se rezumă la utilizarea **BBNS** ca terapie de prima linie pentru profilaxia primară a hemoragiei variceale, ligatura endoscopică fiind rezervată pacienților cu contraindicații/ineficiență/intoleranță la BBNS. Ghidul AASLD (2007) recomandă, în cazul pacienților cu varice medii/mari și risc de sângerare (semne roșii sau clasa Child „C”), **BBNS** sau **ligatura endoscopică ca terapie de primă linie** pentru profilaxia hemoragiei variceale. Compararea BBNS cu ligatura endoscopică profilactică a condus la rezultate contradictorii în ceea ce privește eficiența superioară a ligaturii în profilaxia sângerării; numărul și severitatea reacțiilor adverse au fost mai mari în grupul cu ligatură [4].

Sarin S.K. et al. (1999) – afirmă în definitiv, că ligaturarea endoscopică profilactică este superioară tratamentului cu BBNS. Combinația ligatură endoscopică plus BBNS are păreri contradictorii în prevenirea primului episod de sângerare variceală, dar este recunoscută ca o oportunitate în profilaxia hemoragiilor la distanță [8].

### Concluzii

Ligaturarea endoscopică este o metodă sigură în ameliorarea pronosticului evolutiv al pacienților cirofici. Ea prezintă avantaje majore în stoparea hemo-

ragiei active, relatând 89% de hemostază reușită. Tratamentul profilactic de ligaturare este efectiv atât în prevenirea primului episod de hemoragie cât și recurența hemoragică la distanță. Utilizarea metodologiei tratamentului combinat profilactic, ligaturare + BBNS a demonstrat lipsa episoadelor hemoragice la o distanță de 12 luni.

### Bibliografie

1. Anghelici Gh. *Varicele gastro-esofagiene și hemodinamica porto-hepatică în hipertensiunea portală cirogenă*. Arta Medica. 2006, 5(20), p. 8-10.
2. Belletrutti P.J., Romagnuolo J., Hilsden R.J., Chen F., Kaplan B., Love J. et al. *Endoscopic management of gastric varices: Efficacy and outcomes of gluing with N-butyl-2-cyanoacrylate in a North American patient population*. Can J Gastroenterol. 2008, 22, p. 931-6.
3. Chun H.J., Hyun J.H. *A new method of endoscopic variceal ligation-injection sclerotherapy (EVLIS) for gastric varices*. Korean J Intern Med. 1995, 10, p. 108-19.
4. De Franchis R. *Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension*. J Hepatol. 2005, 43, p. 167-76.
5. D'Imperio N., Piemontese A., Baroncini D., Billi P., Borioni D., Dal Monte P.P. et al. *Evaluation of undiluted n-butyl-2-cyanoacrylate in the endoscopic treatment of upper gastrointestinal tract varices*. Endoscopy. 1996, 28, p. 239-43.
6. Dhiman R.K., Chawla Y., Taneja S., Biswas R., Sharma T.R., Dilawari J.B. *Endoscopic sclerotherapy of gastric variceal bleeding with N-butyl-2-cyanoacrylate*. J Clin Gastroenterol. 2002, 35, p. 222-7.
7. Hashizume M., Shimabukuro R. et al. *Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience*. Surgery. 2002, 131, p. 176-81 2.
8. Jalan R., Hayes P.C. *UK guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients*. British Society of Gastroenterology. Gut. 2000, 46(3-4), p. 1-15.
9. Lee T.H., Shih L.N. *Clinical experience of endoscopic banding ligation for bleeding gastric varices*. Hepatogastroenterology. 2008, 55, p. 766-9.
10. Ramesh J., Limdi J.K., Sharma V., Makin A.J. *The use of thrombin injections in the management of bleeding gastric varices: A single-center experience*. Gastrointest Endosc. 2008, 68, p. 877-82.
11. Romero-Castro R., Pellicer-Bautista F., Giovannini M., Marcos-Sánchez F., Caparros-Escudero C., Jiménez-Sáenz M. et al. *Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil embolization therapy in gastric varices*. Endoscopy. 2010, 42(2), p. 35-6.
12. Sarin S.K., Lamba G.S., Kumar M., Mista A., Murphy N.S. *Endoscopic ligation is better than propranolol for prevention of bleeding from esophageal varices*. N Engl J Med. ACP J Club. 2000, 132, p. 988-93.
13. Sugimoto N., Watanabe K., Watanabe K., Ogata

S., Shimoda R., Sakata H. et al. *Endoscopic hemostasis for bleeding gastric varices treated by combination of variceal ligation and sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate*. J Gastroenterol. 2007, 42, p. 528–32.

14. Williams S.G., Peters R.A., Westaby D. *Throm-*

*bin — An effective treatment for gastric variceal haemorrhage*. Gut. 1994, 35, p. 1287–9.

15. Yang W.L., Tripathi D., Therapondos G., Todd A., Hayes P.C. *Endoscopic use of human thrombin in bleeding gastric varices*. Am J Gastroenterol. 2002, 97, p. 1381–5.

## ALERGOZE ACUTE - FACTORI CAUZALI ŞI ASPECTE CLINICO-PARACLINICE

Maria FEGHIU<sup>1</sup> - dr. şt. med., Ion ȚÎBÎRNĂ<sup>1</sup> - dr. hab. şt. med., prof. univ.,

Elena JOSAN<sup>1</sup> - medic rezident, Rodica BUGAI<sup>1</sup> - dr. şt. med., conf. univ.,

Svetlana CHIŞLARU<sup>2</sup> - vice director medical, Doina MUNTEANU<sup>1</sup> - medic rezident

<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemiţanu”, Departamentul Medicină Internă,

Disciplina de medicină internă-semiologie

<sup>2</sup>IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”

**Rezumat.** Reacţiile alergice acute, în pofida progreselor obţinute în tratament, rămân a fi o problemă actuală. Acest studiu are ca scop evidenţierea factorilor cauzali şi a aspectelor clinico-paraclinice ale alergicilor acute. Au fost studiate retrospectiv 84 de fişe medicale ale pacienţilor diagnosticaţi cu reacţii alergice acute, care s-au aflat la tratament în SCM „Sf. Arh. Mihail” în secţiile: ATI, terapie, pneumologie şi gastroenterologie, în perioada anilor 2012-2016 cu vârsta medie 43,7±1,57 ani, bărbaţi – 24 (28,6%), femei – 60 (71,4%). Factorii cauzali depistaţi la pacienţii cu alergie acute: ereditatea compromisă - la 30 (35,7%), alimentari - 30 (35,7%), medicamentoşi – 20 (23,8%), produse cosmetice – 6 (7,1%), etiologie neidentificată – 19 (22,6%), înţepături de insecte – 9 (10,7%). Manifestări clinice: urticărie – 59 (70,2%) pacienţi, edem Quincke – 21 (25%), accese de bronhospasm – 4 (4,8%). Modificări de laborator: leucocitoză la 39 (46,4%) pacienţi, eozinofilie – 6 (7,1%), VSH majorat – 35 (41,7%), IgE pozitivă 14 (16,7%). Alergozele acute se întâlnesc mai frecvent la femei; ereditatea compromisă reprezintă un factor de risc major.

**Cuvinte-cheie:** alergie acute, edem Quincke, urticărie.

### Summary. Acute allergic reactions—causal factors and clinical-paraclinical characteristics

Besides achieved progresses, acute allergic reactions are still a medical problem. Aim of the study: evaluation of causal factors and the clinical-paraclinical features of acute allergic reactions. Retrospectively, there analyzed 84 medical records of patients who supported an acute allergic reaction and were treated in the Department of Intensive Care, Therapy, Pneumology and Gastroenterology of MCH „Sf. Arh. Mihail”, during years 2012-2016. The average age of patients was 43,7±1,57 years; males – 24 (28,6%), females – 60 (71,4%). Statistical data proved that in 30 (35,7%) patients hereditary anamnesis was compromised; alimentary etiology-in 30 (35,7%), drugs- in 20 (23,8%), cosmetic products-in 6 (7,1%), insect bite-in 9 (10,7%), unknown etiology – 19 (22,6%). Clinical manifestations: hives – in 59 (70,2%), Quincke edema – in 21 (25%), crises of bronchospasm – in 4 (4,8%) patients. Laboratory changes: leucocytosis was found in 39 (46,4%) patients, eosinophilia – 6 (7,1%), enhanced ESR-35 (41,7%), positive IgE – 14 (16,7%) patients. Acute allergic reactions are more frequently in women and compromised heredity is a risk factor for development of acute allergic reactions.

**Key-words:** acute allergic reaction, Quincke edema, hives.

### Резюме. Острые аллергозы-этиологические факторы и клиничко-параклинические аспекты

Острые аллергозы, несмотря на весь достигнутый прогресс, остаются актуальной проблемой. Целью данной работы является изучение этиологических факторов и клиничко-параклинических аспектов острых аллергозов. Было проведено ретроспективное исследование 84 историй болезни с диагнозом острая аллергическая реакция, госпитализированных в отделениях ОРИТ, терапии, пневмологии и гастроэнтерологии в городской больнице „Sf. Arh. Mihail”, в период с 2012-2016 гг. Средний возраст больных 43,7±1,57 года; мужчины – 24 (28,6%), женщины – 60 (71,4%). Изучение наследственного анамнеза выявило наследственную предрасположенность – у 30 (35,7%) пациентов; пищевую этиологию – у 30 (35,7%), медикаментозную – у 20 (23,8%), косметические средства – у 6 (7,1%), неизвестную этиологию-у 19 (22,6%) и укусы насекомых-у 9 (10,7%) пациентов. Клинические проявления: крапивница – 59 (70,2%), отек Квинке – 21 (25%) и приступы бронхоспазма – 4 (4,8%) пациента. Лабораторные данные: лейкоцитоз – у 39 (46,4%), эозинофилия – 6 (7,1%), увеличенное СОЭ – 35 (41,7%), IgE положительный-14 (16,7%) пациентов. Аллергические реакции встречаются чаще у женщин. Отягощенный наследственный анамнез является фактором риска возникновения острой аллергической реакции.

**Ключевые слова:** острые аллергозы, отек Квинке, крапивница.

### Introducere.

Reacțiile alergice acute rămân a fi o problemă de urgență medicală. Conform ultimelor date statistice, reacțiile alergice acute se întâlnesc la 40% pacienți, aproape fiecare al cincilea locuitor al planetei suportă o reacție alergică [6].

În secol XX și la începutul secolului XXI s-a înregistrat o creștere intensivă a prevalenței bolilor alergice, ale căror prevenire și tratament este în prezent una dintre cele mai importante probleme de sănătate. Conform previziunilor oamenilor de știință, secolul XXI va deveni secolul bolilor alergice [14].

Bolile alergice în populația generală ocupă locul al treilea după bolile cardiovasculare și oncologice, iar în unele regiuni nefavorabile din punct de vedere ecologic ocupă primul loc. S-a observat că în ultimii 30 de ani, în decursul fiecărui deceniu, ratele de incidență ale alergiilor din întreaga lume s-au dublat.

Alergiile sunt numite „boala civilizației”. În țările dezvoltate, procentul persoanelor cu alergii, în special în rândul populației tinere, este semnificativ mai mare decât în țările în curs de dezvoltare. Poluarea mediului cu deșeuri industriale, condițiile sociale nefavorabile, creșterea consumului de medicamente, utilizarea frecventă a dezinfectanților, folosirea pesticidelor și a erbicidelor în agricultură, utilizarea produselor alimentare modificate genetic sunt factori de risc responsabili de apariția reacțiilor alergice [11]. În prezent, mai mult de 20 de mii de alergeni sunt deja cunoscuți, iar numărul acestora continuă să crească [14]. Astfel, prevalența reacțiilor alergice, diversitatea și severitatea manifestărilor clinice, indică necesitatea diagnosticului de urgență și al tratamentului în timp util [11, 13, 14, 15, 16].

**Scopul lucrării:** evidențierea factorilor cauzali și a aspectelor clinico-paraclinice ale alergozelor acute.

**Material și metode.** Au fost studiate retrospectiv 84 de fișe medicale ale pacienților diagnosticați cu reacții alergice acute, care s-au aflat la tratament în secțiile: ATI, terapie, pneumologie și gastroenterologie ale SCM „Sf. Arh. Mihail” în perioada anilor 2012-2016 cu vârsta medie  $43,7 \pm 1,57$  ani; bărbați – 24 (28,6%), femei – 60 (71,4%).

Au fost realizate și analizate: anamneza ereditară și alergologică, datele clinice și paraclinice: hemo-leucograma, IgE, bilirubina, ALAT, ASAT, glicemia, ureea, creatinina, colesterolul, urograma, ecografia organelor interne, radiografia pulmonară, ECG. Rezultatele obținute au fost supuse analizei statistice cu utilizarea mediei aritmetice și a deviației standard.

**Rezultate și discuții.** Analiza fișelor medicale a evidențiat frecvența crescută de reacțiilor alergice la femei 60 (71,4%) în comparație cu bărbații 24 (28,6%) (figura 1). Vârsta pacienților a fost cuprinsă

între 19 și 75 ani, iar vârsta medie a fost de  $43,7 \pm 1,57$  ani. Pacienții au fost repartizați pe grupe de vârstă: 36 (42,8%) – în grupa de vârstă 18-40 ani, 35 (41,7%) pacienți în grupa 41-60 ani și 13 (15,5%) pacienți cu vârsta peste 60 ani (figura 2). Datele studiului respectiv, privind genul și vârsta pacienților cu alergii confirmă datele din literatură [10].

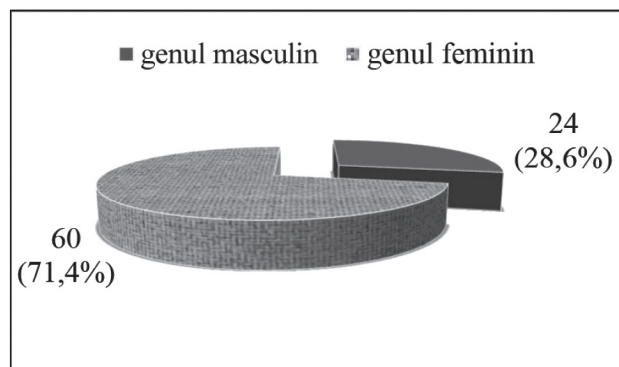


Fig. 1. Repartizarea pacienților după gen

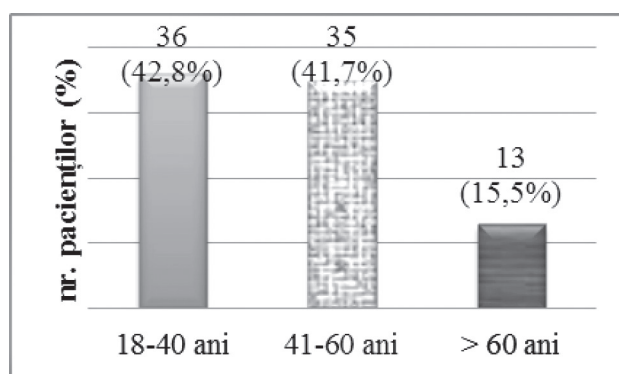


Fig. 2. Repartizarea pacienților pe grupe de vârstă

Studiul anamnesticalui ereditar a evidențiat în 30 (36%) cazuri prezența alergiei la unul sau la ambii părinți, însă ținând cont de faptul, că frecvent pacienții nu dispun de o informație deplină despre maladiile părinților și nu cunosc manifestările clinice ale alergiei (astmul bronhic, diverse erupții la nivelul pielii), se omit interpretările corecte ale reacțiilor alergice (figura 3). Astfel, analiza minuțioasă a anamnezei la acești pacienți este la moment foarte importantă.

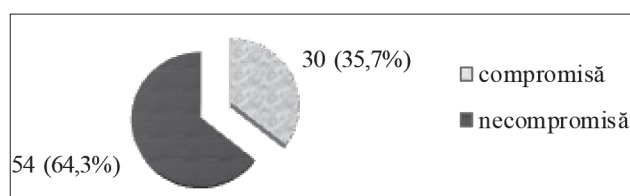


Fig. 3. Ponderea anamnezei ereditare la pacienții cu alergoze acute

Aceste date reflectă o legătură strânsă între ereditatea compromisă și riscul crescut de a dezvolta o

reacție alergică acută, fapt confirmat de un studiu care a demonstrat inducerea sindromului Stevens-Johnson la interacțiunea antibioticului carbamazepin și HLA-B 1502 [2] și asocierea polimorfismului genelor IL-4 și IL-10, cu reacția de hipersensibilitate imediată la antibiotice din grupa beta-lactaminelor [4, 5, 6, 8].

Analizând etiologia reacțiilor alergice s-a determinat predominarea reacțiilor alergice de etiologie alimentară la 30 (35,7%) pacienți, medicamentoasă – 20 (23,8%), înțepare de insecte – 9 (10,7%), substanțe cosmetice – 6 (7,1%), etiologie necunoscută – 19 (22,6%) (figura 4).

Analiza minuțioasă a factorilor etiologici a scos în evidență faptul, că pacienții cu reacții alergice de etiologie alimentară anterior au suportat reacții alergice și la alți factori etiologici. Practic, orice produs alimentar potențial poate provoca o reacție alergică acută, însă studiul nostru a scos în evidență consumul de alimente, care conțin proteine animaliere și vegetale (ouăle, laptele, peștele, nucile). Studii similare au demonstrat predominarea reacțiilor alergice de etiologie alimentară, care conțin preponderent proteine [1].

Conform rezultatelor obținute, medicamentele au un rol important în declanșarea reacțiilor alergice, dar concepțiile moderne susțin, că alerggia medicamentoasă veritabilă este un fenomen mult mai rar întâlnit, deoarece este foarte dificil de a diferenția o reacție alergică de o reacție clinic similară provocată

de efectele adverse ale medicamentului sau de deficiențele congenitale ale fermeților, care la un individ sănătos participă la inactivarea medicamentului [3]. Conform rezultatelor cercetătorilor americani, riscul apariției reacțiilor alergice acute la medicamente constituie aproximativ 1-5%, iar în condiții de staționar – 15-25%, explicate prin administrarea medicamentelor i/m, i/v și prin administrarea concomitentă a mai multor medicamente [12]. La 7 (35%) pacienți din studiul prezent reacțiile alergice au apărut la 2-3 zile după administrarea medicamentului. Acest fapt este firesc, deoarece apariția hipersensibilității la medicament apare după interacțiunea inițială cu proteinele pacientului. La majoritatea pacienților – 13 (65%) pacienți, reacția alergică a apărut la câteva ore de la administrarea medicamentului, ceea ce confirmă faptul, că pacienții au fost sensibilizați prin administrarea anterioară de durată a acestor medicamente, cu dezvoltarea mecanismului imun de hipersensibilitate imediată IgE dependentă.

Rezultatele au arătat, că cea mai frecventă manifestare a reacțiilor alergice la pacienți a fost urticăria prezentă la 59 (70,2%), ce se explică prin activitatea imună a pielii [9] (figura 5).

În toate cazurile urticăria s-a asociat cu prurit cutanat, care a fost mai persistent în erupțiile papuloase. După datele din literatură, majoritatea cazurilor de urticărie au la origine mecanismul imun de hipersensi-

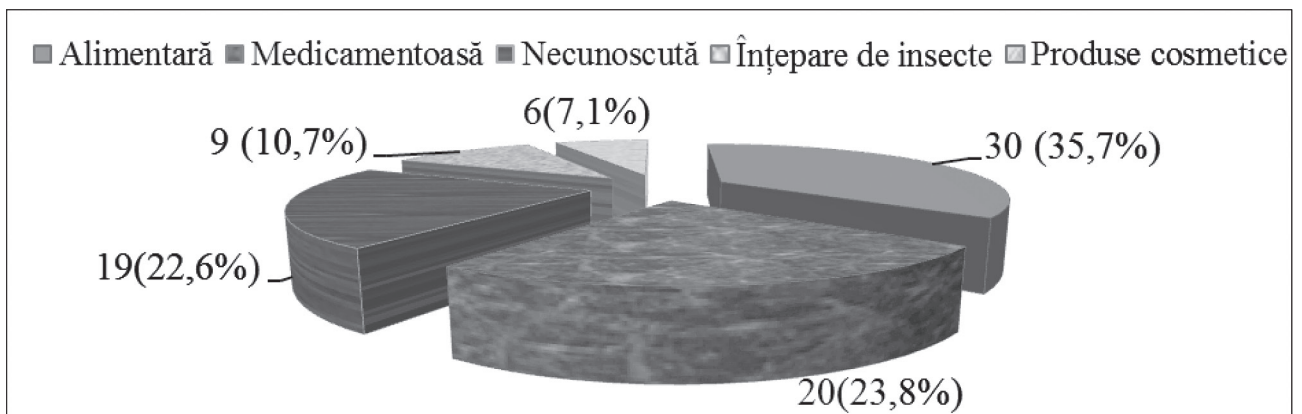


Fig. 4. Repartizarea reacțiilor alergice conform factorilor etiologici

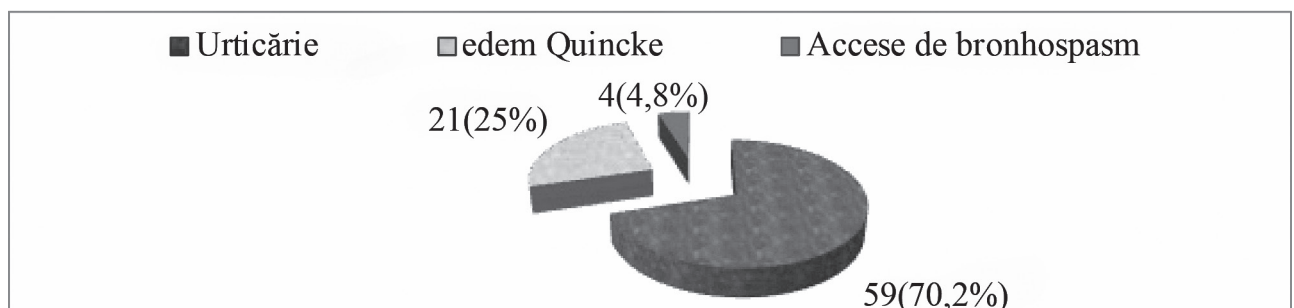


Fig. 5. Distribuția manifestărilor clinice în tabloul clinic al reacțiilor alergice acute

bilitate imediată, iar aproximativ 30% au un substrat autoimun preponderent în evoluția cronică. Mai mult ca atât, prin studii clinice și de laborator efectuate timp de 20 de ani, s-a demonstrat, că statistic urticăria de origine autoimună la pacienți este în creștere la nivel internațional [3]. Erupțiile urticăriene în maladiile autoimune mediate de IL-1, fiind un simptom precoce în tabloul clinic, pot servi ca prim semn în diagnosticarea rapidă a acestor maladii, ce permite inițierea precoce a tratamentului și prevenirea complicațiilor pe termen lung [3]. În studiul nostru în 13 (61,9%) cazuri urticăria s-a asociat cu edemul Quincke. Edemul Quincke solitar a fost prezent la 8 (38,1%) pacienți și s-a caracterizat printr-o evoluție accelerată, cu apariția edemului dur al feței, buzelor, pleoapelor – 3 (37,5%) pacienți, iar la 5 (62,5%) – cu semne ale edemului laringian (dispnee, disfonie). La 4 (4,8%) pacienți reacția alergică s-a manifestat prin accese de bronhospasm (wheezing, raluri sibilante difuze la auscultația plămânilor).

### Concluzii.

1. Rezultatele obținute demonstrează, că reacțiile alergice acute se întâlnesc mai frecvent la femei.

2. Factorul etiologic al alergozelor acute a fost depistat la majoritatea pacienților, cel mai frecvent fiind cel alimentar, urmat de medicamente; în 22% cazuri a rămas necunoscut.

3. Ereditatea prezintă un factor de risc major în alergozele acute.

### Bibliografie

1. Asai Y. *Late Onset of Acute Urticaria after Bee Stings*. Y. Asai, H. Uhara, A. Miyazaki et al. *Case Rep Dermatol*. 2016, 8(3), p. 341-343.

2. Chung W.H. et al. *Medical genetics: a marker for Stevens–Johnson syndrome*. *Nature*. 2004, 428(6982), p. 486. <http://dx.doi.org/10.1038/428486a>.

3. Leru P. M. *Bolile alergice și respiratorii obstructive cronice, factori de risc, complicații și comorbidități*. [https://www.researchgate.net/publication/316240781\\_Bolile\\_alergice\\_si\\_respiratorii\\_obstructive\\_cronice\\_factori\\_de\\_risc\\_complicatii\\_si\\_comorbiditati](https://www.researchgate.net/publication/316240781_Bolile_alergice_si_respiratorii_obstructive_cronice_factori_de_risc_complicatii_si_comorbiditati)

4. Guglielmi L. et al. *IL-10 promoter and IL4-Ralpha gene SNPs are associated with immediate beta-lactam allergy in atopic women*. *Allergy*. 2006, 61(8), p. 921–927. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01067.x>.

5. Oussalah A. et al. *Task force “Genetic predictors of drug hypersensitivity” of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAACI. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review*. *Allergy*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12821>. [Epub ahead of print].

6. Pirmohamed M., Ostrov D.A., Park B.K. *New genetic findings lead the way to a better understanding of fundamental mechanisms of drug hypersensitivity*. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(2), p. 236–244. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.022>.

7. Kowalski M.L., Woessner K., Sanak M. *Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema*. *J Allergy Clin Immunol*. 2015, 136(2), p. 245–251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.021>

8. Schrijvers R. et al. *Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back*. *ClinTransl Allergy*. 2015, 5, p. 31. <http://dx.doi.org/10.1186/s13601-015-0073-8>.

9. Segal A.R. et al. *Cutaneous reactions to drugs in children*. *Pediatrics*. 2007, 120(4), p. 1082–1096. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2321>.

10. Г. С. Жумабекова и др. *Частота встречаемости и особенности течения аллергических реакций у взрослых*. 2017, 74 с.

11. Йегер Л. *Клиническая аллергология и иммунология*. 1990, тт. 1–3.

12. Прозоровский В. <https://www.nkj.ru/archive/articles/2778/> (Наука и жизнь, Аллергия на лекарство, 2003, 2с.)

13. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. *Аллергические заболевания*. М., изд-во «Триада-Х», 1999, 470 с.

14. *Руководство для практических врачей Клиническая аллергология* под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. Изд-во «Медпресс-информ», 2002, 623 с.

15. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. *Имунология*. М., изд-во «Медицина», 2000, 429 с.

16. Хутуева С.Х., Федосеева В.Н. *Аллергенспецифическая иммунотерапия бронхиальной астмы*. М., 2000, 249 с.

## INDICII IMUNITĂȚII LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ SUB INFLUENȚA TRATAMENTULUI COMPLEX.

Angela GUILA, Natalia ZINCENCO, Corina ROTARU-LUNGU,  
Serghei GHINDA, Valentina CHIROȘCA, Elena PRIVALOV

IMSP Institutul de Ftziopulmunologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău

**Rezumat.** La 49 de pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, care au urmat tratament standard antituberculos, antiparazitar și imunocorectiv, a fost studiată dinamica indicilor răspunsului imun Th1 și Th2 și prezența corelației IL-5 cu eozinofilia și nivelurile ridicate de IgE. S-a stabilit că la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză se determină răspunsul imun de tip Th1 și Th2 cu deficit pronunțat de CD3 limfocite. S-a apreciat o corelație semnificativă între eozinofile și IL-5 ( $r = 0,77$ ), eozinofile și IgE ( $r = 0,64$ ) precum și între IgE și IL-5 ( $r = 0,53$ ) ceea ce confirmă interrelația și interacțiunea puternică a parametrilor studiați în evoluția clinică a tuberculozei pulmonare asociată cu invazia toxocarotică. O singură cură de tratament antiparazitar nu este suficientă pentru a normaliza disfuncționalitățile descoperite.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză pulmonară, toxocaroză, Th1, Th2, IL-5, CD3

### Summary. Immune indices in patients with pulmonary tuberculosis under the influence of complex therapy.

In 49 patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis, who underwent standard anti-tuberculous, antiparasitic and immunocorrective treatment, the dynamics of Th1 and Th2 immune response indices and the presence of IL-5 correlation with eosinophilia and high levels of IgE were studied. It has been established that patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis determine the Th1 and Th2 type immune response with pronounced CD3 lymphocyte deficiency. A significant correlation between eosinophils and IL-5 ( $r = 0.77$ ), eosinophils and IgE ( $r = 0.64$ ) as well as between IgE and IL-5 ( $r = 0.53$ ) was estimated which confirms interrelation and interaction of the parameters studied in the clinical evolution of pulmonary tuberculosis associated with toxocartical invasion. A single cure of antiparasitic treatment is not sufficient to normalize the discovered dysfunctions.

**Key-words:** pulmonary tuberculosis, toxocarosis, Th1, Th2, IL-5, CD3

### Резюме. Показатели иммунитета у больных туберкулезом легких под влиянием комплексного лечения.

У 49 больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом, получавших стандартное противотуберкулезное, противопаразитарное и иммунокорректирующее лечение изучали динамику показателей Th-1 и Th2-иммунного ответа и наличие корреляции IL-5 с эозинофилией и повышенным содержанием IgE. Установлено, что у больных туберкулезом легких в сочетании с токсокарозом определяется Th 1-й тип и Th 2-й тип иммунного ответа с выраженным дефицитом CD3 лимфоцитов; определяется сильная корреляционная связь между эозинофилами и IL-5 ( $r=0,77$ ), существенная корреляционная связь между эозинофилами и IgE ( $r=0,64$ ), а также между IgE и IL-5 ( $r=0,53$ ), что подтверждает сильную взаимосвязь и взаимовлияние изученных параметров в клинике туберкулеза легких, осложненного токсокарозной инфекцией; один курс противопаразитарного лечения не является достаточным для нормализации выявленных нарушений.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, токсокароз, Th1, Th2, IL-5, CD3

### Introducere.

Răspunsul imun în tuberculoza pulmonară constă în stimularea și proliferarea limfocitelor T orientate împotriva macrofașilor încărcate cu agentul patogen și producerea de limfokine (IFN- $\gamma$ ), care stimulează activitatea bactericidă a macrofașilor. Toate acestea duc la formarea granuloamelor, ceea ce limitează răspândirea micobacteriilor. Capacitatea limfocitelor CD4 și CD8 de a distruge micobacteriile intracelulare depinde de contactul cu celulele infectate și de capacitatea de a secreta molecule citolitice și antimicrobiene [4]. Răspândirea și intensitatea procesului tuberculos în plămâni multidrogrezistenți depind de interrelația producerii citokinelor pro- și antiinflamatorii și expresia lor în focarele inflamației [8]. Pentru tuberculoză este caracteristic răspunsul imun de tip

Th1 (IFN- $\gamma$ ). Celulele Th2 - produc IL-10, contribuind la producerea de imunoglobuline de către celulele B, inclusiv și a IgE [9].

Helmintiazele ocupă un loc important în structura morbidității infecțioase generale. Toxocaroză umană este o problemă medico-socială și economică de importanță majoră, cu răspândire globală și constituie o problemă de sănătate publică la nivel mondial. Sondaje seroepidemiologice au indicat că prevalența este de 2-5% în zonele urbane și de 14-37% în cele rurale ale țărilor occidentale, pe când în țările în curs de dezvoltare și cele tropicale, seroprevalența poate ajunge la valori de 50-80% [3]. În ultimii 10 ani în Moldova s-a stabilit o creștere de seroprevalența de la 37,0% la 58,9% [2].

Este cunoscut faptul că stimularea răspunsului

Th2 duce la inhibarea reacțiilor protectoare de tip Th1 [6]. Aceasta prezintă interes deosebit pentru regiunile endemice cu parazitoze intestinale, deoarece se știe că aceștia stimulează prioritar răspunsul Th2 și, prin urmare, inhibă răspunsul Th1 [7].

Una dintre cauzele tratamentului inefficient al tuberculozei și creșterea numărului de recurențe ar putea fi și asocierea cu patologia de etiologie infecțioasă [5, 1].

Un loc special în tulburările imune dezregulatorii la pacienții cu tuberculoză ocupă acele, care duc la maturarea preferențială a Th2-helperilor, în timp ce protecția anti micobacterii este prerogativa helperilor de tip Th1 [7].

**Scopul studiului** – dinamica răspunsului imun Th1 și Th2 sub influența tratamentului și studierea corelației IL-5 cu eozinofilia și hiper IgE la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză.

**Material și metode de cercetare.** Studiul a inclus 49 de pacienți cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, care au primit tratament standard antituberculos, antiparazitar și imunocorectiv. Pacienții au fost examinați înainte și după tratament. Au fost monitorizați următorii indici: numărul de limfocite, eozinofile, CD3 utilizând un citofluorometru Flow Cytometertrie (Partec PAS I), nivelul de citokine IFN- $\gamma$ , IL-10, utilizând seturi de reactive «Бектор-Бест», Rusia. Nivelul IL-5 s-a determinat prin metoda de analiză imunoenzimatică pe suport solid, utilizând chiturile de reactivi ai firmei DIA Source (Belgia). Prin analiza imunofermentativă a fost determinat nivelul de IgE (compania UBI Magiwell – SUA).

Analizarea rezultatelor obținute. Conținutul de IFN- $\gamma$ , citokinei de tip Th1 (tabelul 1), până la inițierea tratamentului a fost revelator mai mare de cât la persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ), după tratament indicele scade semnificativ ( $p < 0,001$ ), dar cu valori mai mari decât în grupa sănătoși ( $p < 0,01$ ). Conținutul de IL-10, citokină de tip Th2, a fost inexpressiv crescut

până la tratament, comparativ cu valorile celor din grupa sănătoși. După tratament, valorile indicelui de-screște. Aceasta ne sugerează că la pacienți predomină răspunsul imun de tip Th1.

Răspunsul imun de tip Th1, este confirmat de un conținut scăzut de limfocite până la inițierea tratamentului (mai redus decât la cei din grupul sănătoși ( $p < 0,001$ ). După tratament, numărul de limfocite crește relevant ( $p < 0,01$ ), dar, în continuare valorile rămân a fi mai mici decât la persoanele sănătoase ( $p < 0,01$ ). Valorile limfocitelor CD3 înainte de inițierea tratamentului a fost mai mic decât în grupul celor sănătoși ( $p < 0,001$ ). După tratament, acest indice se majorează ( $p < 0,01$ ) și veridic nu diferă de valorile din grupa sănătoși.

Conținutul IL-5 la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză înainte de tratament a fost marcat crescut ( $12,9 \pm 1,77$  pg/ml) comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,05$ ). După tratament, valorile IL-5 a crescut la  $24,7 \pm 2,24$  pg/ml ( $p < 0,01$ ), confirmând răspunsul imun Th2 la acești pacienți.

Numărul de eozinofile la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză înainte de tratament a fost veridic mai mare ( $10,1 \pm 1,21\%$ ) decât în cazul celor sănătoși ( $p < 0,001$ ). După tratament, valoarea acestuia practic nu s-a modificat ( $9,9 \pm 1,11\%$ ), astfel confirmând răspunsul imun Th2 la acești pacienți.

Valorile IgE la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză înainte de tratament a fost mai mare ( $194 \pm 16,5$  UI/ml) decât la cei sănătoși ( $p < 0,001$ ). După tratament, conținutul de IgE a scăzut semnificativ la  $119 \pm 12,8$  UI/ml ( $p < 0,001$ ), ceea ce iarăși confirmă, răspunsul imun Th2 la acești pacienți.

Între numărul de eozinofile și IgE a fost stabilită o corelație semnificativă ( $r = 0,64$ ). Eozinofilele, IgE și IL-5 sunt markeri ai inflamației alergice și între valorilor lor există o legătură reciprocă elocventă ( $r = 0,53$ ).

Tabelul 1.

Parametrii studiați (M  $\pm$  ES)

Indice	Sănătoși	Pacienți	
		până la tratament	după tratament
Limfocite (%)	36,1 $\pm$ 0,33	25,2 $\pm$ 1,48 $\circ$	31,6 $\pm$ 1,24 $\bullet\circ$
Eozinofile (%)	1,7 $\pm$ 0,10	10,1 $\pm$ 1,21 $\circ$	9,9 $\pm$ 1,11
CD3 (%)	67,4 $\pm$ 0,53	60,4 $\pm$ 0,87 $\circ$	66,3 $\pm$ 0,91 $\bullet$
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	32,9 $\pm$ 1,35	66,4 $\pm$ 3,34 $\circ$	50,3 $\pm$ 2,86 $\bullet\circ$
IL-10 (pg/ml)	4,6 $\pm$ 0,71	7,8 $\pm$ 1,60 $\circ$	7,6 $\pm$ 2,21
IL-5 (pg/ml)	3,8 $\pm$ 0,23	12,9 $\pm$ 1,77 $\circ$	24,7 $\pm$ 2,24 $\bullet\circ$
IgE (UI/ml)	9,6 $\pm$ 0,45	194 $\pm$ 16,5 $\circ$	119 $\pm$ 12,8 $\bullet\circ$

Veridicitate:  $\bullet$  - înainte și după tratament;  $\circ$  - în comparație cu cei sănătoși

Astfel:

➤ la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, predomină răspunsul imun de tip Th1 și Th2 cu o deficiență pronunțată de limfocite CD3;

➤ se stabilește o corelație puternică între eozinofile și IL-5 ( $r = 0,77$ ), eozinofile și IgE ( $r = 0,64$ ), precum și între IgE și IL-5 ( $r = 0,53$ ); care confirmă interrelația și interacțiunea puternică a parametrilor studiați în clinica tuberculozei pulmonare asociată cu toxocaroză;

➤ o singură cură de tratament antiparazitar nu este suficient pentru a normaliza disfuncționalitățile descoperite.

#### Bibliografia:

1. Elliott A.M., Namujju P.B., Mawa P.A., Quigley M.A., Nampijja M., Nkurunziza P.M., Belisle J.T., Mwangi M., Whitworth J.A. *A randomised controlled trial of the effects of albendazole in pregnancy on maternal responses to mycobacterial antigens and infant responses to Bacille Calmette-Guérin (BCG) immunization*. BMC Infect Dis. 2005, 5, p. 115.

2. Plăcintă Gheorghe. *Toxocaroză – problemă actuală a serviciului medical și sanitar public*. Chișinău, 2017, 240 p.

3. Plăcintă Gheorghe. *Toxocaroză: aspecte medico-sociale; manifestări clinico-evolutive; conduita managerială și terapeutică*. Autoref. Dis. Hab. Chișinău, 2019, 45p.

4. Stegelmann F., Bastian M., Swoboda K. et al. *Coordinate expression of CC chemokine ligand 5, granulysin and perforin in CD8+ T cells provides a host defense mechanism against Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol. 2005, 175(11), p. 7474-83.

5. Tarasyuk O.O., Verbinets A.V., Tkach O.A. et al. *The role of some factors in reactivation of tubercular process*. Al IV-lea Congres național de ftizio pneumologie din Republica Moldova „Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice”, Chișinău, 2009, p. 28.

6. Turner J.D., Faulkner H., Kamgno O. et al. *Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in a human intestinal helminth infection*. Infect. Dis. 2003, 188, p. 1768-1775.

7. Давис Н.А., Исламова Ж.И., Парпиева Н.Н., Белоцерковец В.Г., Осипова С.О. *Влияние сопутствующих кишечных паразитов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулезом легких*. Туберкулез и болезни легких. 2012, 2, с. 47-50.

8. Суркова Л.К., Скрыгина Е.М., Гуревич Г.Л. и др. *Продукция цитокинов у больных прогрессирующим туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью*. Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. 2007, 4, с. 102 – 107.

9. Чернушенко Е. Ф., Кадан Л. П., Панасюкова О. Р., Петишкина В. Н., Цыганкова Л. М. *Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких*. Український пульмонологічний журнал. 2010, 2, с. 39-43.

## CARACTERISTICA EXPRESIVITĂȚII INTOXICAȚIEI ENDOGENE LA BOLNAVII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN ASOCIERE CU TOXOCAROZĂ

Angela GUILA - Șef secție LCBI a IMSP SCM "Sfântul Arhangel Mihail", doctorand

IMSP Institutul de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc”

**Rezumat.** La 53 de pacienți care au prezentat tuberculoză pulmonară în combinație cu toxocaroză, tratați standard antituberculoză, antiparazitar și imunocorrectiv au fost studiați indicatorii de intoxicație endogenă cu aprecierea severității lor. S-a stabilit superioritatea și precizia avansată a metodei propuse în determinarea severității intoxicației endogene. A fost confirmat, că la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu toxocaroză, persistă suprimarea numărului de limfocite CD3, activarea limfocitelor CD19, ce cauzează suprimarea parametrilor de testare a NBT. O scădere a severității indicilor de intoxicație endogenă duce la o îmbunătățire a indicilor limfocitelor CD3, a limfocitelor CD19 și a indicilor testului NBT.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză pulmonară, toxocaroză, intoxicație endogenă

**Summary.** Characteristics of the severity of endogenous intoxication in patients with pulmonary tuberculosis in association with toxocarosis.

The severity of the endogenous poisoning indicators were studied in 53 patients with pulmonary tuberculosis in combination with toxocarosis, treated standard antituberculosis, antiparasitic and immunocorrective. The superiority and advanced precision of the proposed method in determining the severity of endogenous intoxication has been established. It has been confirmed that in patients with pulmonary tuberculosis associated with toxocarosis, persist CD3 lymphocyte suppression, activation of CD19 lymphocytes, causing suppression of NBT test parameters persists. A decrease in the



severity of signs of endogenous intoxication results in an improvement in the CD3 lymphocytes, CD19 lymphocytes and NBT assay indices.

**Key-words:** pulmonary tuberculosis, toxocarosis, endogenous intoxication

**Резюме. Характеристика выраженности эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких в сочетании с токсикарозом.**

У 53 больных туберкулезом легких в сочетании с токсикарозом, получавших стандартное противотуберкулезное, противопаразитарное и иммунокорректирующее лечение исследовали метод определения и выраженность показателей эндогенной интоксикации. Установлено, что предложенный метод определения выраженности эндогенной интоксикации позволяет в большем объеме и более точно характеризовать эндогенную интоксикацию. У больных туберкулезом легких в сочетании с токсикарозом отмечено подавление количества CD3 лимфоцитов, активация CD19 лимфоцитов, супрессия показателей НСТ-теста. Снижение выраженности показателей эндогенной интоксикации ведет к улучшению показателей CD3 лимфоцитов, CD19 лимфоцитов и показателей НСТ-теста.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, токсикароз, эндогенная интоксикация.

## Introducere

În ultimii ani intoxicația endogenă în diferite stări patologice este reflectată în multiple studii științifice, aceasta constituind unul dintre cele mai importante criterii care determină gravitatea stării organismului în caz de patologie [8].

Intoxicația endogenă este considerată drept unul din mecanismele universale ale patogenezei diverselor maladii care se traduce realizează prin eliminarea din focarul infecțios în sânge a produselor toxice, răspândirea acestora în organism prin fluxul sangvin și interacțiunea lor asupra altor organe și țesuturi. Dezvoltarea tulburărilor patologice în organism în timpul intoxicației endogene depinde de echilibrul a două procese diametral opuse: viteza de formare și eliminare în sânge a endotoxinelor, pe de o parte, și eliminarea (detoxificarea) acestor substanțe realizată de sistemele de apărare ale organismului, pe de altă parte. Elaborarea unei metodologii de evaluare imunologică probatorie a gravității stării pacienților în dezvoltarea endotoxicozei este una din problemele urgente ale medicinei moderne, în particular a imunologiei clinice [6].

În dezvoltarea intoxicației endogene un rol important îl are încălcarea protecției imunobiologice. O mare parte din autori indică o scădere atât a factorilor celulari, cât și celor umorali ai imunității. Unii autori însă, arată o scădere numai a lanțului celular al imunității cu funcționarea normală sau crescută a indicilor imunității umorale. Este stabilit, că atunci când se produce intoxicația endogenă are loc decompensarea sistemului limfoid, scăderea numărului de limfocite, inhibarea capacității de transformare blastică a limfocitelor T și reducerea capacității de fagocitoză. De asemenea se urmărește o dependență directă între gradul de severitate a intoxicației endogene și gradul de supresie a rezistenței nespecifice a organismului. Rolul principal în dezvoltarea intoxicației endogene este atribuit neutrofilelor activate, derivate ale leucocitelor polimorfonucleare activate și ale citokinelor și

care posedă o acțiune de vătămare a țesuturilor [7, 3].

Sindromul intoxicației endogene a fost studiat la bolnavii cu tuberculoză pulmonară infiltrativă și totodată a fost evaluată eficacitatea aplicării preparatului Polisorb pentru corecția acestei stări. Rezultatele studiului arată că la această categorie de pacienți pe durata întregii cure de chimioterapie se păstrează o endotoxicoză clar expresată, iar includerea în tratamentul complex al maladiei a preparatului Polisorb contribuie la diminuarea nivelului de intoxicație endogenă și normalizarea indicilor reactivității imune a organismului [5].

Rezultatele unui alt studiu imunobiologic complex realizat pe 180 bolnavi de tuberculoză pulmonară au demonstrat că la dispariția semnelor de intoxicație starea sistemului imunitar s-a ameliorat doar la 1/3 dintre pacienți cu prevalarea fonului premorbid necomplicat, la restul pacienților imunosupresia păstrându-se la același nivel sau intensificându-se, la fel ca și la pacienții cu deficiență imunologică premorbidă [4].

Deci, la pacienții cu tuberculoză pulmonară pentru care endotoxicoza cu diverse grade de severitate a acesteia este unul din sindroamele caracteristice, este oportună realizarea simultană în cadrul tratamentului complex al maladiei a detoxifierii și a imunocorecției.

**Scopul** lucrării a constituit elaborarea și adaptarea noilor procedee de evaluare a gradului de exprimare a intoxicației endogene la bolnavii de tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroză.

**Material și metode.** La 53 pacienți cu tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroză s-a determinat titrul CIC cu masă moleculară mare (PEG 2,5%, cu toxicitate redusă), titrul CIC cu masă moleculară medie (PEG 4,2%, cu toxicitate moderată) și titrul CIC cu masă moleculară mică (PEG 8,0%, cu toxicitate înaltă) în calitate de marcheri ai intoxicației endogene după metodologia propusă de noi (Ghinda S. și coaut., 2016). Nivelurile de subpopulații ale limfoci-

Tabelul 1

**Indicii CIC la bolnavii de tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroză**

Indicii	PEG 2,5%	PEG 4,2%	PEG 8,0%
Persoane sănătoase (UC)	7,2±0,35▪	25,2±0,84▪	245,5±7,16▪
Valori absolute (UC) până după	29,9±2,79 21,9±2,76○	66,9±3,67 51,1±3,42○	541±23,1 410±23,0○
Indicii pozitivi (abs/%) până după	44 / 83,02 28 / 52,83	43 / 75,44 26 / 49,06	45 / 84,91 23 / 43,39
Indicii pozitivi înalți (abs/%) până după	14 / 26,42 9 / 16,98	16 / 30,19 10 / 18,87	9 / 16,98 6 / 11,32

▪ - persoane sănătoase și bolnavii la internare ○ - bolnavii până și după tratament

telor T și B (CD3, CD19) s-au determinat cu ajutorul metodei Flow Cytomertrie (Partec PAS I). Testul cu nitroblutetrazoliu (testul-NBT) s-a efectuat după metoda propusă de noi [1].

**Rezultate și discuții.** Până la tratament, titrul CIC (în valori absolute) cu masă moleculară mare (PEG 2,5%) ce posedă toxicitate redusă (tabelul 1) a fost la bolnavi concludent mai mare ( $p < 0,001$ ), decât la persoanele sănătoase. După tratament, nivelurile CIC-PEG 2,5% veridic s-au micșorat ( $p < 0,05$ ). Conținutul CIC cu greutate moleculară medie (PEG 4,2%) ce posedă toxicitate moderată a fost la internare la fel mai majorat ( $< 0,001$ ), comparativ cu nivelurile acestui indice determinat la persoanele sănătoase. În evoluția tratamentului, conținutul CIC-PEG 4,2% s-a micșorat ( $p < 0,01$ ). De asemenea și nivelurile CIC cu masă moleculară mică (PEG 8,0%) și cu toxicitate înaltă au fost la bolnavi concludent mai înalte ( $p < 0,001$ ), comparativ cu persoanele sănătoase. După tratament, nivelurile CIC-PEG 8,0% s-au micșorat ( $p < 0,001$ ). Astfel, la bolnavii de tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroză se observă un conținut înalt al tuturor celor trei categorii de CIC în comparație cu persoanele sănătoase, în evoluția tratamentului nivelurile acestora diminuându-se veridic, mai accentuat această dinamică fiind caracteristică pentru CIC mai toxice.

Numărul bolnavilor (abs/%) cu indici pozitivi ai conținutului CIC de toate categoriile a fost aproximativ același, în dinamica tratamentului diminuându-se mai lent numărul bolnavilor cu CIC cele mai puțin toxice. Cel mai rapid a scăzut numărul bolnavilor cu fracțiile cele mai toxice.

Numărul bolnavilor (abs/%) cu indicii pozitivi înalți ai conținutului CIC de toate categoriile de asemenea a fost aproximativ același. După tratament, mai încet a scăzut numărul bolnavilor cu fracțiile de CIC înalt toxice și mai rapid a descrescut numărul bolnavilor cu fracțiile de CIC cu cea mai înaltă toxicitate. Această dinamică a rezultatelor demonstrează că scăderea veridică a CIC cu masă moleculară mică (PEG

8,0%) și cu cea mai înaltă toxicitate se produce din contul indicii lor ne semnificativ sau moderat crescuți. Bolnavii cu indicii foarte înalți ai conținutului CIC în dinamică s-au modificat puțin. Pentru acești bolnavi în scopul normalizării indicilor nominalizați este necesară realizarea a mai multor cure de tratament.

Tabelul 2

**Indicii CIC cu diferit grad de exprimare a intoxicației endogene la bolnavii de tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroză până și după tratament**

Indicii	Până	După	Modificarea produsă
Grad 0	1 / 1,89	11 / 20,75	s-a majorat de 11 ori
Grad 1	2 / 3,77	10 / 18,87	s-a majorat de 5 ori
Grad 2	13 / 24,53	14 / 26,42	s-a majorat de 0,93 ori
Grad 3	23 / 43,39	9 / 16,98	a scăzut de 2,5 ori
Grad 4	14 / 26,42	9 / 16,98	a scăzut de 1,5 ori

Până la tratament (tabelul 2) a fost depistat doar un singur bolnav cu gradul 0 de exprimare a intoxicației endogene (indicii CIC de toate categoriile cu nivelurile normale). După tratament, numărul bolnavilor a constituit 11, prin urmare a crescut de 11 ori. Până la tratament, au fost diagnosticați 2 bolnavi cu gradul 1 de exprimare a intoxicației endogene, după tratament aceștia constituind 10, prin urmare crescând de 5 ori. Numărul bolnavilor cu gradul 2 de intoxicație endogenă, atât anti-, cât și post-tratament nu s-a modificat. Cel mai mare număr de bolnavi până la tratament (43,39%) a fost cel al bolnavilor cu gradul 3 al intoxicației endogene și care în dinamica tratamentului s-a micșorat de 2,5 ori. Aproximativ la un sfert de bolnavi (26,42%) la internare a fost diagnosticat gradul 4 al intoxicației endogene, acesta descrescând în rezultatul tratamentului de 1,5 ori. Deci, rezultatele obținute confirmă repetat că la bolnavii cu indicii pozitivi foarte înalți ai conținutului CIC (grade înalte ale intoxicației endogene), acești indici în dinamică s-au

modificat puțin, necesitând astfel în scop de normalizare, efectuarea mai multor cure de tratament.

Tabelul 3

**Indicii reactivității imune la bolnavii de tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroza până și după tratament**

Indicii	Persoane sănătoase	Până	După
CD3	67,4±0,53	56,0±0,93 <sup>▪</sup>	62,4±1,08 <sup>▫</sup>
CD19	11,8±0,48	13,2±0,51 <sup>▪</sup>	10,7±0,46 <sup>▫</sup>
Testul NBT	0,14±0,006	0,11±0,003	0,14±0,005

▪ - persoane sănătoase și bolnavii la internare ▫ - bolnavii până și după tratament

Conținutul limfocitelor T (CD-3) a fost la bolnavi concludent mai scăzut până la tratament ( $p < 0,001$ ) față de persoanele sănătoase. După tratament, conținutul limfocitelor T (CD-3) a crescut veridic ( $p < 0,001$ ). Comparativ cu persoanele sănătoase, limfocitele B (CD-19) au avut niveluri veridic mai înalte ( $p < 0,05$ ). În dinamica tratamentului, conținutul limfocitelor B (CD-19) s-a micșorat veridic ( $p < 0,001$ ). Valorile testului NBT la bolnavi au fost până la tratament, concludent mai scăzute comparativ cu persoanele sănătoase ( $p < 0,001$ ). După tratament, valorile testului NBT au crescut veridic ( $p < 0,001$ ) și nu s-au deosebit de nivelurile normale caracteristice acestui indice.

**Concluzie.** Așadar, pentru bolnavii de tuberculoză pulmonară în asociere cu toxocaroza incluși în acest studiu, este caracteristic un proces de suprimare a imunității mediate T celular, activare a imunității mediate B celular și de supresie a rezistenței preimune ceea ce corespunde gradului de expresie a intoxicației endogene. Ameliorarea indicilor reactivității imune și celor ai rezistenței preimune duce la rândul

său, la normalizarea indicilor intoxicației endogene și viceversa.

Implementarea metodei de determinare a gradului de intoxicație endogenă permite a determina mai complex și mai precis starea bolnavului [2].

**Bibliografie**

1. Ghinda S. ș.a. *Modificarea testului de reducere a nitroblutetrazoliului*. Certificat de inovator N. 4, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc” la 20.11.1997.
2. Ghinda S., Ababii I., Danilov L., Chiroșca V., Lesnic E., Caraiani O., Guila A. *Metodă de determinarea gradului de intoxicație endogenă la copii cu amigdalită cronică*. Brevet de invenție MD 963 Z 2016.05.3, BOPI nr. 10/2015.
3. Гриппи М.А. *Патофизиология легких*. М.: Бином; Х.: МТК-книга, 2005, 304 с.
4. Ильинская И.Ф. *Патогенетические основы индивидуализированной иммунокоррекции при туберкулезе*. Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. 2011, 3, с. 55-60.
5. Мордык А.В., Иванова О.Г., Пеханова М.А., Кудряшова Л.А., Руднева Ю.В., Шибкова Л.А., Малышева О.В. *Изучение особенностей эндогенной интоксикации у больных инфильтративным туберкулезом и подходы к ее коррекции*. Сборник материалов XVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2 -16 апреля 2010, с. 329.
6. Потехина Ю. П., Кизова Е. А., Щербатюк Т. Г., Бузоверя М. Э., Щербак Ю. П. *Способ диагностики эндогенной интоксикации*. 2010. <http://www.freepatent.ru/patents/2395087>
7. Разнатовская Е.Н. *Биохимические и иммунологические аспекты эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких*. Запорожский медицинский журнал. 2012, 1(70), с. 20-23.
8. Разнатовская Е.Н. *Интегральные индексы эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких*. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2012, 2(9), с. 119-120.

## OBSERVAȚII TERAPEUTICE A GASTROPATIEI PORTAL HIPERTENSIVE LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ VIRALĂ C

Svetlana CHIȘLARU - vicedirector medical, medic gastroenterolog

IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail”

**Rezumat.** Investigațiile endoscopice au constatat la toți pacienții din studiu formă ușoară a gastropatiei portal hipertensive: 33,3% cazuri cu aspect mozaicat (tip „piele de șarpe”) și 66,7% cazuri cu aspect hiperemic (tip vârgat). Tabloul clinico-paraclinic la pacienții cu gastropatie portal hipertensivă și ciroză hepatică include sindromul dispeptic (96,7%), sindromul astenic (96,7%), sindromul de hipertensiune portală (96,7%), sindromul anemic (60,0%), sindromul holestatic (30,0%), sindromul icteric (26,7%), sindromul hemoragic (10,0%), varice esofagiene (80,0%) și ascită (40,0%). Tratatamentul cu pentoxifilină a pacienților cu gastropatie portal hipertensivă a avut efecte de ameliorare semnificativă a tabloului clinic și de îmbunătățire a profilului biochimic: reducere statistic semnificativă a nivelului bilirubinei, tendință de micșorare a nivelului fosfatazei alcaline, transaminazelor, glutamiltranspeptidazei și probei cu timol.

**Cuvinte-cheie:** ciroză hepatică, hipertensiune portală, sindrom.

### Summary. Management of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis C

Endoscopic investigations have found the mild form of portal hypertensive gastropathy in all the patients included in the study: mosaic-like pattern (snake skin pattern) - in 33,3 % and superficial reddening - in 66,7% cases. Clinical and paraclinical manifestations in patients with portal hypertensive gastropathy and liver cirrhosis include the dyspeptic syndrome (96,7%), asthenic syndrome (96,7%), portal hypertension syndrome (96,7%), anemic syndrome (60,0%), cholestatic syndrome (30%), icteric syndrome (26,7%), haemorrhagic syndrome (10%), esophageal varices (80%) and ascites (40%). Pentoxifylline treatment of the patients with portal hypertensive gastropathy had significant improvement in the clinical picture and improved biochemical profile: a statistically significant reduction in bilirubin level and decreasing tendency of the level of alkaline phosphatase, transaminases, glutamyl transpeptidase and thymol.

**Key-words:** liver cirrhosis, portal hypertension, syndrome

### Резюме. Лечение портальной гипертензионной гастропатии у пациентов циррозом печени C.

Эндоскопические исследования обнаружили у всех пациентов легкую форму портальной гипертензионной гастропатии: 33,3% случаев с мозаичным аспектом (тип «змеиной кожи») и 66,7% случаев с гиперемизованным аспектом («исчерченный» тип). Клинико-параклиническая картина у пациентов с портальной гипертензионной гастропатией и циррозом печени включает: диспепсический синдром (96,7%), астено-невротический синдром (96,7%), синдром портальной гипертензии (96,7%), анемический синдром (60,0%), холестатический синдром (30,0%), желтушный синдром (26,7%), геморрагический синдром (10,0%), варикозное расширение вен пищевода (80,0%) и асцит (40,0%). Лечение пентоксифилином пациентов с портальной гипертензионной гастропатией привело к значительному улучшению клинической картины и биохимического профиля: статистически значимое снижение уровня билирубина, тенденция к снижению уровня щелочной фосфатазы, трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы и тимоловой пробы.

**Ключевые слова:** цирроз печени, портальная гипертензия, синдром.

### Introducere.

Gastropatia portal hipertensivă, manifestare a sindromului de hipertensiune portală, indiferent de etiologia acestuia, este mai des asociată cirozei hepatice [1, 2, 3, 5]. Leziunea se definește ca o entitate endobioptică, descrisă relativ recent, ce presupune modificări morfofuncționale la nivelul mucoasei și submucoasei gastrice, obligatoriu corelate cu prezența hipertensiunii portale și frecvent asociate cu varice esofagiene și/sau gastrice [1, 2, 4].

În literatura de specialitate se descriu forme ușoare și forme severe de gastropatie portal hipertensivă. Forma ușoară include trei aspecte endoscopice: aspect mozaicat (tip „piele de șarpe”), aspect hiperemic (tip „vârgat”) și aspect de „rash scarlatiniform”. Forma severă se prezintă sub două înfățișări: spoturi hemoragi-

ce difuze și sângerare gastrică difuză. Leziunile pot fi în orice regiune a stomacului, însă cea mai frecventă localizare este la nivelul fornixului. În microcirculația gastrică, histologic apar modificări cunoscute de tip congestiv (ectazii vasculare), cu absența infiltratului inflamator sau cu infiltrație minimă [1].

Pe parcursul ultimelor decenii au fost realizate multiple studii, care au evaluat factorii ce influențează apariția și evoluția gastropatiei portal hipertensive la pacienții cu ciroză hepatică, au fost elaborate câteva metode eficiente de tratament și profilaxie a hemoragiilor variceale. Profilaxia farmacologică sau prin tratament endoscopic reduce riscul hemoragiilor și este indicată tuturor pacienților cu varice largi, indiferent de prezența sau absența hemoragiei în antecedente [6, 7, 8].

Totodată, până în prezent nu există un consens privind etiopatogenia, clasificarea, particularitățile clinice și evolutive ale gastropatiei portal hipertensive, frecvența în mucoasa gastrică și rolul *Helicobacter pylori* în mecanismul de dezvoltare al leziunii, eficiența metodelor de tratament, evaluarea riscului de hemoragie și a reacției la tratamentul invaziv și non-invaziv, relația dintre gastropatia portal hipertensivă și alte manifestări ale tractului gastrointestinal superior în ciroza hepatică. Studiul acestor aspecte principale va permite determinarea mai exactă a necesităților clinice specifice și individuale pentru fiecare pacient [9, 10].

Pentoxifilina, inhibitor al sintezei TNF- $\alpha$ , este administrată pacienților cu patologii hepatice, dar efectele sale la pacienții cu gastropatie portal hipertensivă în ciroza hepatică sunt necunoscute. Astfel, pentru a valida utilizarea generalizată a pentoxifilinei la acest grup de pacienți am efectuat un studiu clinic.

**Scopul** prezentului studiu constă în evaluarea eficienței tratamentului cu pentoxifilină a pacienților cu gastropatie portal hipertensivă în ciroza hepatică de etiologie virală C.

**Material și metode.** În studiu au fost înrolați 30 de pacienți (10 bărbați și 20 de femei) cu vârsta medie de  $62,5 \pm 1,9$  ani (de la 43 până la 81 de ani) cu ciroză hepatică virală C, sindrom de hipertensiune portală și gastropatie portal hipertensivă, internați și tratați în secția gastroenterologie a Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhangel Mihail” în anul 2018. Toți subiecții incluși în studiu au semnat acordul de informare.

Evaluarea în dependență de grupul de vârstă a constatat că: 4 (13,3%) pacienți aveau vârsta sub 50 de ani, 9 (30,0%) pacienți aveau vârsta în limitele 51-60 de ani și 17 (56,7%) pacienți aveau vârsta peste 60 de ani. Nu s-a constatat diferență semnificativ statistică privind valoarea medie a vârstei în funcție de sex:  $59,2 \pm 1,8$  ani printre bărbați și  $64,2 \pm 2,6$  ani printre femei ( $p > 0,05$ ).

În scopul evaluării tabloului clinic, complicațiilor, modificărilor endoscopice și histologice la pacienții cu gastropatie portal hipertensivă în ciroza hepatică virală C s-au aplicat mai multe metode de cercetare: anchetarea, examenul clinic și paraclinic, colectarea și estimarea informațiilor din documentația medicală (fișele de staționar, fișele de ambulatoriu, protocoalele investigațiilor endoscopice etc.) și metode de procesare statistică a datelor.

Diagnosticul de ciroză hepatică cu hipertensiune portală a fost confirmat prin estimarea datelor clinice și paraclinice: anamneza, tabloul clinic și investigațiile paraclinice (examenul ultrasonografic al ficatului

și splinei, investigații de laborator clinice, biochimice și imunologice, investigații instrumentale). Toți pacienții au fost supuși endoscopiei digestive superioare, efectuată de către același examinator, cu aprecierea gradului varicelor esofagiene prezente și severității gastropatiei portal hipertensive.

Au fost efectuate următoarele determinări serice: hemoglobina, bilirubina, fosfataza alcalină, alanina-aminotransferaza și aspartataminotransferaza, glutamiltranspeptidaza, albuminele, indicele de protrombină, proba cu timol.

Pentru repartizarea pacienților în funcție de severitatea gastropatiei portal hipertensive, am utilizat clasificarea McCormack (1985), clasificare simplă cu posibilitatea prezicerii riscului de hemoragie gastrică [1]:

- forma ușoară („mild gastropathy”) apare sub trei aspecte endoscopice: aspect mozaicat (tip „piele de șarpe”), aspect hiperemic (tip „vârgat”) și aspect de „rash scarlatiniform”;
- forma severă („severe gastropathy”) apare sub două aspecte endoscopice: spoturi hemoragice difuze și sângerare gastrică difuză.

Pacienții cu gastropatie portal hipertensivă și ciroză hepatică au administrat pentoxifilină (400 mg pentoxifilină comprimate orale de 3 ori pe zi). Tratamentul a fost efectuat în staționar o perioadă de 10 zile. Managementul medical a fost adaptat la starea fiecărui pacient. Evaluarea endoscopică în dinamică a fost efectuată la 20 de pacienți cu gastropatie portal hipertensivă.

Criteriile de ne-includere în lotul de tratament cu pentoxifilină au fost: gravitatea, lactația, pacienții care administrau anticoagulante, imunosupresoare, corticosteroizi, pacienții tratați pentru hipertensiune arterială, cu boală coronariană severă, HIV sau cu hipersensibilitate la pentoxifilină, pacienții după transplant sau care au administrat pentoxifilină cu 3 luni înainte de inițierea studiului, pacienții cu carcinom hepatocelular avansat sau cu boli asociate cu o speranță de viață mai puțin de 1 lună.

Pentru procesarea statistică a materialului au fost elaborate fișe speciale unde erau codificate datele examenului clinic și a explorărilor suplimentare. Metodele de completare a fișei de examinare, investigațiile de laborator și instrumentale au fost standardizate. Rezultatele investigațiilor au fost evaluate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Package for the Social Science” prin metode de analiză statistică variațională. Pentru estimarea diferențelor semnificative a valorilor medii dintre două grupe s-a utilizat criteriul Student. Datele tabelor de contingență au fost analizate prin metoda statisticii variaționale:  $\chi^2$  a lui Pearson,  $\chi^2$  cu corecția lui Yates sau metoda exactă

a lui Fisher. Statistic semnificative am considerat diferențele când valoarea bilaterală  $p < 0,05$ .

**Rezultate și discuții.** În ultimele decenii se constată o tendință de creștere a frecvenței cirozelor hepatice în toată lumea, deși nu peste tot aceiași factori sunt responsabili sau precumpănesc în etiologia cirozelor. Cele mai comune cauze sunt virusurile hepatice și alcoolul. Virusurile hepatitelor cronice B, D și C sunt cauzele cele mai importante care conduc la ciroză hepatică. Întrucât cronicizarea și evoluția spre ciroză hepatică este mai evidentă pentru virusul hepatic C, predomină ca număr pacienții cu ciroză hepatică cu această din urmă etiologie [14].

Toți pacienții incluși în studiu prezentau ciroză hepatică de etiologie virală C: în 13 (43,3%) cazuri Child-Pugh A, în 11 (36,7%) cazuri Child-Pugh B și în 6 (20,0%) cazuri Child-Pugh C. Ciropa hepatică era compensată la 12 (40,0%) pacienți și decompensată la 18 (60,0%) pacienți. Ciropa hepatică decompensată se prezenta preponderent portală în 14 (77,7%) cazuri și preponderent metabolică în 4 (22,3%) cazuri. În circa  $\frac{3}{4}$  (22-73,3%) din cazuri ciropa hepatică evolua lent progresiv și doar în 8 (26,7%) cazuri afecțiunea era stabilă, în peste  $\frac{4}{5}$  (25-83,3%) din cazuri procesul inflamator în ficat era în faza activă și doar în 5 (16,7%) cazuri procesul inflamator în ficat era în faza inactivă.

Evaluarea istoricului bolii a constatat o valoare medie a duratei cirozei hepatice de  $6,4 \pm 0,7$  ani (de la 1 până la 15 ani). În marea majoritate a cazurilor – 27 (90,0%) – factorul declanșator nu a fost identificat, în 2 (6,7%) cazuri substanțele chimice și în 1 (3,3%) caz abuzul de alcool au fost factorii declanșatori ai afecțiunii.

Pentru ciroza hepatică sunt caracteristice diverse afectări ale organelor digestive: boală de reflux gastroesofagian cu sau fără esofagită de reflux, gastropatie portală, ulcer gastric sau duodenal, pancreatită cronică cu insuficiența funcției exocrine, pancreatită acută, litiază biliară etc. [14]. Evaluarea antecedentelor eredo-colaterale a constatat că pacienții incluși în studiu nu au suportat hepatita acută și boală de reflux gastroesofagian cu esofagită de reflux. Gastrita cronică a fost consemnată de 10 (33,3%) pacienți, ulcerul gastric sau duodenal – de 1 (3,3%) pacient, pancreatita cronică – de 29 (96,7%) pacienți, litiaza biliară – de 11 (36,7%) pacienți și tabagismul – de 4 (13,3%) pacienți.

Gastropatia portal hipertensivă, manifestare a hipertensiunii portale, poate evolua și este răspunzătoare de 25-90% din hemoragiile digestive superioare în funcție de severitate [13]: riscul hemoragiilor digestive crește în gastropatia portal hipertensivă severă

(38-62%), comparativ cu gastropatia portal hipertensivă ușoară (3,5-31%) [11]. În studiul nostru, hemoragiile digestive superioare nu au fost constatate.

Evaluarea clinică a remarcat nutriție normală la 23 (76,7%) de pacienți, nutriție scăzută la 6 (20,0%) pacienți și obezitate la 1 (3,3%) pacient, hepatomegalie la 24 (80,0%) de pacienți și splenomegalie la 26 (86,7%) de pacienți.

La 70% pacienți cu ciroză hepatică este prezentă encefalopatia hepatică cu grad divers de manifestare. Encefalopatia hepatică latentă este prezentă la 51-62% dintre bolnavii de ciroză hepatică [15]. În studiul efectuat, encefalopatie hepatică prezentau 8 (26,7%) pacienți, inclusiv în 6 (20,0%) cazuri de gradul I și în 2 (6,7%) cazuri de gradul II.

Sindrom dispeptic (inapetență, grețuri, balonări postprandiale) manifestau 29 (96,7%) de pacienți, sindrom asteno-nevrotic (anxietate, fatigabilitate, somnolență, insomnie) – 29 (96,7%) de pacienți, sindrom de hipertensiune portală – 29 (96,7%) de pacienți, sindrom colestatic – 9 (30,0%) pacienți, sindrom icteric – 8 (26,7%) pacienți și sindrom hemoragic (epistaxis, gingivoragii, metroragii, erupții purpurice) – 3 (10,0%) pacienți.

Ascita este cea mai frecventă cauză de decompensare a cirozei hepatice și o manifestare vizibilă a hipertensiunii portale (în 40% cazuri) și a lezării parenchimului hepatic [14, 19]. În lotul de pacienți examinați, ascita a fost evidențiată în 12 (40,0%) cazuri, inclusiv la 2 (6,7%) pacienți de gradul I, la 4 (13,3%) pacienți de gradul II, la 3 (10,0%) pacienți de gradul III și la 3 (10,0%) pacienți de gradul IV. Ascita necomplicată a fost diagnosticată în 7 (23,3%) cazuri, ascita refractară – în 2 (6,7%) cazuri și ascita complicată – în 3 (10,0%) cazuri.

Fibroesofagogastroduodenoscopia reprezintă metoda de elecție pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală (varice esofagiene și gastrice, gastropatie portal-hipertensivă etc.). Varicele esofagiene sunt prezente la 60-90% dintre pacienții cu ciroză hepatică, iar frecvența acestei complicații crește concomitent cu gravitatea afecțiunii de bază. Existența gastropatiei portal hipertensive și a varicelor esofagiene este o predicție importantă pentru apariția hemoragiei variceale [14, 19]. Endoscopia digestivă superioară, efectuată la pacienții din lotul nostru de studiu, a remarcat varice esofagiene în 24 (80,0%) de cazuri, inclusiv la 6 (20,0%) pacienți de gradul I, la 16 (53,3%) pacienți de gradul II și la 2 (6,7%) pacienți de gradul III.

În lotul de studiu, toți 30 (100,0%) de pacienți prezentau gastropatie portal hipertensivă ușoară, inclusiv 10 (33,3%) pacienți cu aspect mozaicat (tip „piele de șarpe”) și 20 (66,7%) de pacienți cu aspect hiperemic

(tip „vărgat”). Localizarea cea mai frecventă a leziunilor în gastropatia portal hipertensivă este nivelul fornixului, dar acestea pot apărea și în alte regiuni ale stomacului [2, 11, 12]. În studiul nostru, în peste  $\frac{3}{4}$  (23-76,7%) din cazuri gastropatia portal hipertensivă era localizată pangastric, în 5 (16,7%) cazuri – în corpul gastric și în 2 (6,7%) cazuri – în fundus gastric.

Permeabilitatea mucoasei gastrice se prezenta crescută și secreția de mucus normală la toți 30 (100,0%) de pacienți, iar peristaltica gastrică era crescută la 23 (76,7%) de pacienți și micșorată la 7 (23,3%) pacienți.

Sindromul anemic a fost determinat la 18 (60,0%) pacienți cu o valoare medie a hemoglobinei de  $111,8 \pm 4,2$  g/l (de la 67 până la 157 g/l). Sindrom anemic de gradul I prezentau 12 (40,0%) pacienți, sindrom anemic de gradul II – 5 (16,7%) pacienți, sindrom anemic de gradul III – 1 (3,3%) pacient și doar la 12 (40,0%) pacienți acest sindrom nu a fost diagnosticat.

La pacienții cu ciroză hepatică și gastropatie portal hipertensivă sunt frecvent crescute nivelele bilirubinei serice, fosfatazelor alcaline, alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei [14]. La pacienții incluși în studiul nostru, valoarea medie a bilirubinei a constituit  $21,7 \pm 2,2$  mmol/l (de la 5 până la 48 mmol/l). Nivelul bilirubinei sub 35 mmol/l a fost determinat la 25 (83,3%) de pacienți și nivelul bilirubinei în limitele 35-50 mmol/l – la 5 (16,7%) pacienți.

Valoarea medie a fosfatazei alcaline reprezenta  $228,4 \pm 22,8$  u/l (de la 21 până la 662 u/l). Nivel normal al fosfatazei alcaline prezentau 23 (76,7%) de pacienți și nivel crescut – 7 (23,3%) pacienți.

Valoarea medie a alaninaminotransferazei era de  $41,2 \pm 7,9$  u/l (de la 9 până la 194 u/l). Nivel normal al alaninaminotransferazei prezentau 21 (70,0%) de pacienți, nivel crescut – 2 (6,7%) și nivel minimal – 7 (23,3%) pacienți.

Valoarea medie a aspartataminotransferazei a constituit  $39,6 \pm 5,2$  u/l (de la 10 până la 166 u/l). Nivel normal al aspartataminotransferazei a fost depistat la 19 (63,3%) pacienți, nivel crescut – la 1 (3,3%) pacient și nivel minimal – la 10 (33,4%) pacienți.

Valoarea medie a glutamiltranspeptidazei reprezenta  $74,3 \pm 12,9$  u/l (de la 15 până la 300 u/l). Nivel normal al acestui ferment prezentau 16 (53,3%) pacienți și nivel crescut – 14 (46,7%) pacienți.

Valoarea medie a albuminelor era de  $37,7 \pm 1,0$  g/l (de la 27 până la 49 g/l). Nivelul albuminelor mai mare de 35 g/l a fost determinat la 23 (76,7%) de pacienți, nivelul albuminelor în limitele 28-35 g/l – la 6

(20,0%) pacienți și nivelul albuminelor sub 28 g/l – la 1 (3,3%) pacient.

Valoarea medie a protrombinei a constituit  $70,4 \pm 2,2\%$  (de la 45 până la 96%). Nivelul protrombinei mai mare de 50% a fost depistat la 28 (93,3%) de pacienți și nivelul protrombinei în limitele 40-50% – la 2 (6,7%) pacienți.

Valoarea medie a probei cu Timol reprezenta  $6,8 \pm 0,9$  unități (de la 1 până la 23 de unități). Nivel normal al probei cu Timol prezentau 13 (43,3%) pacienți și nivel crescut – 17 (56,7%) pacienți.

Pentoxifilina este un derivat xantinic cu efect antiinflamator și proprietăți vasodilatatoare periferice, efect hepatoprotector și antifibrotic. Preparatul este utilizat pentru tratamentul insuficienței circulatorii periferice, arteriolare și venoase și a tulburărilor circulatorii cerebrale și retiniene [17].

Se cunoaște, de asemenea, că pentoxifilina are proprietăți anti TNF- $\alpha$ , iar în studii clinice a dus la ameliorarea fatigabilității, scăderea semnificativă a transaminazelor, ameliorarea semnificativă a indicelui de rezistență la insulină și a TNF- $\alpha$ , inhibarea celulelor stelate hepatice și sinteza de collagen *in vitro*. Aceste modificări produc efecte benefice asupra ficatului: reducerea hipertensiunii portale, scăderea leziunilor hepatice induse de lipopolizaharide, îmbunătățirea steatohepatitei non-alcoolice, reducerea riscului de dezvoltare și ameliorarea stării pacienților cu sindrom hepatorenal și hepatopulmonar, reducerea riscului de complicații la pacienții cu ciroză hepatică avansată și sporirea duratei de supraviețuire pe termen scurt la pacienții cu hepatită alcoolică severă. Mai important, unii autori au demonstrat o creștere a supraviețuirii la pacienții cu ciroză hepatică tratați cu pentoxifilină [16, 17, 18, 19].

Comparativ cu datele inițiale, după tratamentul cu pentoxifilină a pacienților din studiul nostru doar valoarea medie a bilirubinei s-a redus statistic semnificativ (de la  $21,7 \pm 2,2$  mmol/l până la  $16,2 \pm 1,6$  mmol/l;  $p < 0,05$ ). Nivelul bilirubinei s-a micșorat la 6 (30,0%) pacienți și nu s-a modificat la 14 (70,0%) pacienți.

Valorile medii ale hemoglobinei (de la  $111,8 \pm 4,2$  g/l până la  $108,8 \pm 4,6$  g/l;  $p > 0,05$ ), fosfatazei alcaline (de la  $228,4 \pm 22,8$  u/l până la  $216,2 \pm 21,3$  u/l;  $p > 0,05$ ), alaninaminotransferazei (de la  $41,2 \pm 7,9$  u/l până la  $38,6 \pm 8,1$  u/l;  $p > 0,05$ ), aspartataminotransferazei (de la  $39,6 \pm 5,2$  u/l până la  $37,8 \pm 5,7$  u/l;  $p > 0,05$ ), glutamiltranspeptidazei (de la  $74,3 \pm 12,9$  u/l până la  $73,8 \pm 13,4$  u/l;  $p > 0,05$ ) și probei cu Timol (de la  $6,8 \pm 0,9$  unități până la  $5,1 \pm 0,8$  unități;  $p > 0,05$ ) au prezentat doar o tendință de reducere, care nu a atins certitudine statistică.

Nivelul hemoglobinei a crescut la 7 (35,0%) paci-

enți și nu s-a modificat la 13 (65,0%) pacienți, nivelul fosfatazei alcaline s-a micșorat la 5 (25,0%) pacienți și nu s-a modificat la 15 (75,0%) pacienți, nivelul alaninaminotransferazei s-a micșorat la 6 (30,0%) pacienți și nu s-a modificat la 14 (70,0%) pacienți, nivelul aspartataminotransferazei s-a micșorat la 8 (40,0%) pacienți și nu s-a modificat la 12 (60,0%) pacienți, nivelul glutamiltranspeptidazei s-a micșorat la 4 (20,0%) pacienți și nu s-a modificat la 6 (80,0%) pacienți, nivelul probei cu Timol s-a micșorat la 2 (10,0%) pacienți și nu s-a modificat la 18 (90,0%) pacienți.

Valoarea medie a albuminelor ( $37,7 \pm 1,0$  g/l și  $37,7 \pm 1,1$  g/l;  $p > 0,05$ ) și valoarea medie a protrombinei ( $70,4 \pm 2,2\%$  și  $70,3 \pm 2,6\%$ ;  $p > 0,05$ ) au rămas practic neschimbate. Însă, nivelul albuminelor a crescut la 6 (30,0%) pacienți și nu s-a modificat la 14 (70,0%) pacienți, nivelul protrombinei a crescut la 3 (15,0%) pacienți și nu s-a modificat la 17 (85,0%) pacienți.

În dinamică, evoluția sindromului astenic și a sindromului dispeptic a fost pozitivă la toți 30 (100,0%) de pacienți. Sindromul hemoragiar era absent la 27 (90,0%) de pacienți, avea o evoluție pozitivă la 2 (6,7%) pacienți și nu s-a modificat la 1 (3,3%) pacient. Encefalopatia hepatică absentă la 23 (76,7%) de pacienți și avea o evoluție pozitivă la 7 (23,3%) pacienți.

Evenimente adverse care necesitau întreruperea tratamentului (efecte secundare gastrointestinale semnificative) sau reacții adverse frecvente (vertijele, cefalee, dispepsie, diaree) nu au fost observate.

Așadar, studiul nostru demonstrează că pentoxifilina, când este suplinită în doze adecvate standardului de îngrijire, este o metodă sigură de tratament, un tratament bine tolerat, un tratament nou pentru pacienții cu gastropatie portal hipertensivă în ciroza hepatică. Administrarea pentoxifilinei îmbunătățește semnificativ tabloul clinic și statistic nesemnificativ parametrilor biochimici în primele 10 zile de tratament. Se reduc valorile medii ale transaminazelor (sindromul hepatocitolitic), bilirubinei totale, fosfatazei alcaline, glutamiltranspeptidazei (sindromul bilioexcretor) și cresc valorile medii ale albuminei (sindromul hepatopriv). Este posibil ca dimensiunea mică a eșantionului și perioada prea scurtă de tratament cu pentoxifilină nu a permis de a avea un efect relevant asupra acestor indicatori, fapt care confirmă necesitatea efectuării studiilor suplimentare.

## Concluzii

1. Conform rezultatelor investigației endoscopice, toți pacienții din studiul nostru prezintă formă

ușoară a gastropatiei portal hipertensive: 33,3% cazuri cu aspect mozaicat (tip „piele de șarpe”) și 66,7% cazuri cu aspect hiperemic (tip „vărgat”).

2. Tabloul clinico-paraclinic la pacienții cu gastropatie portal hipertensivă și ciroză hepatică include sindromul dispeptic (96,7%), sindromul astenic (96,7%), sindromul de hipertensiune portală (96,7%), sindromul anemic (60,0%), varice esofagiene (80,0%) și ascită (40,0%) și mai puțin însemnat sindromul holerstatic (30,0%), sindromul icteric (26,7%), sindromul hemoragic (10,0%).

3. Tratamentul cu pentoxifilină a pacienților cu gastropatie portal hipertensivă din ciroza hepatică C a avut efecte de ameliorare semnificativă a tabloului clinic și de îmbunătățire a profilului biochimic: reducere statistic semnificativă a nivelului bilirubinei, tendință de micșorare a nivelului fosfatazei alcaline, transaminazelor, glutamiltranspeptidazei și probei cu timol.

## Bibliografie

- McCormack T.T., Sims J., Eyre-Brook I. et al. *Gastric lesions in portal hypertension: inflammatory gastritis or congestive gastropathy?* Gut. 1985, 26, p. 1226-32.
- Thuluvath P., Yoo H. *Portal Hypertensive Gastropathy*. American Journal of Gastroenterology. 2002, 97, p. 2973-8.
- Merli M., Nicolini G., Angeloni S. et al. *The Natural History of Portal Hypertensive Gastropathy in Patients with Liver Cirrhosis and Mild Portal Hypertension*. Am. J. Gastroenterol. 2004, 99, p. 1959-65.
- Burak K.W., Beck P.L. *Diagnosis of portal hypertensive gastropathy*. Current Opinion in Gastroenterology. 2003, 19(5), p. 477-82.
- El-Rifai N., Mention K., Guimber D. et al. *Gastropathy and gastritis in children with portal hypertension*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007, 45(1), p. 137-40.
- Tsugawa K., Hashizume M., Migou S. et al. *Role of vascular endothelial growth factor in portal hypertensive gastropathy*. Digestion. 2000, 61(2), p. 98-106.
- Kaur S., Kaur U., Tandon C., Dhawan V., Ganguly N.K., Majumdar S. *Gastropathy and defense mechanisms in common bile duct ligated portal hypertensive rats*. Molecular & Cellular Biochemistry. 2000, 203(1-2), p. 79-85.
- Lubel J. S., Angus P. W. *Modern management of portal hypertension*. Internal Medicine Journal. 2005, 35, p. 45-49.
- Urso G., Interlandi D., Puglisi M. et al. *Role of Helicobacter pylori in patients with portal hypertensive gastropathy by liver cirrhosis hepatitis C virus-related*. Minerva Gastroenterol Dietol. 2006, 52(3), p. 303-8.
- Pan W., Xun R., Chen Y. *Correlations of portal hypertensive gastropathy of hepatitis B cirrhosis with other factors*. HBPD Int. 2002, 1, p. 527-31.
- Sarin S.K., Shahi H.M., Jain M. et al. *The natural history of portal hypertensive gastropathy: Influence*



of variceal eradication. *Am J Gastroenterol.* 2000, 95, p. 2888-93.

12. Gostout C.J. *Portal Hypertensive Gastropathy: Much Ado About Nothing?* *Am J Gastroenterol.* 2000, 95(10), p. 2682-4.

13. Dumitrescu Ș., Călinoiu A. *Modificări morfopatologice și fiziopatologice la nivelul tractului gastrointestinal în sindromul de hipertensiune portală.* *Noutatea Medicală.* 2005, 4, p. 3-9.

14. *Ciroza hepatică compensată la adulți.* Protocol clinic instituțional. Chișinău, 2009, 57 p.

15. *Encefalopatia hepatică la adult.* Protocol clinic instituțional. Chișinău, 2010, 29 p.

16. Lebec D., Thabut D., Oberti F. et al. *Pentoxifylline*

*does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis.* *Gastroenterology.* 2010, 138(5), p. 1755-62.

17. Pantea I., Mircea Cheța D., Costache A. et al. *Efectele benefice ale pentoxifilinului în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice.* *Practica Medicală.* 2009, 4(4), p. 218-22.

18. Stine J., Wang J., Cornella S. et al. *Treatment of Type-1 Hepatorenal Syndrome with Pentoxifylline: A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial.* *Ann. Hepatol.* 2018, 17(2), p. 300-6.

19. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis.* *J. Hepatol.* 2018, 69(5), p. 406-60.

## DISLIPIDEMIILE ÎN ASOCIERE CU ALȚI FACTORI DE RISC ÎN PANCREATITA CRONICĂ

Rodica BUGAI<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ., Cristina DJAMAN<sup>1</sup> – studentă,  
Ion ȚÎBÎRNĂ<sup>1</sup> – dr. hab. șt. med., prof. univ., Maria FEGHIU<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf univ.,  
Svetlana CHIȘLARU<sup>2</sup>, Liudmila PANFIL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Disciplina Medicină internă-semiologie,  
Departamentul Medicină Internă  
<sup>2</sup>IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”

**Rezumat.** Studiul a fost unul prospectiv și a inclus 30 de pacienți cu pancreatită cronică (PC), tratați în secția de gastroenterologie a SCM „Sf. Arh. Mihail”, la care s-a evaluat statusul lipidic în raport cu alți factori de risc. Rezultatele au demonstrat că dislipidemiile, exprimate prin hipercolesterolemie (72,7%) și hipertrigliceridemie (81,8%) sunt mai frecvente la pacienții cu PC formă latentă, fiind asociate cu un consum mai mare și mai îndelungat de alcool, preponderent la bărbați, și cu dereglări alimentare, prin consum exagerat de lipide și glucide, și valori mai mari ale IMC și a circumferinței taliei, preponderent la femei.

**Cuvinte-cheie:** pancreatită cronică, dislipidemii.

### Summary. Dyslipidemias in association with other risk factors in chronic pancreatitis

The study was prospective and included 30 patients with chronic pancreatitis (CP) treated in the gastroenterology department of MCH „Sf. Arh. Mihail”, in which the lipid status was evaluated in relation to other risk factors. The results demonstrated that dyslipidemias, expressed by hypercholesterolemia (72,7%) and hypertriglyceridemia (81,8%), are more common among patients with latent form of CP associated with a high dose and a long alcohol consumption, predominantly among men, and with food disorders through excessive consumption of lipids and carbohydrates, higher BMI and waist circumference, predominantly among women.

**Key-words:** chronic pancreatitis, dyslipidemias

### Резюме. Дислипидемии в сочетании с другими факторы риска в хроническом панкреатите

Было проведено проспективное исследование, которое включило 30 пациентов с хроническим панкреатитом (ХП), получавших лечение в отделении гастроэнтерологии ГКБ „Св. Арх. Михаил”, у которых был проанализирован липидный статус в ассоциации с другими факторами риска. Результаты показали, что дислипидемии, которые проявились гиперхолестеринемией (72,7%) и гипертриглицеридемией (81,8%), чаще встречаются у пациентов с латентной формой ХП, ассоциированные с высокой дозой и более длительным употреблением алкоголя, преимущественно у мужчин, и с нарушениями питания, из-за чрезмерного потребления липидов и углеводов, и более высокими значениями ИМТ и окружности талии, преимущественно у женщин.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, дислипидемии

## Introducere

Pancreatita cronică (PC) este o patologie cu diferit grad evolutiv al sistemului digestiv datorită multitudinii de factori etiologici, a patogenezei și a diagnosticării dificile. Alcoolul s-a dovedit a fi cea mai frecventă cauză a PC în țările dezvoltate, unde PC indusă de alcool constituie 70-90%, dar la rând cu aceasta, hiperdislipidemia primară cu dereglarea homeostazei lipidice (tip I, II B, IV, V, după D. Fredrickson) poate induce PC prin infiltrarea lipidică a celulelor acinare ale pancreasului, microembolia grăsoasă a vaselor mici; trombozelor vasculare, drept rezultat al acumulării în exces a acizilor grași în pereții vaselor, care se formează din contul creșterii concentrației de fosfolipaza A2 în sucul pancreatic [2, 3]. Este cunoscut, că hipertrigliceridemia este prezentă la aproximativ 7-12% din cazurile de pancreatită acută (PA) [4, 8]. Pancreatita hipertrigliceridemică (PHTG) apare, de obicei, la pacienții cu dislipidemie de bază (cum ar fi dislipidemia de tip I, IV sau V) și în prezența unei afecțiuni secundare, cum ar fi DZ controlat necorespunzător, consumul excesiv de alcool sau utilizarea unor medicamente. Deși simptomele PHTG sunt similare cu cele ale PA din alte etiologii, PHTG este adesea asociată cu o severitate clinică mai mare și o rată a complicațiilor mai înaltă [7].

Mecanismul pancreatitei induse de hipertrigliceridemie este neclar, deși unii autori sugerează stimularea eliberării amilazelor, deteriorarea celulelor din acizii grași liberi și chilomicroni în celulele acinare și debutul lent în copilărie, rezultând în leziuni ischemice [6].

Alcoolul și metaboliții săi acționează direct asupra celulelor acinare, în urma căreia se dezvoltă degenerarea lipidică, necroza celulară, fibroza difuză; inducerea modificărilor în secreția pancreatică cu formarea dopurilor proteice în ductul pancreatic sau puseelor repetate de PA, care ulterior produc leziuni cronice ireversibile în pancreas [3].

Acumularea lipidelor în pancreas se corelează strict cu dieta hiperglicemică/hiperlipidică, ceea ce duce la afectarea parenchimului pancreatic. Unii autori sugerează, că infiltrarea lipidică a pancreasului este asociată cu hiperlipidemia și că ea joacă un rol important în dezvoltarea diabetului zaharat. Gullo și al. au sugerat, că hipercolesterolemia determină acumularea de grăsimi în pancreas și este asociată cu o hiperamilazemie ulterioară [5].

**Scopul:** Aprecierea statusului lipidic la pacienții cu diferite forme clinice de PC, în raport cu alți factori de risc.

**Material și metode.** A fost realizat un studiu prospectiv, care a inclus 30 de pacienți cu PC, tratați în

secția de gastroenterologie a SCM „Sf. Arh. Mihail” din septembrie 2016 până în octombrie 2018. Pacienții au fost repartizați în două loturi, în funcție de forma clinică a PC, conform clasificării Timmerman [9]: Lotul I - pacienți cu PC formă doloră, cu recidive (PCR); Lotul II - pacienții cu PC formă latentă (PCL).

Din pacienții incluși în studiu (14 bărbați și 16 femei), 19 (63,3%) au fost diagnosticați cu PCR, 11 (36,7%) – cu PCL; vârsta 26-81 de ani, vârsta medie fiind de 53,5 ani±2,2 ani. Lotul I: 10 bărbați și 9 femei, vârsta medie - 54,8±2,23 ani; Lotul II: 4 bărbați și 7 femei, vârsta medie - 48,7 ±4,17 ani.

Diagnosticul de PC a fost confirmat prin investigații clinico-paraclinice, conform protocolului clinic național (PCN). Statusul lipidic a fost evaluat prin determinarea nivelului de colesterol și trigliceride. La toți pacienții a fost apreciat indicele masei corporale (IMC), calculat după formula:  $IMC = \text{greutate (kg)} / \text{înălțime (m)}^2$  și a fost determinată obezitatea abdominală prin măsurarea circumferința taliei. Testul AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) a fost folosit pentru depistarea precoce a persoanelor expuse riscului și a abuzatorilor de alcool. Metode statistice utilizate: media aritmetică, deviația standard, eroarea mediei aritmetice.

## Rezultate și discuții

Prin utilizarea testului AUDIT, consumul de alcool a fost identificat ca fiind cea mai frecventă cauză a PC-la 17 pacienți (56,7%), 12 bărbați (70,6%) și 5 femei (29,4%). A fost analizată frecvența consumului de băuturi, care conțin alcool: 40% pacienți au relatat consum o dată în lună sau mai rar (36,8% - PCR, 45,5% - PCL); 23,3% - de 2-4 ori în lună (26,3% - PCR, 10,5% - PCL); 23,3% - de 2-3 ori pe săptămână (26,3% - PCR, 18,2% - PCL); 13,3% - de 4 ori pe săptămână sau mai mult (10,5% - PCR, 18,2% - PCL).

AUDIT-ul conține 10 întrebări și este un test de evaluare și auto-evaluare a comportamentului de consum de alcool, dezvoltat de către OMS, în peste 20 de ani de cercetări la nivel internațional, fiind utilizat în peste 190 de țări din lume. Conform testului AUDIT, o băutură = 12 gr. alcool pur = 1 bere 330 ml = 1 pahar vin 125 ml = 1 tzol de tărie 40 ml. Aceasta este cantitatea pe care organismul unui adult sănătos o distruge în decurs de circa o oră.

S-a determinat câte unități de alcool consumă pacientul într-o priză. Din 30 de pacienți cu PC – 26,7% (26,3% - PCR, 27,3% - PCL) utilizează 0-2 unități, 23,3% (21% - PCR, 27,3% - PCL) – 5-6 unități; 20% (21% - PCR, 27,27% - PCL) – 7-9 unități; 13,3% (10,5% - PCR, 18,18% - PCL) – 10 sau mai multe unități.

Conform datelor unor autori, pentru depistarea

precoce a persoanelor expuse riscului și a consumatorilor de alcool, este important să determinăm cât de frecvent pacienții consumă 6 sau mai multe unități de alcool într-o priză. 20% pacienți au răspuns „niciodată” (21% - cu PCR, 18,2% - cu PCL), 40% - mai puțin de o dată în lună (47,4% - cu PCR, 27,3% - cu PCL); 23,3%-o dată în lună (21%-cu PCR, 27,3%-cu PCL); 13,3% - o dată pe săptămână (10,5% - cu PCR, 18,2% - cu PCL); 9% cu PCL - în fiecare zi sau aproape în fiecare zi.

Pentru dezvoltarea PC este important numărul de unități de alcool consumate de pacient și nu o anumită băutură alcoolică. Conform datelor din literatură, factori de risc în dezvoltarea PC sunt doza și durata consumului de alcool. Înainte de primele manifestări clinice ale bolii, majoritatea pacienților cu PC alcoolică utilizează doze de etanol de la 80 gr până la 500 gr pe zi pe parcursul anilor. Perioada consumului de alcool până la declanșarea manifestărilor clinice de PC variază de la 13 până la 21 de ani. Cei 17 pacienți cu PC, care au relatat consum de alcool, au fost repartizați după durata (<5 ani, 5-10 ani, >10 ani) și doza consumului de alcool (20-100 ml/zi, 100-150 ml/zi, >150 ml/zi). 23,5% pacienți consumă alcool < de 5 ani, 6,7% bărbați, 6,7%femei; 16,7% - timp de 5-10 ani, 10% bărbați, 6,7% femei; 26,7% > de 10 ani, 16,7% bărbați, 16,7% femei.

Studiul a demonstrat: la 10% pacienți cu PCR cu un consum regulat de alcool < de 5 ani au apărut modificări în metabolismul lipidic (creșterea colesterolului total la 6,67% și a trigliceridelor - la 10%), la 10% pacienți cu un consum de 5-10 ani (creșterea colesterolului total la 3,3% și a trigliceridelor - la 6,67%), la 16,7% pacienți cu un consum > 10 ani (creșterea colesterolului total la 10% și a trigliceridelor - la 13,3%). La un consum de alcool într-o doză > 150 g/zi (52,9%), s-au decelat modificări ale metabolismului lipidic într-o măsură mai mare, exprimate prin creșterea colesterolului total la 10% și a trigliceridelor - la 16,7% pacienți, preponderent la bărbați.

Consumul de alcool a fost confirmat de 54,5% pacienți cu PCL, 36,4% bărbați, 18,2% femei; vârsta medie a bărbaților - 48,6±2,2 ani, a femeilor - 56,3±3,1 ani. Analizând lotul de pacienți cu PCL, am constatat: la 9% pacienți cu un consum regulat de alcool < de 5 ani au apărut modificări în metabolismul lipidic (creșterea colesterolului și a trigliceridelor), la 18,2% pacienți cu un consum de 5-10 ani (creșterea colesterolului total la 9% și a trigliceridelor - la 9%), la 27,3% pacienți cu un consum >10 ani (creșterea colesterolului total la 18,2% și a trigliceridelor-la 27,3%). La o întrebuintare a alcoolului într-o doză >150 g/zi (54,5%) s-au decelat modificări ale metabolismului lipidic într-o măsură mai mare, exprimate prin creșterea colesterolului total la 18,2% și a trigliceridelor - la 27,3% pacienți, preponderent la bărbați.

La pacienții cu PCL, consumatori de alcool, s-a depistat hipertrigliceridemia în 81,1% cazuri, iar hipercolesterolemia în 66,7%; în PCR - hipertrigliceridemia în 58,8% , iar hipercolesterolemia în 47,4% cazuri.

Factorul nutrițional deține unul dintre rolurile importante în patogeneza PC. Potrivit studiului nostru, 46,7% pacienți, 57,1% femei și 42,9% bărbați au relatat dereglări alimentare de durată: 57,1% pacienți - consumatori de alimente bogate în lipide; 50% - alimente bogate în glucide; 14,3% - alimente hipoproteice; 28,6% - alimente hiperproteice. În funcție de forma de PC, dereglările alimentare au fost decelate la 57,1% pacienți cu PCL și 42,9% cu PCR, fiind confirmate mai frecvent la femei decât la bărbați - 57,1% /42,9%.

Obezitatea (indicele de masă corporală (IMC)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) și obezitatea abdominală (circumferința taliei (CT)  $\geq 94$  cm pentru bărbați și  $\geq 80$  cm pentru femei) sunt acceptate ca factori de risc ai PC. S-a constatat, că excesul de greutate este prezent la 30% pacienți, dintre care 55,6% cu PCL, iar 44,4% cu PCR,

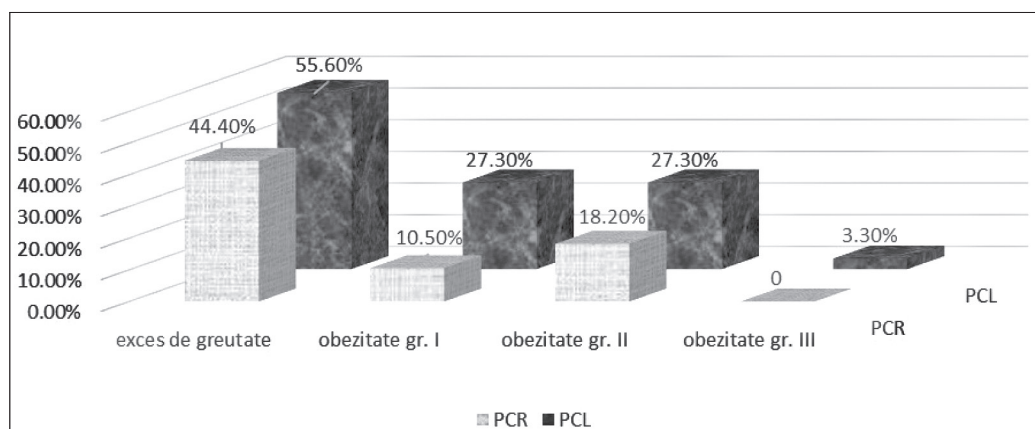


Fig. 1. Distribuția pacienților cu obezitate, conform IMC, în diferite forme clinice de PC

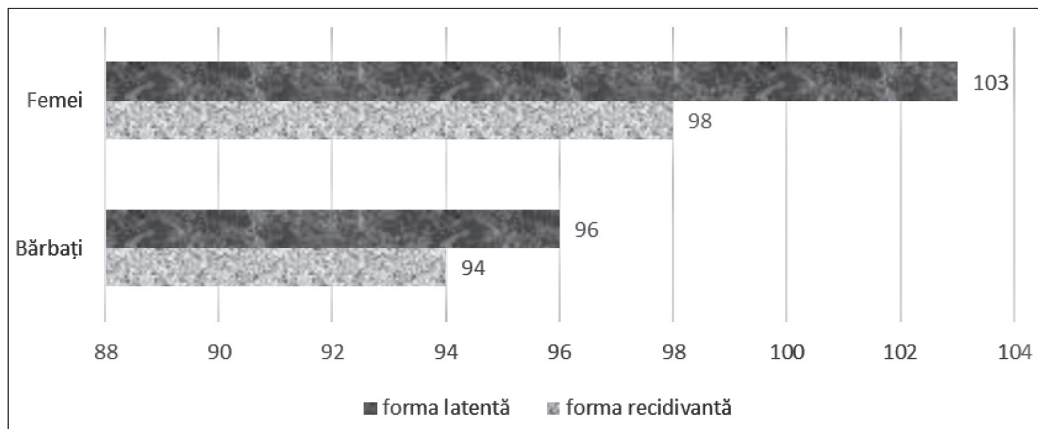


Fig. 2. Circumferința taliei la pacienții cu PCR și PCL

obezitate de gradul I 16,7% (27,3% cu PCL și 10,5% cu PCR), obezitate de gradul II 13,3% (27,3% cu PCL, 18,2% cu PCR), obezitate de gradul III la 3,3% pacienți cu PCL (fig.1). Obezitatea abdominală a fost determinată la 66,7% de pacienți, dintre care 47,4% cu PCR (33,3% femei, 15,8% bărbați), 100% cu PCL (63,6% femei, 36,4% bărbați). Valoarea medie a circumferinței taliei la pacienții cu PCR este de  $94 \pm 2,1$  cm pentru bărbați,  $98 \pm 2,6$  cm pentru femei, iar la cei cu PCL - de  $96 \pm 1,8$  cm pentru bărbați și  $103 \pm 3$  cm pentru femei (fig.2).

IMC este mai mare la pacienții cu PCL (55,6%) decât cu PCR (44,4%); obezitatea abdominală – mai frecventă în PCL (55%) decât în PCR (45%), preponderent la femei; raportul femei/bărbați în PCR- 6/3, PCL - 7/4.

Modificarea statusului lipidic a fost determinată la 66,7% de pacienți, exprimat prin creșterea colesterolului total la 68,4% pacienți cu PCR și la 72,7% cu PCL; elevarea nivelului trigliceridelor la 78,95% cu PCR și la 81,8% cu PCL (tabelul 1).

Tabelul 1.

**Valorile colesterolului și trigliceridelor la pacienții cu PCR și PCL**

Indice/ valori de referință	M ± ES		Nr. de pac. (%)	
	PCR	PCL	PCR	PCL
Colesterol/ <5,2 mmol/l	6,2±1,36	6,3±1,23	13 (68,4)	8 (72,7)
Trigliceride/ <1,7 mmol/l	3,4±1,68	3,2±1,42	15 (78,95)	9 (81,8)

Rezultatele obținute denotă modificări elocvente ale statusului lipidic la pacienții cu PC, care necesită studii ulterioare pe un lot mai mare de pacienți.

**Concluzie.** Dislipidemiile, exprimate prin hipercolesterolemie (72,7%) și hipertrigliceridemie (81,8%) sunt mai frecvente la pacienții cu pancreatită cronică formă latentă, fiind asociate cu un consum mai mare și mai îndelungat de alcool, preponderent la bărbați, și cu dereglări alimentare prin consum exagerat de lipide și glucide, valori mai mari ale IMC și a circumferinței taliei, preponderent la femei.

**Bibliografie**

1. Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A.M. *Pathophysiology of chronic Pancreatitis*. World J Gastroenterol. 2013, 19(42), pp. 7231-7240.
2. Bugai R. *Statutul clinico-paraclinic și polimorfismul genetic în pancreatita cronică*. Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2017, p. 10 - 126.
3. Bugai R., Țibîrnă I., Barbacar N. *Relevanța unor factori de risc genetici și a stresului oxidativ la pacienții cu pancreatită cronică latentă din Republica Moldova*. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2015, 4(61), p. 125-129.
4. Christophersen B., Sorby R., Nordstoga K. *Studies of the mechanisms causing pancreatitis in severe hypertriglyceridemia*. Pancreatic disorders and therapy, 2014, p. 147-154.
5. Dumbrava T.-V., Lupasco I., Tofan-Scutaru L., Harea Ch., Sciuchin A. *Insuficiența lipidică a pancreasului*. Sanatatea publică, economie și management în medicină, 2015, 4(61), p. 119-125.
6. Lauret E., Rodríguez-Peláez M., Sáez L. R. *Etiology of Pancreatitis and Risk Factors, Acute and Chronic Pancreatitis*. IntechOpen, 2015, p. 7-11.
7. Pretis de N. Amodio A., Frulloni L. *Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management*. United European Gastroenterology Journal. 2018, 6(5), p. 649-655.
8. Toskes P.P. *Hyperlipidemic pancreatitis*. Gastroenterol. Clin. North. Am., 1990, 19(4), p.783-791.
9. Циммерман Я. С. *Клиническая гастроэнтерология*. «ГЭОТАР- Медиа», Москва, 2009, с. 358-388.

## EFICACITATEA PENTOXIFILINEI ÎN TRATAMENTUL FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC

**Loreta EȘANU** – șef. Secție Gastroenterologie, **Lilia CONAREVA** - medic gastroenterolog, **Svetlana POSTORONCA** - medic gastroenterolog, **Veronica CAZACU** - medic internist, **Svetlana CHIȘLARU** - vice-direktor medical, medic gastroenterolog

IMSP Spitalul clinic Municipal "Sf. Arhanghel Mihail", secția gastroenterologie  
Chișinău, Republica Moldova

**Rezumat.** Studiul a fost realizat pe un lot de 16 pacienți (11 femei și 5 bărbați), diagnosticați cu boala de ficat gras non-alcoolic, în special la etapa de steatohepatită cu sau fără fibroză. Diagnosticul a fost stabilit prin metode neinvazive (ecografie abdominală, FibroTest, examen de laborator). Studiul a fost efectuat în anii 2018-2019 (în decurs de 3 luni). Pacienții participanți la studiu prezentau unul sau mai multe criterii ale sindromului metabolic: dislipidemie, hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate. Datele de laborator și scorul APRI au fost evaluate lunar, iar USG abdominală și FibroTest-ul au fost efectuate inițial și după trei luni de tratament cu *Pentoxifilin*, administrat în doză de 1200 mg/zi în trei prize. S-a stabilit o ameliorare clinică, în special a statutului obiectiv al pacienților, o reducere a datelor sindromului citolitic (ALT, AST, GGTP), s-a redus scorul APRI de evaluare a fibrozei. Tratamentul cu *Pentoxifilin* a avut efect asupra steatozei, necroinflamației și fibrozei.

**Cuvinte-cheie:** Pentoxifilin, ficat gras non-alcoolic, steatoză, necroinflamație, fibroză.

### Summary. Efficacy of Pentoxifylline in treatment of non-alcohol fatty liver.

The study has been realized in trial of 16 patients (11 female and 5 male) with diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, in special with steatohepatitis with or without fibrosis. The diagnosis has been established by noninvasive methods (abdominal ultrasound, FibroTest, clinical tests). The study has been realized for a period of 3 month between 2018 – 2019 year. The patients in the study had one or more criterias of the metabolic syndrome: dislipidemia, arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity. The dates of clinical tests APRI has been evaluated each month but abdominal ultrasound and FibroTest has been made at the beginning of the treatment with *Pentoxifylline* in doze of 1200 mg per day and after three month of the treatment. Objective data of the patients with amelioration, the cytolytic syndrome has been reduced (ALT,AST, GGTP), the APRI score of fibrosis has been reduced. The treatment with Pentoxifylline has effect on steasosis, necrosis and fibrosis.

**Key-words:** Pentoxifylin, nonalcoholic fatty liver disease, steatosis, necroinflammation, fibrosis.

### Резюме. Эффективность Пентоксифиллина в лечении неалкогольной жирной печени.

Исследование проводилось в группе из 16 пациентов (11 женщин и 5 мужчин) с диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени, особенно в стадии стеатогепатита с фиброзом или без него. Диагноз был установлен неинвазивными методами исследования (УЗИ брюшной полости, ФиброТест, лабораторный анализ). Исследование проводилось на протяжении 2018-2019 годов в течение 3 месяцев. Пациенты участвующие в исследовании соответствовали одному или нескольким критериям метаболического синдрома: дислипидемия, гипертония, диабет, ожирение. Лабораторные данные и параметры APRI оценивались ежемесячно, а УЗИ брюшной полости и ФиброТест проводились в начале и после трех месяцев лечения *Пентоксифилином* 1200 мг/день в трех приемах.

Установлено улучшение объективного статуса пациентов, снижение показателей цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ, ГГТП), параметры APRI фиброза снизились. Лечение *Пентоксифилином* оказало положительное влияние на стеатоз, некровоспаление и фиброз.

**Ключевые слова:** *Пентоксифиллин*, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, некровоспаление, фиброз.

### Introducere.

Boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) include un spectru larg de boli hepatice, de la steatoza simplă (boală aparent benignă), până la ciroza hepatică, stadiul evolutiv final al oricărei boli cronice hepatice, cu toate complicațiile sale și prognostic nefast. Aspectul histologic al ficatului gras non-alcoolic variază de la simpla infiltrație grasă a ficatului (prezența infiltrării grase a ficatului, care afectează mai mult de 5% din hepatocite), reversibilă, până la leziuni hepatocitare cu necroză focală și inflamație - steatohepatită

(SHNA), care poate să se asocieze cu sau fără fibroza hepatică [2, 5]. Prezența și gradul fibrozei este cel mai important factor, care se corelează cu morbiditatea și mortalitatea prin BFGNA.

În ultimii ani la nivel mondial BFGNA se află în continuă creștere, odată cu creșterea obezității, a sedentarismului, diabetului zaharat și, în general, a sindromului metabolic. În acest context, BFGNA este însoțită de boli cardiovasculare, boala cronică de rinichi, diabet zaharat tip 2 și are potențial de progresie spre ciroză și hepatocarcinom.

Leziunile histologice în SHNA sunt foarte asemănătoare cu cele din hepatita alcoolică și sunt reprezentate de steatoza macroveziculară, alături de fenomene inflamatorii cu prezența corpiilor Mallory, inflamație predominant lobulară și fibroză perisinusoidală. În formele avansate apare fibroza în punți și în final ciroza hepatică [1].

O enumerare simplificată a factorilor cauzali ai SH constă în: creșterea acizilor grași liberi circulanți provenind din grăsimile din aportul alimentar, eliberarea crescută în circulație a acizilor grași din țesutul adipos în exces, creșterea lipogenezei de novo în ficat, inhibarea oxidării acizilor grași la nivel hepatic, scăderea exportului de lipide din ficat. Patogeneza BFGNA se bazează pe teoria „dublei lovituri”, în care prima etapa este reprezentată de SH, iar a doua - de inflamație și fibroză, printre posibili mediatorii ai inflamației numărându-se: endotoxina derivată din intestine, citokinele proinflamatorii TNF-alfa, IL-6 (eliberate de țesutul adipos), stresul reticulului endoplasmatic. Așa dar, factorul de necroză tumorală alpha (TNF-alpha) contribuie la lezarea ficatului și la rezistența la insulină a pacienților cu steatohepatita non-alcoolică [4].

Preparatul *Pentoxifilin* este cunoscut ca un derivat xantinic cu proprietăți vasodilatatoare antiischemice prin acțiune musculotropă. Acționează asupra arteriolelor și capilarelor, ameliorând proprietățile reologice ale sângelui. Se cunoaște, de asemenea, că *Pentoxifilinul* are proprietăți anti TNF-alpha, însă mecanismele prin care determină efectele benefice în SHNA nu sunt pe deplin elucidate. Într-un trial pilot de 12 luni, efectuat la Mayo Clinic (Minnesota) pe un lot de 20 bolnavi cu NASH, cărora li s-a administrat *Pentoxifilin* în doză de 1600 mg/zi, nivelul transaminazelor a scăzut semnificativ. Într-un alt studiu, efectuat la bolnavii cu NASH tratați timp de 6 luni cu *Pentoxifilin* (1200 mg/zi), s-a constatat ameliorarea fatigabilității, scăderea semnificativă a transaminazelor (ALaT s-a normalizat la 60% dintre ei), ameliorarea semnificativă a indicelui de rezistență la insulină. Această ameliorare semnificativă și scăderea rezistenței la insulină ar putea fi mediate prin inhibiția TNF-alpha (7). Este cunoscut că *Pentoxifilinul* inhibă proliferarea celulelor stelate hepatice și sinteza de collagen *in vitro*. Cercetătorii din Germania au constatat în cadrul unui studiu experimental, că *Pentoxifilinul* suprimă în proporție de 60-70% factorii fibrogenetici, contribuind la o scădere moderată a collagenului hepatic, a scorului fibrozei (6). În paralel, mulți bolnavi cu NASH au diabet zaharat cu arteriopatii cronice obliterante, astfel administrarea de *Pentoxifilin* ar putea avea multiple efecte benefice.

**Material și metode.** S-a efectuat un studiu screening, în care au fost incluși 16 bolnavi deplasabili, internați în secția gastroenterologie a SCM „Sfântul Arhanghel Mihail” pe parcursul a 3 luni, cărora li s-au efectuat ecografii abdominale. La cei cu ficat hiperecogen s-au reținut următoarele date: gradul ecogenității, prezența atenuării posterioare a ecoului, calibrul venei portae în hil hepatic, prezența de noduli suspecti de a fi expresia unui hepatocarcinom, axul lung al splinei, colecist cu modificări posibile și pereți îngroșați sau contur dublu, calculi biliari, prezența ascitei. S-a precizat vârsta, genul, antecedentele heredo-colaterale de afecțiuni incluse în sindromul metabolic – diabet zaharat tip 1 sau 2, hipertensiune arterială, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, ateroscleroză. La rând cu aceasta a precizat dacă pacienții consumă alcool zilnic sau ocazional, dacă administrează medicamente, care pot induce steatoza hepatică (corticosteroizi, amiodarona). S-au colectat acuze, ca: fatigabilitatea, disconfort în hipohondrul drept, prurit, edeme, ascită, anasarcă, anorexie, grețuri; manifestări clinice: hepatomegalie, scăderea masei musculare, icter, hemoragii variceale, semne de encefalopatie, depresie, anxietate, tulburări psihice. S-au efectuat următoarele analize serice: Hb, trombocite, ALT, AST, gama-GTP, fosfataza alcalină serică, glicemia, creatinina, indicele de protrombină, colesterolul total (COL), trigliceridele (TGL), sideremia. Pacienților cu sindrom citolitic, colestatic sau ficat hiperecogen li s-au efectuat testele la prezența markerilor hepatitelor virali. Unii pacienți au beneficiat de investigații non-invazive pentru depistarea gradului de fibroză și a gradului de necroinflamatie prin FibroTest. FibroTest este un marker universal, validat pentru a oferi o estimare cantitativă a fibrozei combinând 6 markeri biochimici: alfa2 - macroglobulina, haptoglobina, GGT, bilirubina totală, apolipoproteina A și ALT cu vârsta și sexul pacienților. Utilizarea FibroTest-ului are o mare valoare predictivă de diferențiere între fibroza ne semnificativă (F0-F1) și fibroza semnificativă (F2-F4). Toți 16 pacienți diagnosticați cu steatohepatită non-alcoolică au fost supuși tratamentului cu *Pentoxifilin* 400 mg de 3 ori pe zi pe parcursul a trei luni la rând cu tratamentul de bază.

Criteriile de ne-includere a pacienților în terapia cu *Pentoxifilin* au fost: sarcina, lactația, accident cerebral hemoragic, sindromul hemoragic, insuficiență renală, vârsta peste 65 ani.

Pacienții au fost monitorizați privind următoarele efecte adverse: dureri abdominale, cefalee, grețuri, vărsături, amețeli, aritmii cardiace, dureri toracice. Au fost evaluate clinic și biochimic lunar, iar ecografic/FibroTest - la înrolare și la 3 luni de tratament continuu. Cei care au manifestat reacții adverse ușoare la

Tabelul 1

**Dinamica indicilor hematologici și biochimici pentru grupul de pacienți tratați cu Pentoxifilina**

Indicii Perioada	AST	ALT	GGT	Colesterol	Triglice- ride	Trombo- cite
Inițial	88,6 +/- 12,2	122 +/- 31,2	98,7 +/- 42,8	7,8 +/- 2,1	2,7 +/- 1,8	280 +/- 60
La 1 lună	62,2 +/- 10,4	98,4 +/- 17,2	68,7 +/- 12,6	8,2 +/- 2,3	2,5 +/- 1,3	295 +/- 50
La 2 luni	54,4 +/- 12,4	72,4 +/- 21,2	54,4 +/- 12,4	7,5 +/- 1,4	1,8 +/- 0,8	280 +/- 42
La 3 luni	51,4 +/- 22,2	52,4 +/- 22,8	42,8 +/- 10,8	6,4 +/- 0,8	1,6 +/- 0,6	290 +/- 36

*Pentoxifilin* au fost trecuți la doză redusă: 400 mg de 2 ori pe zi).

În lotul de studiu au fost înrolați 16 pacienți diagnosticați cu NASH, dintre care 11 femei și 5 bărbați. Pacienții prezentau și patologii asociate diverse, dar preponderent hipertensiune arterială, diabet zaharat, obezitate. Din totalul pacienților incluși în studiu, 10 au fost diagnosticați prin FibroTest și toți prin ecografie abdominală. Vârsta medie a pacienților a fost de 57 ani.

**Rezultate.** Pacienții au fost monitorizați la 1, 2 și 3 luni de tratament după următoarele criterii: simptomele clinice și statutul obiectiv, datele hematologice și biochimice, gradul de fibroză, determinat prin metode neinvazive. S-a demonstrat, că deja după 1 lună s-a redus semnificativ S-mul astenic, S-mul dolo și dispeptic. După a 2 și a treia lună pacienții practic au devenit asimptomatici, doar 3 din ei prezentau astenie nepronunțată, 2 – episodic grețuri. Obiectiv hepatomegalia s-a redus la 10 pacienți, fără splenomegalie.

Comparativ cu valoarea inițială, nivelul AST a scăzut după prima lună de tratament. După a doua și a treia lună de tratament o scădere a nivelului AST a fost înregistrată, dar nu a fost semnificativă. Comparativ cu valorile medii inițiale, ALT a scăzut semnificativ după prima luna de tratament, pe parcursul următoarelor 2 luni s-a stabilit de asemenea o scădere. Nivelul GGT a scăzut după prima, a doua și a treia lună de tratament. Colesterolul seric a crescut ușor după prima și a doua lună de tratament, dar nesemnificativ, după care a apărut o ușoară scădere, la fel nesemnificativă. Nivelul trigliceridelor a scăzut după toate trei luni de tratament, dar nesemnificativ. Valorile trombocitelor au scăzut ușor după o lună, s-au

menținut constante după două luni de tratament cu *Pentoxifilină*. (tabelul 1).

De menționat, că pacienții diagnosticați prin FibroTest la intrare în studiu, 7 pacienți se aflau în stadiul F1-F2 și 3 pacienți - în stadiul F0-F1. După 3 luni de tratament cu *Pentoxifilin* situația statistică nu s-a schimbat semnificativ. Astfel, la 3 luni de curăție, 4 pacienți au rămas stadiul F0-F1, iar 6 în stadiul F1-F2. Posibil că la o administrare mai îndelungată a preparatului situația s-ar fi schimbat.

În paralel a fost calculat și așa-numitul scor APRI - o metodă de evaluare neinvazivă a fibrozei hepatice la pacienții cu BFGNA.

Scorul APRI = AST (Valoare referință limită superioară) X 100 NR .Trombocite (10 /l)

Evoluția scorului APRI al fibrozei hepatice în cele trei luni de tratament este prezentată în tabelul 2. Este necesar de menționat o scădere a mediei valorilor inițiale de la 0,16 la 0,12 după prima lună de tratament, și la 0,11 - după a treia lună de tratament.

Tabelul 2.

**Evaluarea non-invazivă a fibrozei la pacienții tratați cu Pentoxifilin.**

Perioada	Scorul APRI
Inițial	0,16
La 1 lună	0,12
La 2 luni	0,13
La 3 luni	0,11

Așadar, s-a constatat că administrarea *Pentoxifilinului* a condus la o scădere semnificativă a scorului APRI. Faptul acesta pledează pentru posibilele efecte benefice ale acestui medicament asupra morfogenezei

hepatice, și nu doar asupra scăderii citolizei hepatice. Doar 3 pacienți din acest grup au prezentat reacții adverse ușoare (greturi, vărsături, diaree, dureri abdominale, cefalee), care au dispărut după micșorarea dozei preparatului.

### Concluzii

- Utilizarea *Pentoxifilinei* în doza de 400 mg de 3 ori pe zi la bolnavul cu boala non-alcoolică a ficatului reduce sindromul citolitic datorita efectului antiinflamator. Medicamentul conduce la scăderea evidentă și importantă a nivelelor ALAT, ASAT și GTTP după 4 săptămâni de tratament, și acest efect rămâne stabil pe toată perioada de desfășurare a studiului.
- Utilizarea la acești bolnavi a preparatului în doză de 1200 mg/zi timp de 3 luni a contribuit la ameliorarea dereglărilor histologice la circa 70% bolnavi. *Pentoxifilinul* prin ameliorarea microcirculației, acțiunea antioxidantă, reducerea activității proliferative a celulelor stelate și a sintezei colagenului poate contribui la prevenirea progresiei fibrozei.
- Rezultatele obținute pledează pentru individualizarea tratamentului pacienților cu steatohepatită non-alcoolică și includerea *Pentoxifilinei* în tratamentul complex al pacienților cu NASH.

### Bibliografie:

1. Falck-Ytter Y., Younossi Z.M., Marchesini G., McCullough A.J. *Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes*. Semin Liver Dis. 2001, 21, p. 17–26.
2. Chitturi S., Farrell G.C. *Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis*. Semin Liver Dis. 2001, 21, p. 27–41.
3. *Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of HighBlood Cholesterol in Adults*. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP)Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001, 285, p. 2486-2497.
4. Brunt E.M. *Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis: the Knodell histology activity index and beyond*. Hepatology. 2000, 31, p. 241-246.
5. Poynard T., Morra R., Halfon P. et al. *Metaanalyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease*.
6. Duma D.G., Ozdemir F., Birben E. et al. *Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with NASH*. Gastroenterology. 2006, 130, p. 828
7. Neuner P., Klosner G., Schauer E. et al. *Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells*. Immunology. 1994, 83, p. 262–267.

## STRESUL PSIHOLOGIC ȘI ANXIETATEA ÎN PANCREATITA CRONICĂ ASOCIATĂ CU COMORBIDITĂȚI GASTRODUODENALE

Violetta UCRAINȚEVA – student-doctorand

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”,  
 Departamentul de Medicină Internă, Disciplina de medicină internă – semiologie  
 tel.: + 373 69694226, violetta.ucrainteva@usmf.md

**Rezumat.** Evaluarea nivelului de stres psihologic și a anxietății la pacienți cu pancreatită cronică și comorbiditățile gastroduodenale. Studiul a fost realizat pe un lot de 52 pacienți (32 de gen feminin și 20 de gen masculin), diagnosticați cu pancreatita cronică cu insuficiența funcției exocrine în acutizare. Diagnosticul a fost stabilit prin metode neinvazive (anamneza, datele obiective, ecografia abdominală, fibrogastroduodenoscopia, examen de laborator). Evaluarea nivelului de stres psihologic a fost efectuată prin chestionarea PSM-25 și evaluarea anxietății prin chestionarul S.T.A.I. formele X1 și X2. Studiul a fost efectuat în perioada anilor 2017-2019. S-au evaluat nivelul de stres, anxietate și prezența schimbărilor endoscopice gastroduodenale la pacienți cu pancreatita cronică cu insuficiența funcției exocrine. Se presupune impactul stresului și prezenței anxietății asupra dezvoltării comorbidităților gastroduodenale la pacienți diagnosticați cu pancreatita cronică cu insuficiența funcției exocrine în acutizare.

**Cuvinte-cheie:** pancreatita, stres, anxietate, comorbiditate

**Summary.** Psychological stress and anxiety in chronic pancreatitis associated with gastroduodenal comorbidities.

Evaluation of the level of pshihological stress and anxiety in patients with chronic pancreatitis with gastroduodenal comorbidities. The study has been realized in trial of 52 patients (32 female and 20 male) with diagnosis of chronic pancreatitis. The diagnosis has been established by noninvasive methods (clinical data, abdominal ultrasound, esophagogas-



trooduodenoscopy, clinical tests). The level of stress was detected by using a PSM-25 test and anxiety by S.T.A.I. forms X1 and X2. The study has been realized between 2017-2019 year. The stress level, anxiety and the presence of gastroduodenal endoscopic changes in patients with chronic pancreatitis were evaluated to assume the impact of stress and anxiety on the development of gastroduodenal comorbidities in chronic pancreatitis with insufficient exocrine function.

**Key-words:** pancreatitis, stress, anxiety, comorbidity

**Резюме. Психологический стресс и тревожность у пациентов с хроническим панкреатитом с сопутствующими гастродуоденальными заболеваниями.**

Исследование проводилось на группе из 52 пациентов (32 женщин и 20 мужчин) с диагнозом хронического панкреатита с недостаточной экзокринной функцией в обострении. Диагноз был установлен неинвазивными методами (анамнез, объективные данные, УЗИ брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, лабораторные данные). Уровень психологического стресса оценивали путем опросника PSM-25 и тревожности с помощью опросника S.T.A.I. формы X1 и X2. Исследование проводилось в период с 2017 по 2019 год. Оценивали уровень стресса, тревожности и наличия гастродуоденальных эндоскопических изменений у пациентов с хроническим панкреатитом с недостаточной экзокринной функцией. Предположить влияние стресса и тревоги на развитие гастродуоденальных сопутствующих заболеваний у пациентов с диагнозом хронический панкреатит с недостаточной экзокринной функцией.

**Ключевые слова:** панкреатит, стресс, беспокойство, коморбидность

## Introducere

Stresul reprezintă un domeniu de studiu important. Este constatat că influențând funcționarea adaptativă (funcțiunile sociale, starea de sănătate și calitatea vieții), se modifică și nivelul de satisfacție și moralul indivizilor. Stresul apare atunci când o persoană percepe schimbările din mediu ca pe o amenințare sau ca pe o situație în absența mecanismelor de co-ping/adaptare/răspuns potrivite. Măsurarea nivelului stresului perceput și analiza corelațiilor cu diferitele caracteristici clinice au devenit importante nu doar în scopuri pur științifice, dar mai ales pentru diferitele programe de intervenție în domeniile sănătății publice, medical și social [9].

Interesul pentru măsurarea anxietății este enorm atât datorită răspândirii largi în rândul populației în general cât și a heterogenității și neclarităților conceptuale a formelor clinice din această clasă, multe din acestea fiind destul de vag conturate. Anxietatea este un fenomen care a fost descris de mii de ani și este adânc înrădăcinat în natura umană. Conform H. Lindell (citat de Barlow, 2000) anxietatea este umbra inteligenței: „Doar omul poate fi fericit, dar numai omul poate fi anxios și îngrijorat. Îmi vine să cred că anxietatea acompaniază intelectul ca și umbra corpului și cu cât cunoaștem mai mult natura anxietății cu atât cunoaștem mai mult despre intelect”. În esență, anxietatea reflectă capacitatea persoanei de a se adapta și a planifica viitorul (Barlow, 1988). Secolul XX a fost denumit secolul anxietății din cauza ambiguităților și relativizărilor cu care omul s-a confruntat în viața cotidiană.

Conform datelor epidemiologice tulburările anxioase luate împreună au o prevalență mai mare în rândul populației în general (în jur de 25%) decât tulburările depresive (17%), lucru care contravine păre-

rii generale, precum depresia este liderul necontestat al tulburărilor psihice de care populația are de suferit (Kessler și colab., 1994). Această proporție se menține și când se calculează prevalența tulburărilor anxioase în sectorul de medicină generală (14,8% versus 7,9%) (Puddifoot și colab. 2007). Femeile sunt pe departe cele mai afectate (30,5%) față de bărbați (19,2%). De menționat că prevalența anxietății este mai mică la bătrâni decât la tineri în populația generală, dar este mai mare la bătrânii care locuiesc în instituții de profil (Stanley și Beck, 2000). În sectorul de medicină generală doar 50% din cazuri de tulburări anxioase sunt recunoscute ca atare, restul sunt confundate cu tulburări somatice, cu comorbiditățile psihiatrice (de ex. depresia) sau pur și simplu sunt ignorate (Kessler și colab., 2002). Creșterea nivelului stării de sănătate a populației în condițiile de dezvoltare economică și transformărilor sociale, demografice și epidemiologice a societății contemporane, este principalul obiectiv al medicinei. În același timp, sănătatea oferă indivizilor șansa de a se dezvolta optim din punct de vedere fizic, emoțional, social, intelectual. Progresul societății inevitabil are o reflexie evidentă asupra alimentației contemporane calitative, demult adaptate sau într-un mod contemporan prelucrate (fast food, junk food), dar și răspândirea globală a varietății și posibilității de consum a produselor energizante, a tutunului și a alcoolului [11, 12], deseori în cantități excesive. Astfel, cu un anumit progres al vieții, inevitabil se observă răspândirea și „întinerirea” maladiilor pe fond de stres și condițiilor favorizante pentru formarea anxietății și, în special, al afecțiunilor tractului gastro-intestinal și a pancreasului, cea ce explică actualitatea înaltă al studiilor multidirecționale [1, 2, 7, 8].

Pancreatita cronică este o patologie complexă, impactul social al căreia se manifestă prin afectarea

calităţii vieţii în mare parte a persoanelor tinere cu cost substanţial al tratamentului şi cu o incidenţă şi prevalenţă în creştere. În structura morbidităţii sistemului digestiv pancreatita cronică ocupă de la 5,1% până la 9% şi în structura morbidităţii generale de la 0,2% până la 0,68% [4, 8, 11]. Prin urmare, circa 1/3 din pacienţii cu pancreatită cronică nu pot activa conform profesiei pe care o deţin, aproximativ 40% devin inapţi de muncă din cauza bolii; la nivel mondial numărul bolnavilor de pancreatită s-a dublat, invalidizarea primară ajungând pînă la 15% [8, 10]. Prevalenţa pancreatitei cronice este dificil de precizat, ca urmare a dificultăţilor în confirmarea diagnosticului şi confuziei frecvente cu pancreatita acută şi cu alte patologii gastrointestinale, în pofida faptului că incidenţa este în creştere în toată lumea. Vârsta medie, la care se stabileşte diagnosticul de pancreatită cronică este de cca 35-55 de ani, la bărbaţi la 20-40 ani [14]. Estimările diverse ale incidenţei şi prevalenţei rezultă din dificultăţile de stabilire a unui diagnostic corect, deoarece nu există teste simple, sigure şi accesibile pentru toţi pacienţii în stabilirea diagnosticului de pancreatită cronică la etape incipiente, cu folosirea diferitor criterii şi metodelor de diagnostic [12, 14].

Există o creştere a incidenţei pancreatitei cronice în populaţia generală ce se datorează nu numai îmbunătăţirii metodelor de diagnostic, dar şi influenţei creşterii consumului de alcool în unele ţări, expunerea crescută la factorii de mediu, care afectează diferite mecanisme de protecţie şi al altor factori multipli de risc (tabagismul, stresul şi al.) şi unor comorbidităţi gastrointestinale. Metodele contemporane de diagnostic instrumental şi de laborator permit de a efectua diagnosticul diferenţial între maladiile cronice a pancreasului, stomacului, duodenului, ficatului şi a vezicii biliare. Referitor la cunoaşterea caracteristicilor psihologice al pacienţilor cu PC este important de a aplica chestionarea pentru studierea modificărilor posibile în PC pentru a evalua sindromul neurasthenic. În aceste condiţii creşte rolul monitorizării stării de sănătate a persoanelor adulte, supuse factorilor stresanţi zilnic. În special, este important de cunoscut în ce măsură trăirile psihice (stresul) influenţează dinamica pancreatitei cronice sau viceversa. Fiecare din factorii de risc poate contribui prin diferite mecanisme apariţia pancreatitei cronice, dar riscul de a dezvolta comorbidităţi gastrointestinale se amplifică la interacţiunea lor.

**Scopul cercetării:** Studierea stresului psihologic şi anxietăţii la pacienţii cu pancreatită cronică şi comorbidităţi gastrointestinale.

### Material şi metode.

Pancreatitele cronice sunt, deseori, secundare bolilor organelor adiacente, fiind des asociate cu următoarele afecţiuni cronice: litiaza biliară, angiocolite, colecistopatii, boala ulceroasă, hepatite, ciroze. Frecvenţa reală este greu de apreciat, datorită incertitudinii diagnosticului [1, 3].

Conform datelor autorilor americani la 15-42% de pacienţi, care se adresează la medici gastroenterologi, prin examinări minuţioase clinice, paraclinice, endoscopice şi tomografiei computerizate nu se depistează modificări organice a patologiilor gastrointestinale [3]. Conform datelor OMS 45% de boli sunt în funcţie de stres, dar 30-50% din toţi pacienţii, care se adresează la specialişti în medicină primară au nevoie nu de terapie medicamentoasă, dar de psihoterapie. În practica medicală generală circa 2/3 din pacienţii ce se adresează sistematic la medic au tulburări psihice: 23% - depresie, 22% - anxietate, 20% - somatizare [5, 6, 13]. Există o meta-structura a tulburărilor anxioase şi depresive care exprima suprapunerea în proporţii variate a multor factori genetici, simptomatologici, evolutivi şi terapeutici cu pretenţie de a fi specifici uneia sau alteia din aceste doua grupe de tulburări (Hettema şi colab. 2006). Factorii de ordinul trei ar fi suferinţa (distress) şi frica care ar fi o internalizare a afectelor de baza. Tulburările anxioase alcătuiesc un grup heterogen de entităţi clinice, care se suprapun parţial sau se deosebesc deseori cu dificultate şi clinicianul are probleme, mai ales, cu formele de anxietate subclinică asociată cu alte tulburări mentale sau somatice ca exemplu în afecţiunile gastroduodenale [13].

Lotul de studiu a fost alcătuit din 52 pacienţi (cu acord informativ pozitiv) cu pancreatită cronică cu insuficienţa exocrină, internaţi în Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arh. Mihail”, mun. Chişinău, cu vârstă între 18-65 ani, dintre care 32 persoane de gen feminin şi 20 persoane de gen masculin. Pentru determinarea nivelului stresului psihologic a fost utilizat chestionarul PSM-25, iar pentru evaluarea anxietăţii chestionarul S.T.A.I. forma X1 şi forma X2. Diagnosticul de PC şi comorbidităţilor a fost confirmat clinic, dar şi prin metodele paraclinice. Toţi bolnavii au fost investigaţi după următoarea schemă: anamneza, evaluarea simptomelor clinice, examinarea hemogramei, coprogramei, ultrasonografia organelor abdominale, fibrogastroduodenoscopia (FGDS) pentru a determina schimbările morfogastroduodenale.

### Rezultate şi discuţii.

Lotul de studiu (52 pacienţi total) de pacienţi internaţi în secţia de gastroenterologie diagnosticaţi cu pancreatita cronică cu insuficienţa funcţiei exocrine,

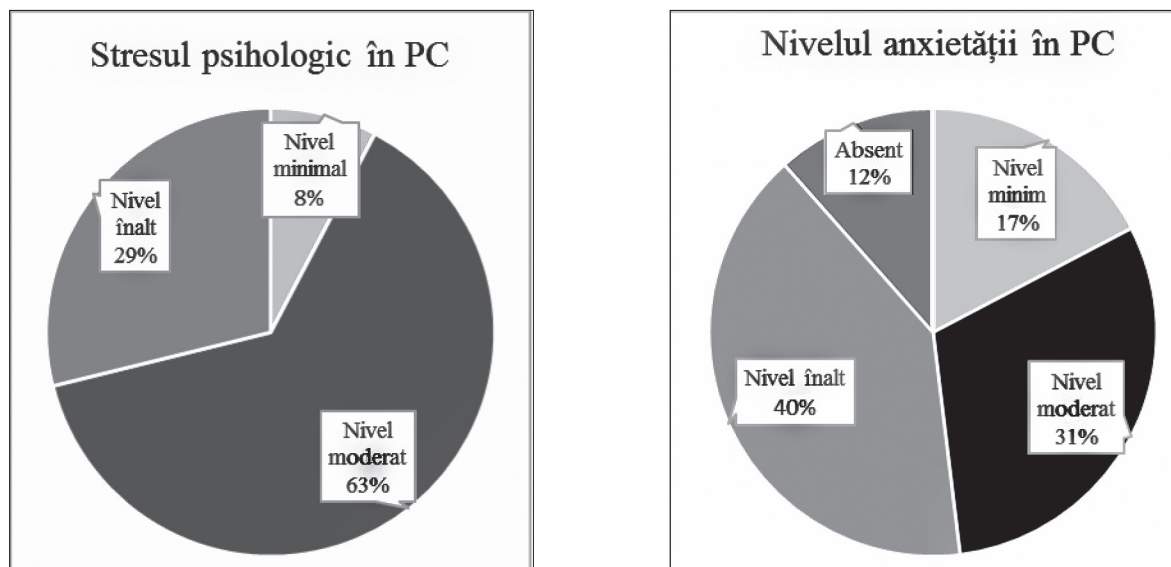


Fig. 1. Structura stresului psihologic și nivelului de anxietate în PC.

în acutizare a fost divizat în două subgrupe: 30 de pacienți cu forma recidivantă (21 persoane de gen feminin și 9 de gen masculin) și 22 de pacienți cu pancreatită cronică, forma durabilă cu dereglarea funcției exocrine în acutizare (9 persoane de gen feminin și 12 de gen masculin). În ambele grupe s-a analizat prezența sau absența stresului psihologic și a anxietății. La pacienți cu PC s-a constatat prezența nivelului de stres psihologic de diferită măsură. S-a depistat că la 4 pacienți (8%) din lotul total de studiu a fost nivel minimal de stres psihologic, la 33 pacienți (63%) s-a depistat nivel moderat de stres psihologic și la 15 pacienți (28%) nivelul înalt al stresului psihologic.

Anxietatea s-a studiat la toți pacienții cu PC și s-a depistat doar la 46 de pacienți (90%) din lotul studiului. Prin urmare numărul pacienților s-a divizat conform nivelelor de anxietate depistate: la 9 pacienți (17%) s-a constatat nivel minimal al anxietății, la 16 pacienți (31%) nivel moderat al anxietății, la 21 de pacienți (40%) nivel înalt al anxietății și la 6 pacienți (12%) anxietatea a lipsit (fig.1).

Toți pacienții (100%) cu PC au fost investigați fibrogastroduodenoscopic pentru evaluarea modificărilor morfoendoscopice a esofagului, stomacului și duodenului cu scopul de a depista posibile patologii

gastroduodenale concomitente în PC cu forma recidivantă și durabilă în acutizare cu insuficiența funcției exocrine. Prezența refluxului duodenogastroesofagian cu conținut de bilă (BRGE) în stomac s-a depistat la 64% (33 pacienți) la 23% din care a fost gastrită eritematos-exudativă și la 14% congestie de mucoasa gastrică. La 37% pacienți cu pancreatită cronică cu insuficiența funcției exocrine s-a depistat gastrita eritematos-exudativă fără reflux duodenogastroesofagian. S-a analizat prezența nivelului de stres și anxietății la pacienții cu PC, concomitent depistați cu BRGE și la pacienții cu PC depistați cu gastroduodenopatie (tab.1).

La pacienții cu PC și BRGE, nivelul minimal de stres și anxietate au prezentat 2 pacienți (4%), nivel moderat de stres și anxietate a fost la 13 pacienți (25%) și nivelul înalt de stres și anxietate la 18 pacienți (35%). S-a efectuat aceeași analiza a datelor la pacienții cu PC depistați cu gastroduodenopatii. La pacienții cu PC cu gastroduodenopatii nivel minimal de stres și al anxietății au prezentat 4 pacienți (8%), nivel moderat de stres și anxietate a fost la 7 pacienți (14%) și nivelul înalt de stres și anxietate la 8 pacienți (15%).

Tabelul 1

Repartizarea datelor referitor la stres psihologic, anxietate și FGDS în PC

Nivel	Minimal	Moderat	Înalt	Absent	Total semne prezente
Stres	8% (4 p)	63% (33 p)	28% (15 p)		100% (52 p)
Anxietate	17% (9 p)	31% (16 p)	40% (21 p)	12% (6 p)	90% (46 p)
Datele FGDS în PC la numărul total de pacienți și în dependență de nivel de anxietate și stres					
BRGE	4% (2 p)	25% (13 p)	35% (18 p)	36% (19 p)	64% (33 p)
Gastroduodenopatiile	8% (4 p)	14% (7 p)	15% (8 p)	63% (33 p)	37% (19 p)

## Concluzii

1. Prezența înaltă a nivelului de stres psihologic și a anxietății la pacienții cu PC au aspecte atât psiho-emoționale cât și somatice. Pentru diagnosticul clinic final de PC are importanță utilizarea instrumentelor psihosomatice (chestionarea), care pot fi informative prin aprecierea statutului psihologic și au un impact în PC.

2. Modificările clinicomorfoendoscopice gastroduodenale la pacienții cu PC de diferit nivel de stres psihologic și anxietate sunt de grad pronunțat preponderent cu dereglările funcționale în BRGE și gastroduodenopatii.

3. Pentru a evalua modificările morfofuncționale gastroduodenale și a forma adecvat programul de tratament a pacienților cu PC este necesară o examinare complexă.

## Bibliografie

1. Babiuc C., Dumbrava V.- T. *Pancreatita cronică*. Medicina internă. Volumul II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie, Chișinău, 2007.
2. Bugai R., Taraleș V., Țibîrnă I. *Pancreatita cronică recidivantă cu anamneză familială, aspecte clinico-paraclinice*. Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, 3, p. 301-306. ISSN 1857-1719.
3. Joseph Lascalzo, Dan L. Longo, Anthony S. Fouci. *Harrison. Manual de Medicină*, Ediția a 18-a, p. 462-464, p. 467-469.
4. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis* (NANJING, 2005), Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastr. Chin. J. Dig. Dis., 2005, 6, p. 198-201.
5. Katon W., Von Korff M., Lin E. *A randomized trial of psychiatric consultation with distressed high utilizers*. Gen Hosp Psychiatry, 1992, 14, p. 86-98.
6. Morschitzky H., Hartil T. *Frica de boală: cum să o înțelegem și să o depășim*. Trad.: Doina Fischbah. București; Editura Trei, 2015.
7. Țibîrnă I., Bugai R. *Pancreatita cronică. Actualitate. Etiologie și patogenie. Sisteme de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. 2008, 2(16), p. 66.
8. Ileana Tudoran, Ruxanda Tudoran. *Evaluarea stresului perceput și caracteristicilor socio-demografice și economice la un grup de adulți din România*. Sănătate publică și management sanitar. AMT, 2013, 2, p. 17-20.
9. Von Forff M., Ormel J., Katon W. *Disability and depression among high utilizers of health care: a longitudinal analysis*. Arch. Gen Psychiatry. 1992, 49, p. 91-99.
10. Mayerle J. et al. *Chronic Pancreatitis—Definition, Etiology, Investigation and Treatment*. Clinical Practice Guideline Dtsch Arztebl Int. 2013, 110(22), p. 387–393.
11. Obideen K., Wehbi M. *Chronic Pancreatitis*. <http://emedicine.medscape.com/article/181554-overview#a3>, updated: apr 01, 2015 (accesat 23.05.2015).
12. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. ВОЗ; 2001, с. 215.
13. Мудрицкая Т.Н., Мальченко А.Н. *Соматоформные расстройства в практике гастроэнтеролога*. Крымский терапевтический журнал, 2004, 1, с. 62-65.
14. Циммерман Я. С. *Хронический панкреатит: современное состояние проблемы*. Часть I. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза. Клин. Мед. 2007, 1, с. 16-20.

## TABAGISMUL - FACTOR DE RISC IMPORTANT ÎN INSTALAREA PANCREATITEI CRONICE

Rodica BUGAI - dr. șt. med., conf. univ., Ion ȚIBÎRNĂ - dr. hab. șt. med., prof.univ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Departamentul Medicină Internă, Disciplina de medicină internă-semiologie

**Rezumat.** Tabagismul a fost identificat ca factor de risc sever și independent în instalarea și evoluția pancreatitei cronice (PC). Studiul efectuat a cuprins 100 de pacienți cu PC, divizați în trei loturi (PC formă durabilă cu recidive-PCR, formă pseudotumorală-PCPsT și formă latentă-PCL) și 100 de persoane practic sănătoase. Tabagismul s-a dovedit a fi un factor de risc frecvent întâlnit la pacienții cu PC (45%), preponderent la bărbați, cu PCPsT (90,48%). Strategia de prevenire a PC și de încetinire a progresării bolii, de rând cu evitarea consumului excesiv de alcool și adoptarea unui stil de viață sănătos, necesită a include și evitarea tabagismului.

**Cuvinte-cheie:** pancreatita cronică, tabagism

### Summary. Smoking – an important risk factor in development of chronic pancreatitis

Smoking has been identified as a severe and independent risk factor in the installation and evolution of chronic pancreatitis (CP). The study comprised of 100 patients with CP, divided into three groups (CP with relapses, pseudotumoral CP and latent CP) and 100 healthy people. Smoking has been shown to be a frequently occurring risk factor in CP patients (45%), predominantly in males, with pseudo-tumoral CP (90,48%). The strategy of preventing a CP and slowing

the progress of the disease, along with avoiding excessive alcohol consumption and adopting a healthy lifestyle, needs to include avoiding smoking.

**Key-words:** chronic pancreatitis, smoking

### **Резюме. Курение - важный фактор риска для развития хронического панкреатита**

Курение было идентифицировано как серьезный и независимый фактор риска развития хронического панкреатита (ХП). В исследовании приняли участие 100 пациентов с ХП, разделенных на три группы (рецидивирующая форма ХП, псевдотуморальная форма и латентная форма), и контрольная группа - 100 здоровых людей. Было доказано, что курение является часто встречающимся фактором риска у пациентов с ХП (45%), преимущественно у мужчин, с псевдотуморальной формой ХП (90,48%). Стратегия профилактики ХП и замедления развития заболевания, наряду с предотвращением чрезмерного потребления алкоголя и принятием здорового образа жизни, должна включать в себя и отказ от курения.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, курение

### **Introducere.**

Tabagismul a fost identificat ca factor de risc important în instalarea și evoluția PC, cu o prevalență în creștere în unele țări [1, 2]. Primul studiu, în care tabagismul a fost menționat ca factor de risc pentru PC datează din 1982, fiind efectuat de Yen S., Hsieh C. C. și MacMahon B., rezultatele studiilor ulterioare demonstrând o corelație directă între expunerea cronică la fumul de țigară și afectarea țesutului pancreatic. Tabagismului i-a fost atribuit 25% din riscul pentru PC [3]. Fumul de țigară conține peste 4000 de componente, peste 60 sunt carcinogene și doar 2 din ele au fost studiate mai pe larg în fiziopatologia PC: nicotina și nitrozamina specifică 4 (metilnitrozamina) 1- (3 piridil) - 1 - butanon (NNK). Nicotina inhalată se cumulează în intestine și pancreas [4]. Tabagismul, datorită complexității constituenților săi, afectează țesutul pancreatic prin diferite căi: nicotina și NKK induc reacțiile inflamatorii, produc tumefierea citoplasmatică, vacuolizarea, formarea de nuclee piknotice și kariorexie în celulele pancreatice exocrine [5], nicotina alterează proteomele celulelor pancreatice, crescând expresia proteinelor implicate în inflamația și fibroza țesutului pancreatic, de exemplu proteina precursoră a amiloidului [6], crește nivelul de Ca intracelular prin intermediul receptorului acetilcolinic nicotinic și a izoformei lui  $\alpha$ -7, cu activare prematură a tripsinei, vacuolizare și necroză sau apoptoză celulară [5, 7], alterează fluxul de sânge în țesutul pancreatic [7], afectează secreția pancreatică, activează prematur zimogenii digestivi [8].

Numeroase studii au demonstrat, că tabagismul este un factor independent în dezvoltarea atât a PC cât și a pancreatitei acute, iar efectul lui ar putea fi sinergic cu cel al alcoolului [1].

NKK inițiază procesele inflamatorii în macrofagi prin „bioactivare”, proces, ce subânțelege implicarea citocromului P450 (izoformele 2B6, 3A5, 2A3), induce eliberarea de  $\alpha$ -TNF, împiedică sinteza de IL-10, reglează numărul și capacitatea supresivă a CD4<sup>+</sup>,

CD25<sup>+</sup>, amplifică eliberarea acidului arahidonic prin intermediul fosfolipazei A2-II și A2-IV, inițiind inflamația [5]. Inhalarea fumului de țigară induce dezvoltarea SO, exprimat prin creșterea semnificativă a nivelului activității de Zn/Cu SOD, Glutathionperoxidază, metalotioneină, IL-6 [9].

A fost demonstrat că tabagismul este un factor de risc independent și semnificativ în dezvoltarea PC și a DZ pancreatogen [10]; crește nivelul de glicemie, dereglează toleranța la glucoză, crește rezistența periferică la insulină, crește nivelul de insulină și peptide C, crește nivelul de catecolamine, hormoni, care reglează nivelul de insulină, ce poate conduce la creșterea rezistenței la insulină.

Tabagismul crește riscul de pancreatită acută și recidivări ale PC, este asociat cu fibrozarea țesutului pancreatic, fapt dovedit primar de Van Geenen E. și coaut. în 2011 [11]; gradul II-III de fibroză pancreatică totală și intralobulară fiind mai frecvente la fumători vs nefumători (42,9% vs 26,5% și 39,3% vs 15,6%).

Relația interactivă între tabagism și alcool a fost confirmată în multiple studii cu toate că unele dintre ele nu au demonstrat nici o corelație [1]. S-a dovedit, că tabagismul crește de 4 ori riscul de progresie al pancreatitei acute în PC [12]. La pacienții fumători vs nefumători PCA se instalează cu 5 ani mai devreme, cu un risc crescut de 5 ori de a dezvolta calcificări pancreatice și de 2 ori de a dezvolta DZ. În pofida faptului, că fumătorii severi sunt de obicei și potatori severi, s-a dovedit că tabagismul este un factor de risc independent în PC. Un studiu din 2014 a demonstrat, că tabagismul și nu alcoolul este asociat cu insuficiența pancreatică, calcificări pancreatice și modificări morfologice severe ( $\geq 7$  criterii) [13].

A fost dovedit [14], că fumul de țigară crește riscul complicațiilor în PC alcoolică în funcție de indicele fumătorului (IF).

Tabagismul induce exprimarea diferențiată a genelor implicate în funcția exocrină pancreatică [7].

Nicotina în doze mici ( $<100\mu\text{M}$ ) mărește secreția de amilază prin intermediul colecistochininei, iar în doze mari (până la 1 mM) - o reduce, fapt ce rezultă în activarea prematură a enzimelor pancreatice în celulele acinare și autodigestia pancreasului [4].

Studiile recente au relatat, că NNK poate induce modificări genice la nivelul celulelor acinare. Expunerea cronică la NNK are un impact negativ asupra parametrilor fiziologici și moleculari de asimilare ai tiaminei, prin scăderea nivelului de expresie al THTR-1, THTR-2 și a activității SLC19A2 și SLC19A3 [15].

În pofida faptului, că efectul nociv al tabagismului și alcoolului asupra țesutului pancreatic a fost confirmat, s-a dovedit că nu fiecare persoană, care folosește alcool sau fumează tutun are pancreasul afectat, fapt ce poate fi explicat, probabil, prin amplificarea efectului acestor factori externi nocivi de către unele modificări genetice.

**Scopul.** Estimarea tabagismului ca factor de risc la pacienții cu pancreatită cronică.

**Material și metode.** Studiu efectuat a cuprins 100 de pacienți cu PC (lotul de cercetare) și 100 de persoane practic sănătoase - lotul de control (LC). Pacienții au fost repartizați în 3 subloturi în funcție de variantele clinice ale PC, în baza clasificării după Timmerman I. S.: PC formă dură cu recidive

(PCR) – 41, PC pseudotumorală (PCPsT) – 21 și PC formă latentă (PCL) – 38 pacienți. Durata medie a patologiei pancreatice –  $15,95\pm 0,82$  ani, inclusiv o durată  $< 5$  ani – la 8% pacienți, 5-10 ani – la 21%,  $>10$  ani – la 71%. Raportul bărbați/femei a fost în LC – 56/44, pacienți cu PC – 55/45,  $\chi^2=0,02$ ,  $p>0,05$ ; PCPsT – 85,71/14,29, PCR – 41,46/58,54, PCL – 52,63/47,37,  $p<0,01$ . Vârsta medie a pacienților la momentul cercetării a fost de  $47,02\pm 0,93$  (19-59 ani) vs LC –  $23,23\pm 0,49$  ani (19-39 ani). A fost calculat IF (pachete/an) = numărul de țigări fumate într-o zi  $\times$  stagiul fumătorului (ani) : 20. Diagnosticul de PC a fost stabilit prin investigații clinico-paraclinice, conform PCN. Parametrii calitativi au fost prezentați prin tabele de contingență, iar pentru testarea dependenței statistice dintre ei s-a folosit criteriul  $\chi^2$  Pearson. Parametrii cantitativi au fost reprezentați prin valoarea medie și valoarea erorii standard, iar la estimarea diferențelor statistice între mediile a două grupe s-a utilizat criteriul t-Student. Testarea egalității a trei și mai multe medii s-a efectuat prin utilizarea analizei dispersionale și a procedurii ANOVA (Analysis of Variances).

**Rezultate.** Prezența tabagismului (figura 1) a fost atestată la 8% din LC, bărbați, și 45% cu PC, 43 bărbați (78,18%) și 2 (4,44) femei, dintre care 37% fumători în prezent și 8% – ex-fumători, care nu mai fumează în mediu de  $8,29\pm 2,88$  ani,  $\chi^2=35,14$ ,  $p<0,001$ .

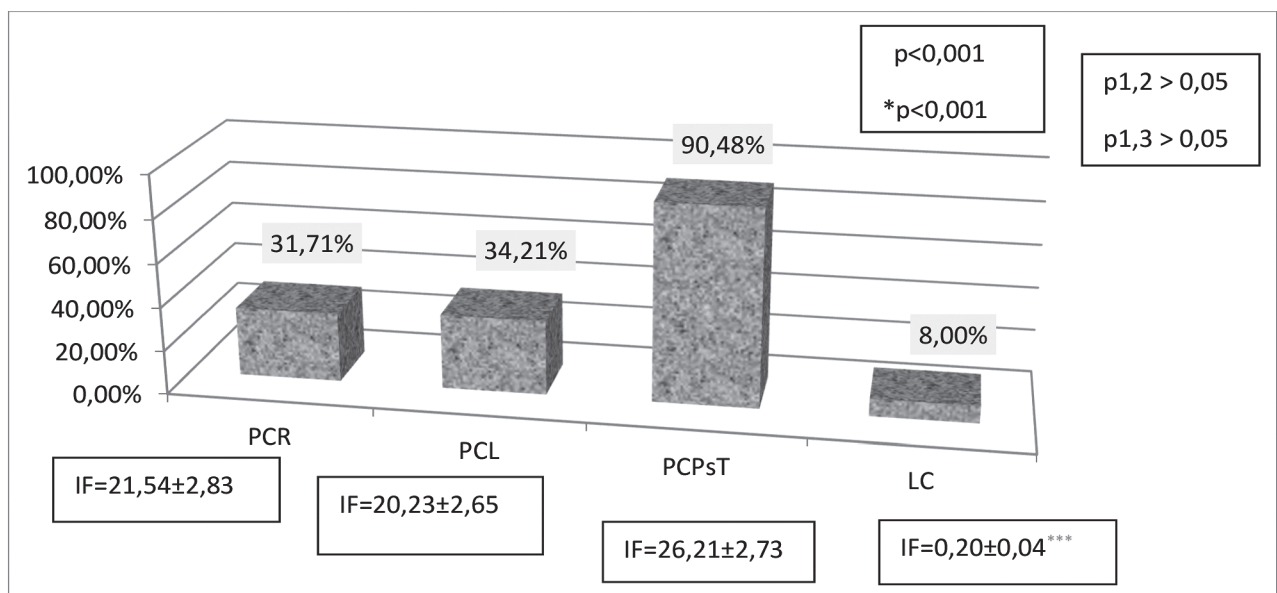


Fig. 1. Distribuția tabagismului și a IF la pacienții cu diferite forme clinice de PC vs LC

**Legendă:**  $p<0,001$ - diferențe statistice ale tabagismului în LC și pacienții cu PC

\* $p<0,001$ - diferențe statistice ale tabagismului la pacienții cu diferite forme clinice de PC

\*\*\* -  $p<0,001$ , diferențe statistice ale IF în LC și pacienții cu PC

p1,2- diferențe statistice ale IF între pacienții cu PCR și PCL

p1,3- diferențe statistice ale IF între pacienții cu PCR și PCPsT

p2,3- diferențe statistice ale IF între pacienții cu PCL și PCPsT

Tabagismul s-a confirmat preponderent la pacienții cu PCPST – 90,48% dintre care 80,95% fumători în prezent și 9,52% – ex-fumători vs 34,21% – cu PCL, inclusiv 21,25% fumători în prezent și 13,16% ex-fumători, și 31,71% – pacienții cu PCR – 12 (29,27%) fumători în prezent și 1 (2,44%) ex-fumător,  $\chi^2=22,26$ ,  $p<0,001$ . Durata tabagismului a fost semnificativ mai mare la pacienții cu PC –  $23,23\pm 1,27$  ani vs  $1,75\pm 0,25$  ani – LC,  $p<0,001$ , cu precădere în lotul cu PCPST –  $26,16\pm 1,48$  ani vs  $21,38\pm 2,47$  ani – PCL și  $21,15\pm 2,82$  ani – PCR,  $p>0,05$ .

Numărul de țigări fumate/zi la pacienții cu PC s-a dovedit a fi semnificativ mai mare –  $19,62\pm 0,70$  vs  $2,25\pm 0,16$  – LC,  $p<0,001$ , fără a se evidenția o diferență statistic concludentă între cele trei loturi de pacienți: PCR –  $20,38\pm 0,38$ , PCPST –  $19,79\pm 1,51$ , PCL –  $18,62\pm 0,94$ ,  $p>0,05$ . IF a prevalat la pacienții cu PC vs LC:  $23,13\pm 1,63$  vs  $0,20\pm 0,04$ ,  $p<0,001$ , preponderent în PCPST –  $26,21\pm 2,73$  vs PCR –  $21,54\pm 283$  și PCL –  $20,23\pm 2,65$ , în lipsa unei diferențe semnificative între cele 3 grupuri de pacienți. O durată a tabagismului mai mare și un IF mai înalt s-au dovedit a fi mai frecvente în lotul de pacienți cu PCPST, care s-a caracterizat printr-o evoluție mai severă și multiple complicații.

**Concluzii:** 1. Tabagismul s-a dovedit a fi un factor de risc frecvent întâlnit la pacienții cu PC (45%), preponderent la bărbați, cu PC pseudotumorală (90,48%).

2. Strategia de prevenire a PC și de încetinire a progresării bolii, de rând cu evitarea consumului excesiv de alcool și adoptarea unui stil de viață sănătos, necesită a include și evitarea tabagismului.

3. De menționat, că efectul tabagismului în dezvoltarea PC este subestimat de medicii clinicieni, în pofida efectului nociv dovedit în fiziopatologia pancreasului; școlarizarea pacienților în profilaxia PC este obligațiunea tuturor cadrelor medicale.

#### Bibliografie.

1. Bugai R. *Statutul clinico-paraclinic și polimorfismul genetic în pancreatita cronică*. Teza de doctor în științe medicale. Chișinău, 1997, 171 p.
2. Țîbîrnă I., Bugai R. *Pancreatita cronică. Actualitate, etiologie și patogeneză (I). Sistemul de clasificări. Diagnosticul de laborator și instrumental (II)*. Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2008, 2(16), p. 144-158.

3. Yadav D., Lowenfels A.B. *The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer*. Gastroenterol. 2013, 144, p.1252–1261.

4. Chowdhury P. et al. *Pathophysiological effects of nicotine on the pancreas: An update*. Exp Biol Med. 2002, 227, p. 445–54.

5. Thrower E. *Pathologic Cellular Events in Smoking-Related Pancreatitis*. Cancers (Basel). 2015, 7(2), p. 723–735.

6. Paulo J. A. *Nicotine alters the proteome of two human pancreatic duct cell lines*. JOP. 2014, 15, p. 465–474.

7. Xiaohua Y. et al. *Impact of Smoking on the Risk of Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One. 2015, 10(4), p. 0124075.

8. Weiss F. U. et al. *Fucosyltransferase 2 (fut2) non-secretor status and blood group b are associated with elevated serum lipase activity in asymptomatic subjects, and an increased risk for chronic pancreatitis: a genetic association study*. Gut. 2015, 64(4), p. 646-56.

9. Sliwińska-Mossoń M. et al. *The effect of smoking on expression of IL-6 and antioxidants in pancreatic fluids and tissues in patients with chronic pancreatitis*. Pancreatol. 2012, 12(4), p. 295-304.

10. Hirota M. et al. *The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: Clinical significance of smoking habit in Japanese patients*. Pancreatol. 2014, 14(6), p. 490–496.

11. van Geenen E. J. et al. *Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans*. Am J Gastroenterol. 2011, 106(6), p. 1161-6; quiz 1167.

12. Lankisch P. G, Breuer N., Bruns A. et al. *Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study*. Am J Gastroenterol. 2009, 104, p. 2797–805; quiz 2806.

13. Luaces-Regueira M. et al. *Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis*. Pancreas. 2014, 43, p. 275–280.

14. Rebours V. et al. *Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship*. Pancreas. 2012, 41, p. 1219–1224.

15. Lucenteforte E. et al. *Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4)*. Ann Oncology. 2012, 23, p. 374–82.

16. Talamini R. et al. *Tobacco smoking, alcohol consumption and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy*. Eur J Cancer. 2010, 46(2), p. 370-6.

## EVOLUȚIA SINDROMULUI COLESTATIC ÎN HEPATITELE CRONICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ HBV ȘI HCV

**Rodica NEBUNELEA-ANDRABURA** – studenta anului VI, facultatea Medicină 1  
**Ludmila CONDRĂȚCHI** - dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul Medicină Internă-Semiologie,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"  
Tel. +37369980757, [rodica.nebunelea@mail.ru](mailto:rodica.nebunelea@mail.ru)

**Rezumat.** Unul dintre sindroamele de bază a hepatitelor de etiologie virală HBV și HCV este colestaza. Colestaza se definește ca un ansamblu de manifestări clinice, biochimice și histologice provocate de diminuarea sau oprirea fluxului biliar sau de o anomalie în formarea bilei. Acest sindrom este determinat preponderent ca un sindrom de laborator, având puține manifestări clinice.

**Cuvinte cheie:** hepatita cronică, colestaza, sindrom.

### **Summary. Evolution of cholestatic syndrome in chronic hepatitis of viral etiology HBV and HCV.**

One of the basic syndromes of viral hepatitis is cholestasis syndrome. Cholestasis is defined as a set of clinical manifestations, biochemical and histological given by diminishing or stopping bile flow or an abnormality in the formation of the bile. This syndrome is determined as a laboratory syndrome with few clinical manifestations.

**Key-words:** chronic hepatitis, cholestasis, syndrome.

### **Резюме. Эволюция холестатического синдрома при хроническом гепатите вирусной этиологии В и С.**

Одним из основных синдромов вирусного гепатита является синдром холестаза. Холестаз определяется как совокупность клинических проявлений, биохимических и гистологических, обусловленных уменьшением или остановкой оттока желчи или нарушением образования желчи. Этот синдром более определен как лабораторный синдром с небольшим количеством клинических проявлений.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, холестаз, синдром.

### **Introducere.**

Hepatita cronică se definește ca o boală inflamatorie hepatică, cu persistența manifestărilor clinice și a modificărilor biochimice cu durată a cel puțin 6 luni [1, 2, 3].

Termenul de hepatită cronică are mai degrabă un conținut sindromatic, reflectând etiologii variate (virusurile hepatitei B, C, D, factori medicamentoși, boala autoimună), dar având expresie clinică comună (cu particularități în funcție de etiologie și de mecanismele patogenetice implicate) și substrat morfologic necroinflamator de grade variate.

Unul dintre sindroamele de bază a hepatitelor virale B și C este colestaza.

Acest sindrom este determinat mai mult ca un sindrom de laborator, cu puține manifestări clinice. Colestaza cuprinde totalitatea circumstanțelor care însoțesc modificări în formarea și secreția bilei, cât și tulburări mecanice sau funcționale ale drenajului biliar prin ducturile biliare intra- sau extrahepatice. În evoluția sa acest sindrom prezintă următoarele manifestări: *funcțională* – caracterizată prin sedarea debitului biliar; *histologică* - prin bilirubinostază în colestaza acută și modificări histologice de colestază în cea cronică; *biochimică*– prin creșterea concentra-

ției serice a substanțelor cu cale de eliminare biliară și *clinică* – prin prezența pruritului (cu sau fără icter) și a consecințelor deficitului de săruri biliare la nivelul intestinului subțire [2].

Deosebim următoarele forme de colestază: acută și cronică, icterică și an-icterică, cu afectarea hepatocitelor sau fără leziuni hepatocitare.

Colestaza poate fi funcțională - intrahepatică (congenitală și dobândită) și mecanică-intrahepatică și extrahepatică (completă sau incompletă)

Cel mai frecvent, sindromul colestatic apare ca urmare a următoarelor patologii:

- I. Hepatite de etiologie: virală – VHB, VHC, VHB+, VHD, VHA, CMV, virusul herpetic, varicelei, Reovirus tip 3, virusul Epstein-Barr, virusurile Cocksackie; medicamentoasă și toxică; autoimună; neonatală „idiopatică”; și determinat în infecții – septicemii, *Toxoplasma Gondii*, bacilul Koch;
- II. Erori înnăscute de metabolism;
- III. Boli prin aberații cromozomiale: sindromul Turner;
- IV. Boli prin tulburarea sintezei acizilor biliari;
- V. Boli hepatice de etiologie „necunoscută” (colestază intrahepatică persistentă, intrahe-



patică recurentă, colangită sclerozantă, boala Caroli);

VII. Fibroza hepatică congenitală;

VIII. Boli diverse (sindromul bilei îngroșate, colestată asociată cu enterite, șocul cu hipoperfuzie);

VIII. Boli „extrahepatice” (atrezia biliară, hipoplazia biliară, chistul de coledoc, stenoza ductului biliar, litiază coledociană, fibroza retroperitoneală ș. a.).

Colestaza extrahepatică apare ca urmare a compresiei sau obstrucției și se manifestă prin icter colestatic. Colestaza intrahepatică se determină prin necroză hepatocelulară, inflamație portală, fibroză minimală, steatoză și este datorată unor multiple circumstanțe etiologice.

Având în vedere că producerea și excreția hepatică a acizilor biliari și a bilirubinei sunt fenomene independente, putem deosebi următoarele manifestări: icterice prin hiperbilirubinemie ca defect al transportului bilirubinei; colestatice cu defect al transportului acizilor biliari și mixte colestatice + icterice.

Obstrucția canaliculelor biliare se realizează prin transportul vezicular inversat canaliculo-sinusoidal cu implicarea enzimelor: gamma-glutamil-transpeptidazei ( $\gamma$ GT), fosfatazei alcaline (FA), 5' nucleotidazei (5'NT), leucin-aminopeptidazei (LAP). În final are loc redistribuirea crescută a acestor enzime din canalicule în membranele laterale sinusoidale.

Având în vedere că colestaza anicterică clinic se manifestă prin prurit (rar în colestaza extrahepatică se poate determina hepatomegalie, o veziculă biliară mare, nepalpabilă), diagnosticul se bazează pe rezultatele de laborator: creșterea gamma-glutamil-transpeptidazei, fosfatazei alcaline, colesterolului. Bilirubina în acest caz are valori normale sau ușor crescute. O bilirubinurie neînsemnată poate fi provocată de refluxul unei cantități mici de bilirubină conjugată.[4].

Colestaza icterică se manifestă prin icter de diferită intensitate cu nuanță verzuie, urină întunecată, brună, scaun decolorat și steatoreic. Obiectiv se poate determina prurit cutanat. În colestaza extrahepatică se determină hepatomegalie cu suprafața regulată cu consistență moderat dură [5]. În cazul obstacolului situat pe coledoc se poate palpa vezica biliară. În colestaza intrahepatică ficatul este de dimensiuni obișnuite. Datele biochimice determină bilirubina majorată pe contul celei conjugate. Frația liberă poate fi prezentă până la 30% din bilirubina totală. Deoarece bilirubina conjugată se elimină cu urina, bilirubinemia, de obicei, nu are valori exagerate. Dacă concentrația bilirubinei în sânge este mai mare de 30 mg%, posibil persoana dată suferă de o patologie renală sau face o hemoliza marcată.

Colestaza prelungită, indiferent de cauză, duce la distrofie musculară sau scădere în greutate corporală din cauza malabsorbției lipidelor. Pe fondalul unui icter, din cauza acumulării de melanină, apare o pigmentație cutanată brună cu xantoame, xantilazme. Pot fi prezente semne de hemoragii, tulburări de vedere spre seara (hipovitainoza A). Colestaza extrahepatică de durată în asociere cu o angiocolită poate dezvolta o ciroză biliară secundară, care la rândul său evoluează lent.

Din literatura de specialitate [6] sindromul colestatic în cadrul hepatitelor virale B și C are o incidență moderată.

Examenul instrumental al sindromului colestatic în primul rând necesită efectuarea ultrasonografiei. În caz de căi biliare dilatate se v-a efectua colangiografia percutană transhepatică și colangiopancreatografia retrogradă endoscopică. În caz de căi biliare nedilatate se recurge la tomografie computerizată sau rezonanță magnetică nucleară. În vederea determinării sau excluderii leziunilor de focar se v-a recurge la laparoscopie cu examenul histopatologic la necesitate [7].

Medicația sindromului colestatic consta în tratamentul bolii de bază, colestazei, pruritului cutanat și a consecințelor colestazei.

**Material și metode.** În IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” secția gastrologie, în anul 2018 s-a inițiat un studiu care cuprinde un lot de 128 de pacienți cu sindrom colestatic din hepatita cronică de etiologie virală B – 43% (55 de pacienți) și hepatita cronică virală C – 57% (73 de pacienți), dintre care de sex masculin – 59% (76 de pacienți) și sex feminin – 41% (52 de pacienți). Vârsta pacienților fiind de la 38 până la 78 de ani, și anume numărul pacienților până la 60 de ani – 87 de pacienți (68%) și pacienți cu vârsta de peste 60 de ani – 41 pacienți (32%). Vârsta medie a lotului de pacienți constituind – 51 de ani, cu mediul de trai urban – 27% (34 de pacienți) și rural – 73% (94 de pacienți). Din studiu au fost excluși pacienții cu litiază biliară și patologia oncologică primară și metastatică a sistemului hepatobiliar și gastrointestinal.

S-a evaluat examenul clinic al pacientului și datele biochimice ale sângelui.

Din numărul total de 128 pacienți, sindromul colestatic a fost prezent la 31,3% (40 pacienți), care sa manifestat prin prurit cutanat 31,3% (40 pacienți), în hepatita virală C – 18 pacienți, în hepatita virală B – 22 pacienți; și icter tegumentar prezent la 28,9% (37 pacienți), respectiv în hepatita virală C – 17 pacienți, în hepatita virală B – 20 pacienți.

Datele biochimice sunt prezentate în tabelul 1:

Tabelul 1

## Datele biochimice

	Hepatita virală C		Hepatiia virală B		Norma
	≥ 60 ani	≤ 60 ani	≥ 60 ani	≤ 60 ani	
1). Bilirubina directă	m.-7,9 mcmmol/l f.-8,7 mcmmol/l	m.-8,8 mcmmol/l f.-8,1 mcmmol/l	b.-9,72 mcmmol/l f.-9,23 mcmmol/l	m.-9,1 mcmmol/l f.-8,38 mcmmol/l	0-8,6 mcmmol/l
2). Gamma-glutamil-transpeptidaza	m.-89,4 U/L f.-72,3 U/L	m.-90,5 U/L f.-81,8 U/L	m.-86,2 U/L f.-77,3 U/L	m.-71,9 U/L f.-69,7 U/L	9-64 U/L
3). Colesterolul	m.-5,33 mmol/l f.-5,29 mmol/l	b.-5,65 mmol/l f.-5,19 mmol/l	m.-5,92 mmol/l f.-6,31 mmol/l	m.-5,61 mmol/l f.-5,98 mmol/l	0-5,2 mmol/l
4). Fosfataza alcalina	m.-90,7 U/L f.-110,5 U/L	m.-39,3 U/L f.-20,4 U/L	m.-129,7 U/L f.-106,5 U/L	m.-162,8 U/L f.-140,3 U/L	40-150 U/L
5). Trigliceridele	m.-1,80 mcmmol/l f.-1,92 mcmmol/l	m.-1,85 mcmmol/l f.-1,67 mcmmol/l	m.-1,85 mcmmol/l f.-1,91 mcmmol/l	m.-1,81 mcmmol/l f.-1,72 mcmmol/l	0-1,7 mcmmol/l

Parametrii biochimici relevă date în dependență de afectarea hepatică cu virusul hepatic B sau C; vârsta pacientului (până la 60 și după 60 de ani); și sexul.

În grupul de studiu cu hepatita B am obținut următorii parametri biochimici:

Categoria de vârstă până la 60 de ani determină media de bilirubină directă, gamma-glutamil-transpeptidază, trigliceride mai mare decât la categoria de după 60 de ani. În același timp, în ambele categorii de vârstă valorile bilirubinei la sexul masculin sunt mai înalte decât la cel feminin. Parametrii biochimici ai colesterolului și trigliceridelor denotă valori medii mai ridicate la vârsta până la 60 de ani, și acești indici sunt mai crescuți la sexul feminin comparativ cu cel masculin. Valorile medii a fosfatazei alcaline sunt majorate în grupul de studiu de peste 60 de ani în categoria de sex masculin în comparație cu cel feminin. Media fosfatazei alcaline în grupul de până la 60 de ani determină valori mai înalte la sexul masculin, însă nu depășește limita de norma superioară.

La pacienții cu hepatita virală C parametrii biochimici (bilirubina directă, colesterolul, fosfataza alcalina) sunt cu media ușor mai mică decât în grupul de studiu cu hepatita virală B. Însă valorile medii ale gamma-glutamil-transpeptidazei sunt mai înalte și anume: grupul de studiu după 60 de ani determină valori mai înalte decât până la 60 de ani. În ambele categorii de vârstă valorile gamma-glutamil-transpeptidazei sunt mai înalte la sexul masculin decât la cel feminin. Media trigliceridelor în grupul de studiu cu hepatita virală C determină valori mai crescute la

sexul feminin în categoria de vârstă până la 60 de ani, comparativ cu categoria de după 60 de ani, unde se determină valori mai înalte la sexul masculin.

**Concluzii:**

1) Sindromul colestatic în cadrul hepatitelor virale B și C în studiul nostru a fost prezent la 31,3% pacienți.

2) Frecvența sindromului colestatic în studiu sa determinat a fi mai înalt în grupul pacienților cu hepatita virală HBV.

3) Parametrii biochimici a bilirubinei directe, colesterolului, fosfatazei alcaline au fost mai înalți în cadrul grupului pacienților cu hepatita virală HBV versus grupului pacienților cu hepatita virală HCV.

Valoarea medie a gamma-glutamil-transpeptidazei este mai înaltă în grupul pacienților cu hepatita virală HCV.

4) În grupul de vârstă de până la 60 de ani se determină valori mai ridicate a marcherilor de coleastăză comparativ cu grupul de după 60 de ani.

5) La sexul feminin în grupul de până la 60 de ani se observă valori mai crescute a trigliceridelor în ambele hepatite virale HCV și HBV.

**Bibliografie:**

- 1). Oliviu Pascu. *Gastroenterologie hepatologie*. Cluj-Napoca, 2011.
- 2). Vlada-Tatiana Dumbrava. *Hepatologie bazată pe dovezi*. Ghid practic național. Chișinău, 2005.

3). Victor Botnaru. *Compendiu de gastroenterologie*. Chișinău, 2006.

4). Dan L. Longo, Anthony S. Fauci. *Gastroenterologie și hepatologie*. Harrison ediția II-a, 2017.

5). Marcel Tanțău, Zeno Sparchez, Andrada Seiceanu. *Medicină internă. Gastroenterologie. Hepatologie*. Cluj-Napoca, 2016.

6). Lupașco Iulianna. *Hepatitele cornice virale B și C la adulți (factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament)*. Chișinău, 2017.

7). *Medicină internă. Gastroenterologie, Hepatologie, Reumatologie*. Vol. II. Ed. a 2-a. Chișinău, 2008.

## MODIFICĂRILE TONUSULUI CARDIAC VEGETATIV ÎN INDUCȚIA ANESTEZIEI GENERALE CU THIOPIENTAL ȘI FENTANYL

Iuliana FEGHIU<sup>1,2</sup> - asist. univ.,

Sergiu ȘANDRU<sup>1</sup> - dr. hab. șt. med., prof. univ.

Institutul Medicină de Urgență, Departamentul Anestezioologie și Terapie Intensivă Nr.1 „V. Ghereg”<sup>1</sup>  
Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie Clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>

**Rezumat.** Inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl frecvent se asociază cu instabilitate hemodinamică, care poate fi indusă de modificările tonusului cardiac vegetativ. Scopul acestui studiu a fost de a determina modificările tonusului cardiac vegetativ după administrarea thiopental-ului și fentanyl-ului pentru inducția anesteziei generale. A fost realizat un studiu prospectiv randomizat acceptat de către Comitetul de Etică. Grupul de studiu a cuprins 47 pacienți programați pentru intervenții chirurgicale cu risc anestezic ASA I-II. Analiza variabilității ritmului cardiac și a modificărilor tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic s-a realizat cu electrocardiograful Holter inițial, după premedicația cu soluție fentanyl și după inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl. După administrarea fentanyl-ului 1,0 mkg/kg pentru premedicație nu s-au constatat modificări semnificative a variabilității ritmului cardiac și a tonusului cardiac vegetativ. După administrarea soluției thiopental 6,0-7,0 mg/kg combinat cu fentanyl 1,0 mkg/kg pentru inducția anesteziei generale s-au înregistrat schimbări semnificative a variabilității ritmului cardiac și a tonusului cardiac vegetativ. Variabilitatea ritmului cardiac s-a redus semnificativ. LFun (marker al tonusului cardiac simpatic) a sporit cu 10,5% (65,8 (95% CI 61,9-69,6) vs 73,5 (95% CI 68,4-78,6) (p=0,01), în timp ce HFun (marker al tonusului cardiac parasimpatic) s-a redus cu 28,4% (34,2 (95% CI 30,4-38,1) vs 24,5 (95% CI 20,3-28,7) (p=0,02). Raportul LFun/HFun a fost 4,4 ((95% CI 3,5-5,2) (p<0,0001), indicând prezența tonusului cardiac simpatic crescut.

**Cuvinte-cheie:** variabilitatea ritmului cardiac, tonus cardiac vegetativ simpatic, tonus cardiac vegetativ parasimpatic.

### Summary. Changes of vegetative cardiac tonus in induction of general anesthesia with thiopental and fentanyl

Induction of general anesthesia with fentanyl and thiopental frequently is associated with hemodynamic instability, which can be caused by changes in vegetative balance of the heart. The aim of the study was to establish the changes of vegetative heart tonus in induction of general anesthesia with fentanyl and thiopental. There was performed a randomized prospective study which was approved by the Ethic Committee. The study group involved 47 patients scheduled for surgical intervention ASA I-II. The analysis of heart rate variability and the changes in cardiac vegetative tonus was performed with Holter ECG in baseline, after premedication with fentanyl solution and after induction of general anesthesia with thiopental and fentanyl. After administration of fentanyl in doses of 1,0 mkg/kg for premedication there were not significant changes of heart rate variability and vegetative heart tonus. Administration of thiopental 6,0-7,0 mg/kg combined with fentanyl 1,0mkg/kg for induction of general anesthesia leads to significant changes of HRV. There was a significant reduction of heart rate variability. The LFun (marker of sympathetic heart tonus) enhanced by 10,5% (65,8 (95%CI 61,9-69,6) vs 73,5 (95%CI 68,4-78,6)(p=0,01), meantime the HFun (marker of parasympathetic cardiac tonus) reduced by 28,4% (34,2 (95%CI 30,4-38,1) vs 24,5 (95%CI 20,3-28,7)(p=0,02). The LFun/HFun ratio was 4,4 ((95%CI 3,5-5,2)(p<0,0001), signaling the enhanced sympathetic heart tonus.

**Key-words:** heart rate variability, sympathetic heart tonus, parasympathetic heart tonus.

**Резюме. Изменения вегетативного тонуса сердца при индукции общей анестезии тиопенталом и фентанилом.**

Проведение индукции анестезии тиопенталом в сочетании с фентанилом часто приводит к гемодинамическим нарушениям, которые могут быть вызваны изменениями вегетативной регуляции деятельности сердца. Целью данного исследования было установление изменений вегетативной регуляции ритма сердца при индукции ане-

stezii с использованием фентанила и тиопентала. Было проведено проспективное рандомизированное исследование, которое было одобрено этическим комитетом **Государственного Университета Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану**. Нами было обследовано 47 больных с риском по ASA I-II, которым планировались хирургические вмешательства. Анализ variability сердечного ритма и изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности проводился основываясь на мониторинговании ЭКГ по Холтеру в исходном состоянии, после премедикации фентанилом, а также после индукции анестезии с тиопенталом и фентанилом.

После проведения премедикации фентанилом в дозе 1,0 мкг/кг не наблюдалось значительных изменений показателей variability сердечного ритма и вегетативной регуляции сердечного ритма. Однако после проведения индукции с тиопенталом в сочетании с фентанилом наблюдалось значительное снижение показателей variability сердечного ритма. LFun (показатель активности симпатического звена вегетативной регуляции сердечного ритма) достоверно увеличился на 10,5% (с 65,8 (95% ДИ 61,9-69,6) до 73,5 (95% ДИ 68,4-78,6),  $p=0,01$ ), а HFun (показатель активности парасимпатического отдела вегетативной регуляции сердечного ритма) достоверно уменьшился на 28,4% (с 34,2 (95% ДИ 30,4-38,1) до 24,5 (95% ДИ 20,3-28,7),  $p=0,02$ ). Отношение LFun/HFun после индукции достоверно увеличился до 4,4 (95% ДИ 3,5-5,2,  $p<0,0001$ ), что свидетельствует о повышении активности симпатической нервной системы.

**Ключевые слова:** variability сердечного ритма, симпатическая и парасимпатическая регуляции сердечного ритма.

## Introducere

Inducția anesteziei generale cu thiopental este încă larg utilizată în Republica Moldova, deși în cele mai multe țări din lume thiopentalul este înlocuit cu propofolul. Totuși, thiopentalul este agentul de inducție preferat în neurochirurgie și sedarea pacienților cu traumatisme cerebrale. Efectul neuroprotectiv al thiopentalului îl face un agent de preferință la pacienții care prezintă simptomatologie de hipertensiune intracraniană. Thiopentalul este cunoscut drept un agent de inducție GABA (acid aminobutyric) agonist, la fel ca propofolul, etomidatul, isofluranul, sevofluranul și desfluranul [2, 5]. Fiecare agent GABA agonist utilizat în anestezie are avantajele și dezavantajele sale. Inducția anesteziei generale cu thiopental se poate asocia cu instabilitate hemodinamică [3].

Influențele simpatice și parasimpatice asupra nodului sinusal se reflectă pe ECG prin schimbări ciclice ale intervalelor RR, fenomen cunoscut drept variability ritmului cardiac (VRC) [1, 9]. În domeniul anesteziei și terapiei intensive, VRC a fost utilizată pentru aprecierea modificărilor tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic în cursul anesteziei spinale și epidurale, intubației endotraheale, inducția anesteziei inhalatorii, [4, 12]. Câteva studii recente au demonstrat eficacitatea VRC pentru aprecierea riscului de dezvoltare a instabilității cardiovasculare în inducția anesteziei generale în chirurgia abdominală [8, 10].

În literatură sunt doar câteva studii care au apreciat modificările tonusului cardiac vegetativ după administrarea thiopentalului și fentanilului pentru inducția anesteziei generale [6, 11, 14].

**Scopul lucrării** a fost de a determina modificările tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic în inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl la pacienții cu risc anestezic ASA I-II.

## Material și metode

Studiul nostru este un studiu prospectiv rando- mizat realizat cu scopul de a evidenția modificările tonusului cardiac simpatic/parasimpatic în inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl. Protocolul studiului a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testeмицану”, Chișinău (Nr. 20 din 2.02.2016). Toți subiecții incluși în studiu au semnat acordul de informare.

Studiul a inclus pacienții programați pentru intervenții chirurgicale, risc antiestetic ASA I-II cu vârsta 18-60 ani (pentru a exclude modificările VRC asociate vârstei). Toți pacienții au prezentat ritm sinusal pe ECG preoperator. Pacienții care prezentau maladii ce puteau interfera cu tonusul cardiac vegetativ (boli cardiovasculare, maladii endocrine, tratament cu beta-blocante) au fost excluși din studiu.

Pentru analiza VRC, preoperator pe toracele și abdomenul pacienților sau atașat 10 electrozi ai analizatorului Holter (Holter TLC 5000, USA). Analiza ECG Holter s-a realizat în primele 25-30 minute după intrarea pacientului în sala de operație. Monitorizarea anestezică a inclus capnografia, măsurarea neinvazivă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, FCC. Analiza VRC s-a efectuat inițial (primele 5 minute, timpul T1), după premedicație cu soluție fentanyl 1,0 mkg/kg (5 minute, timpul T2) și după administrarea soluției de thiopental 6,0-7,0 mg/kg cu fentanyl 1,0 mkg/kg pentru inducția anesteziei generale. După administrarea thiopentalului și fentanilului pentru inducția anesteziei generale și dezvoltarea bradipneei sau apneiei s-a asigurat ventilația pe mască cu frecvență 14-16 minut și un volum curent de 7-8 ml/kg, o condiție importantă pentru a asigura corectitudinea înregistrării VRC de către electrocardiograful Holter.

Tabelul 1

## Parametrii VRC apreciați în domeniul frecvenței și interpretarea clinică

Parametrii VRC	Spectral frequency (Hz)	Semnificația	Valori de referință
<b>TP</b> puterea spectrală totală (ms <sup>2</sup> )	0,01 – 0,4	Toate influențele vegetative asupra cordului (simpatice, parasimpatice, influențele de la chemoreceptorii periferici, chemoreceptorii centrali, baroreceptori)	3466,0±1018,0
<b>LFun</b> – puterea spectrală normalizată a frecvențelor joase		Influențele simpatice și de la baroreceptori asupra cordului	54,0 ±4,0
<b>HFun</b> - puterea spectrală normalizată a frecvențelor înalte		Influențele parasimpatice asupra cordului (tonusul cardiac vagal)	29,0 ±3,0
<b>LFun/HFun</b> Raportul frecvențelor joase normalizate/frecvențe înalte normalizate		Balanța simpatică-parasimpatică a cordului	1,5–2,0

În timpul inducției anesteziei generale s-a asigurat un SpO<sub>2</sub> peste 95%.

Parametrii VRC și schimbările tonusului cardiac vegetativ simpatic și parasimpatic au fost analizați în sistemul computerizat Holter. Parametrii VRC și semnificația lor clinică este reprezentată în tabelul 1 și au fost interpretați conform recomandărilor *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* [13].

Analiza statistică a datelor s-a realizat cu programul statistic GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, California, SUA). Variabilele cu distribuție parametrică au fost analizate cu testul statistic t-par și ANOVA. Variabilele cu distribuție neparametrică sau analizat cu testul statistic Wilcoxon și Friedman. Rezultatele sunt prezentate sub formă de medie și interval de confidență 95% (pentru datele cu distribuție parametrică) și mediană cu interval intercuartilic (pentru datele cu distribuție neparametrică). Valoarea p<0,05 s-a considerat statistic semnificativă.

### Rezultate

Lotul de pacienți care au beneficiat de inducția anesteziei generale cu soluție thiopental și fentanyl a constat din 47 pacienți (24 femei și 23 bărbați) cu vârsta 35,4±11,2 ani. Indicele de masă corporală a variat de la 15,8 kg/m<sup>2</sup> până la 30,0 kg/m<sup>2</sup> cu o medie de 23,9±4,1 kg/m<sup>2</sup>. Cei mai mulți pacienți au beneficiat de inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl pentru colecistectomie laparoscopică (18 cazuri – 38,3%), urmați de 9 pacienți pentru osteosinteza mandibulei (19,1%), 4 cazuri pentru rinoplastie (8,5%), câte 3 cazuri pentru discectomie (6,4%), excizia fistulei cervicale (6,4%) și sialoadenectomie

(6,4%), câte 2 cazuri pentru herniotomie cu hernioplastie (4,2%) și sinusotomie (4,2 și câte un caz pentru ablația chistului cervical, laparoscopie diagnostică și înlăturarea lipoamelor cervicale (6,4%).

Toți parametrii VRC s-au modificat dinamic pe parcursul inducției anesteziei generale cu thiopental și fentanyl (tab.2).

După administrarea soluției fentanyl 1,0 mkg/kg cu scop de premedicație, nu s-au constatat modificări majore a parametrilor VRC, și acestea au fost fără diferență statistic semnificativă comparativ cu etapa T1. Puterea spectrală totală a VRC s-a redus cu 13,8% comparativ cu T1 (1332,0 ms<sup>2</sup> (CI95% 984,7-1679,0) vs 1148,0 ms<sup>2</sup> (CI95% 889,6-1406,0) (p=0,37). Indicii tonusului cardiac LFun s-au modificat nesemnificativ comparativ cu valorile inițiale. LFun a sporit cu 0,5% (65,5(95%CI 60,8-70,1) vs 65,8(95%CI 61,9-69,6) (p=0,87). Pe de altă parte, marcherii tonusului cardiac vegetativ parasimpatic HFun, s-a redus, deși nu s-a constatat diferență semnificativă comparativ cu etapa precedentă. Astfel, puterea spectrală a HFun s-a redus cu 0,9% (34,5 (95%CI 29,8-39,2) vs 34,2 (95%CI 30,4-38,1) (p=0,88). Raportul LFun/HFun s-a modificat nesemnificativ după administrarea fentanylului pentru premedicație, indicând simpaticotonie cardiacă la fel ca și în etapa inițială (2,7 (95%CI 2,1-3,3) vs 2,4 (95%CI2,0-2,8) (p=0,25), înregistrându-se o reducere de 11,1%.

Modificări majore ale parametrilor VRC s-au înregistrat după administrarea soluției de thiopental 6,0-7,0 mg/kg și fentanyl 1,0 mg/kg pentru inducția anesteziei generale. Valorile spectrale ale TP, HFun s-au redus semnificativ în timp ce valorile spectrale ale LFun, și raportul LFun/HFun au crescut semnificativ (tab.2, fig.1, fig.2).

Tabelul 2

## Modificările parametrilor VRC în diferite etape ale inducției anesteziei cu Thiopental și Fentanyl

Parametrii VRC	T1	T2	T3	p
TP (ms <sup>2</sup> )*	1332,0±172,4 (984,7-1679,0)	1148,0±128,2 (889,6-1406,0)	148,9±21,4 (105,9-192,0)	<0,0001
LFun	65,5±2,3 (60,8-70,1)	65,8±1,9 (61,9-69,61,1)	73,5±2,5 (68,4-78,6)	<0,0001
HFun	34,5±2,3 (29,8-39,2)	34,2±1,9 (30,4-38,1)	24,5±2,1 (20,3-28,7)	<0,0001
LFun/HFun	2,7±0,3 (2,1-3,3)	2,4±0,2 (2,0-2,8)	4,4±0,4 (3,5-5,2)	<0,0001

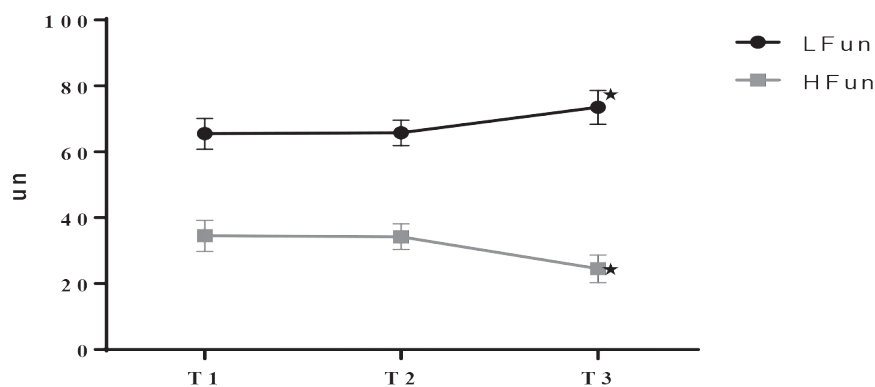


Fig. 1. Modificările puterii spectrale a LF un și HF un în inducția anesteziei generale cu Thiopental și Fentanyl (\*p<0,05), Barele de erori reprezintă intervalul de confidență 95%

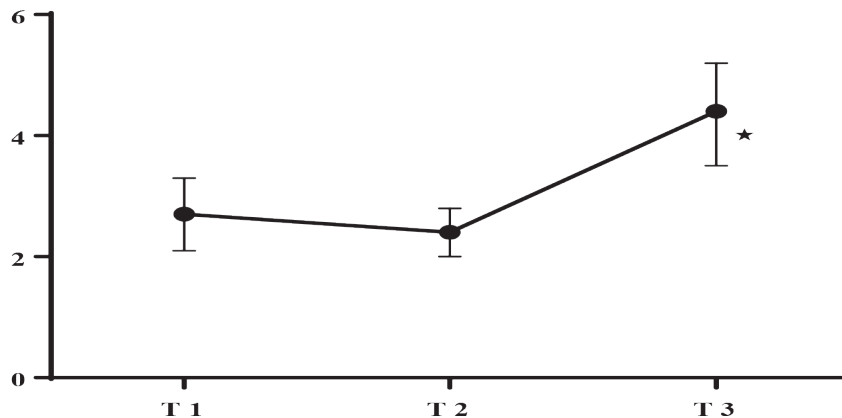


Fig.2. Modificarea raportului LFun/HFun în inducția anesteziei generale cu Thiopental și Fentanyl (\*p<0,05), Barele de erori reprezintă intervalul de confidență 95%

Administrarea soluției thiopental și fentanyl pentru inducția anesteziei generale a redus cu 87,0% puterea spectrală totală a VRC (1148,0 ms<sup>2</sup> (95%CI 889,6-1406,0) vs 148,9 ms<sup>2</sup> (95%CI 105,9-192,0) (p<0,0001). De asemenea, s-a constatat micșorarea semnificativă a valorilor spectrale a parametrilor cu frecvență înaltă (HFun), markeri ai tonusului cardiac vegetativ parasimpatic. Astfel, valoarea spectrală a HFun s-a redus cu 28,4% (34,2 (95%CI 30,4-38,1)

vs 24,5 (95%CI 20,3-28,7) (p=0,02). Reducerea valorilor spectrale a HFun indică efectul vagolitic cardiac după administrarea thiopentalului (fig.1). Pe de altă parte, s-a remarcat creșterea semnificativă a valorilor spectrale a LFun și a raportului LFun/HFun, indicând astfel creșterea tonusului cardiac vegetativ simpatic (efect simpatomimetic). Astfel, valoarea LFun s-a majorat cu 10,5% comparativ cu etapa T2 (65,8 (95% CI 61,9-69,6) vs 73,5 (95% CI 68,4-78,6)

( $p=0,01$ ), iar valoarea raportului LFun/HFun a crescut cu 45,5% (2,4 (95% CI 2,0-2,8) vs 4,4 (95% CI 3,5-5,2) ( $p<0,0001$ ) (fig. 1, fig. 2).

Datele sunt prezentate sub formă de medie și interval de confidență 95% (datele cu distribuție parametrică) și mediană cu interval intercuartilic (pentru datele cu distribuție neparametrică\*).

### Discuții

Activitatea cardiacă este controlată de către influențele sistemului nervos vegetativ simpatic și parasimpatic asupra nodului sinusal. Aceste influențe sunt reflectate în variabilitatea intervalului RR pe ECG, fenomen numit VRC. Dispozitivele Holter moderne dispun de programe pentru analiza VRC. Este deja unanim acceptat că raportul LFun/HFun reprezintă balanța simpatică/parasimpatică a cordului. LFun este indicele tonusului cardiac vegetativ simpatic și al influențelor baroreceptorii asupra nodului sinusal, iar HFun este indice al tonusului cardiac vegetativ parasimpatic. Raportul LFun/HFun reprezintă balanța simpatică/parasimpatică cardiacă [1, 8, 9, 10, 13].

În acest studiu clinic am demonstrat prin analiza spectrală a VRC că inducția anesteziei generale cu thiopental și fentanyl se asociază cu creșterea semnificativă a tonusului cardiac simpatic și reducerea tonusului cardiac parasimpatic. În literatură sunt descrise doar câteva studii care au apreciat efectele inducției cu thiopental asupra tonusului cardiac vegetativ prin analiza spectrală a VRC după metodologia recomandată de Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [13]. Tsuchiya S. et al., pe un lot de 17 pacienți programați pentru intervenții chirurgicale minore au demonstrat că thiopentalul administrat în doze sedative reduce tonusul cardiac parasimpatic fără a modifica semnificativ tonusul cardiac simpatic, iar efectul vagolitic al thiopentalului este dependent de profunzimea sedării. În studiul nostru inducția cu thiopental a redus tonusul cardiac parasimpatic dar la fel a sporit semnificativ și tonusul cardiac simpatic. În alt studiu clinic Omerbegovic M. [6] a comparat efectele thiopentalului asupra balanței vegetative cardiace cu cele ale propofolului. Lotul de cercetare a inclus pacienți cu risc anestezic ASA I-II. Studiul a demonstrat că efectele thiopentalului asupra tonusului cardiac vegetativ nu diferă de cele ale propofolului, ambii agenți de inducție reducând semnificativ LFun, HFun și puterea spectrală totală a VRC. Un studiu asemănător cu al nostru a fost publicat de către Riznyk L. et al. [11]. În acest studiu clinic administrarea fentanylului 3,0 mkg/kg s-a asociat cu reducerea semnificativă a puterii spectrale a VRC, efectul simpatic al fentanylului fiind mai evident

decât efectul vagolitic. Ulterior după administrarea thiopentalului 4-7 mg/kg s-a constatat creșterea semnificativă a LFun și a raportului LFun/HFun indicând creșterea tonusului cardiac vegetativ simpatic, rezultate similare cu cele obținute în studiul nostru. Totuși, în studiul nostru administrarea fentanylului în doză de 1,5 mkg/kg nu s-a asociat cu modificări semnificative a VRC și a tonusului vegetativ cardiac. Acest efect poate fi explicat prin doza mai mică de fentanyl utilizată pentru premedicație.

### Concluzii

Administrarea fentanylului în doză de 1,0 mkg/kg pentru premedicație în cursul inducției anesteziei generale nu se asociază cu modificări semnificative a VRC și a balanței cardiace vegetative. Inducția anesteziei generale cu thiopental 6,0-7,0 mg/kg și fentanyl 1,0 mkg/kg se asociază cu sporirea tonusului cardiac vegetativ simpatic și a influențelor baroreceptorii asupra cordului și reducerea influențelor vagale. Efectul vagolitic cardiac al thiopentalului este mai evident decât efectul simpaticomimetic așa cum s-a constatat o reducere mai semnificativă a valorilor spectrale a HFun de cât sporirea valorilor spectrale a LFun.

### Bibliografie

1. Anderson T. *Heart rate variability: implications for perioperative anesthesia care.* Curr Opin Anaesthesiol. 2017, 30(6), p. 691-697.
2. Aslan N.A., Vural Ç., Yılmaz A.A., Alanoğlu Z. *Propofol versus thiopental for rapid-sequence induction in isolated systolic hypertensive patients: a factorial randomized double-blind clinical trial.* Turk J Anaesthesiol Reanim. 2018, 46(5), p. 367-372.
3. Brohan J., Goudra B.G. *Role of GABA Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation.* CNS Drugs. 2017, 31(10), p. 845-856.
4. Jess G., Pogatzki-Zahn E., Zahn P., Meyer-Frießem C.H. *Monitoring heart rate variability to assess experimentally induced pain using the analgesia nociception index.* Eur J Anaesthesiol. 2016, 33, p. 118-125.
5. Naseri M., Parham A., Moghimi A. *The effect of sodium thiopental as a GABA mimetic drug in neonatal period on expression of GAD65 and GAD67 genes in hippocampus of newborn and adult male rats.* Iran J Basic Med Sci. 2017, 20, p. 996-1001.
6. Omerbegovic M. *Alterations of short-term heart rate variability in periinduction period of general anaesthesia with two intravenous anaesthetics.* Med Arch. 2013, 67(4), p. 233-6.
7. Omerbegović M. *Short-term parameters of heart rate variability during balanced anaesthesia with administration of two different inhalation anaesthetics.* Med Arch. 2014, 68(4), p. 268-271.
8. Padley J., Ben-Menachem E. *Low pre-operative*

heart rate variability and complexity are associated with hypotension after anesthesia induction in major abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2018, 32(2), p. 245-252.

9. Pichot V., Roche F., Celle S., Barthélémy J., Chouchou F. *HRV analysis: A free software for analyzing cardiac autonomic activity.* *Front Physiol.* 2016, 22(7), p. 557.

10. Reimer P., Máca J., Szturz P., Jor O., Kula R., Ševčík P., Burda M., Adamus M. *Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery.* *Ther Clin Risk Manag.* 2017, 13, p. 1223-1231.

11. Riznyk L., Fijałkowska M., Przesmycki K. *Effects of thiopental and propofol on heart rate variability during fentanyl-based induction of general anesthesia.* *Pharmacol Rep.* 2005, 57(1), p. 128-34.

12. Sakata K., Yoshimura N., Tanabe K., Kito K., Nagase K., Iida H. *Prediction of hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean section by altered heart rate variability induced by postural change.* *Int J Obstet Anesth.* 2017, 29, p. 34-38.

13. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use.* *Circulation.* 1996, 93(5), p. 1043-1065.

14. Tsuchiya S., Kanaya N., Hirata N., Kurosawa S., Kamada N., Edanaga M., Nakayama M., Omote K., Namiki A. *Effects of thiopental on bispectral index and heart rate variability.* *Eur J Anaesthesiol.* 2006, 23(6), p. 454-9.

## PARTICULARITĂȚILE SINDROMULUI BURNOUT ÎN ACTIVITATEA ASISTENȚILOR MEDICALI

Alina COMERZAN - asistent medical șef al IMSP SCM ” Sf. Arhanghel Mihail”

**Rezumat.** Sindromul Burnout reprezintă o stare avansată de epuizare fizică, emoțională și psihică, generată de stresul de la locul de muncă, care poate diminua activitatea, performanțele persoanei afectate și conduce chiar la pierderea capacității de muncă, totală sau parțială. Acest sindrom este răspândit în special în rândul asistenților medicali. Activitatea de recuperare fiind una destul de dificilă, astfel, afectând indirect calitatea activității organizaționale, întrucât asistenții medicali ce suferă de acest flagel manifestă, involuntar, indiferență la locul de muncă și incapacitate de a activa. În cadrul cercetării s-a depistat că 60,6% dintre asistenții medicali au manifestat sindromul Burnout. În urma implementării experimentului nivelul ridicat al sindromului Burnout a fost redus la o cotă medie și chiar scăzută.

**Cuvinte-cheie:** Burnout, asistenți medicali, epuizare, oboseală, ardere.

### Summary. The particularities of Burnout syndrome in medical assistance activity.

Burnout syndrome is an advanced stage of stress in the workplace and may cause total or permanent inability to resume work, is a state of physical, emotional and mental exhaustion, which recovery is heavy, thus indirectly affecting the quality of organizational activity, the nurses suffering this syndrome show indifference to the workplace and incapacity to work. Research has found that 60,6% of nurses have experienced Burnout syndrome. Following the experiment, the high level of Burnout syndrome was reduced to an average and even low level.

**Key-words:** Burnout, nurses, exhaustion, fatigue, burning.

### Резюме. Особенности синдрома эмоционального выгорания в деятельности среднего медицинского персонала

Синдром эмоционального выгорания представляет собой позднюю стадию стресса, связанного с работой, которая может вызвать полную или постоянную неспособность возобновить работу, это состояние физическое, эмоциональное и психическое истощения, когда трудно восстановиться, что косвенно влияет на качество организационной деятельности. Средний медицинский персонал, который страдает этим синдромом проявляет равнодушие на работе и неспособность концентрироваться. Исследование показало, что у 60,6% среднего медицинского персонала был выявлен синдром эмоционального выгорания. После внедрения эксперимента высокий уровень синдрома выгорания снизился до среднего и даже низкого уровня.

**Ключевые слова:** синдрома эмоционального выгорания, средний медицинский персонал, истощение, усталость, сжигание.

### Introducere

Sindromul Burnout este una dintre multiplele probleme cu care se confruntă societatea modernă, fiind generat de viața profesională, de mediul muncii, cu consecințe nemijlocite asupra activității pro-

fesionale, dar și asupra sănătății celor care prestează munca respectivă. O contribuție semnificativă în cercetarea sindromului Burnout o au studiile realizate de cercetătorii: Bradley L., Freudenberg H.J., Maslach C., Leiter, Markova A.K., Cherniss C., Malach-Pines,



Aronson E., Karanikola Maria N.K., Camerino D., Hobfoll S.E. și Shirom A.

O traducere sugestivă a sintagmei *burn out*: „*The tubes burned out easily and had to be constantly replaced... Lămpile se ardeau repede și trebuiau înlocuite permanent*”. Aceasta este acțiunea în urma căruia apare sindromul respectiv: epuizarea propriei energii intelectuale, de obicei direct legată de activitatea profesională care este practică cu mult efort, pasiune și dăruire timp de o perioadă îndelungată. Sindromul Burnout este o boală a societății moderne, ale cărei rădăcini au fost descoperite în anul 1969, Loretta Bradley fiind prima cercetătoare care a precizat faptul că epuizarea profesională este un proces de stres particular, legat de exigențele muncii și de condițiile de muncă [1]. Problema arderii profesionale devine tot mai frecvent subiect de cercetare în cadrul mai multor științe, cum ar fi: medicină, teologie, pedagogie, psihologie, psihoterapie etc. Pentru prima dată găsim descrierea conceptului de „ardere profesională” (burnout) în lucrarea psihiatrului american H. J. Freudenberger „*Staff Burnout*”, publicată în 1974, care-l descrie drept „o reacție specifică a organismului la stresul de muncă” [2]. Inițial Freudenberger a menționat că arderii profesionale sunt expuși specialiștii care lucrează în centrele de criză și în clinicile psihoterapeutice, iar mai târziu a inclus toate profesiile care presupun o comunicare intensă om/om. Acesta a explicat, în plan simbolic, o realitate ce nu era apartenență nici la stres și nici la depresie. La origine conceptul se referea la o reacție, la un factor de stres la locul de muncă. Conceptul a fost tradițional examinat în contextul unor categorii profesionale care, prin definiție, presupun sacrificarea vieții și a nevoilor personale în beneficiul celorlalți, adică medici, asistenți medicali, profesori, avocați și funcționari publici. Una din cele mai radicale definiții a sindromului Burnout este oferită de Maslach și Leiter: „Burnout este indexul dislocării dintre ceea ce sunt oamenii și ceea ce trebuie să facă, reprezintă eroziunea în valoare, demnitate, spirit de dorință – o eroziune a sufletului uman. Este o maladie care se răspândește gradat și continuu în timp, plasând oamenii într-o spirală descendentă de unde recuperarea este grea” [3]. Totodată, C. Maslach mai menționează că „sindromul Burnout nu reprezintă pierderea potențialului creativ, nu este o reacție la plictiseală, dar mai degrabă reprezintă o epuizare emoțională apărută pe fondul stresului condiționat de comunicare interpersonală” [4]. Iar Cherniss descrie sindromul Burnout ca un proces de alienare ca răspuns la influența stresorilor [5], pe când Pines și Aronson descriu sindromul Burnout ca „stare fizică, epuizare emoțională și fizică, care apare ca rezultat al unei influențe îndelungate a unor cerințe” [6].

Sindromul Burnout a fost detectat și descris inițial anume în lumea medicală. În 1981, Maslach și Jackson propuneau o definiție extrem de abilă și multivalentă a sindromului Burnout: Un sindrom de epuizare emoțională, de depersonalizare și de reducere a realizării profesionale apărut la indivizii implicați profesional alături de alții [7].

În timp, termenul de „Burnout” s-a identificat progresiv cu cel de epuizare, devenind extrem de popular în autoscopia societății, precum și a indivizilor care găsesc în el identificarea cu propriile trăiri și momente existențiale. Psihologul rus, A. K. Markova menționează că sindromul arderii profesionale presupune procesul de pierdere în continuu a energiei emoționale, cognitive și fizice, care se manifestă în simptome de surmenaj emoțional, mental, prin supra-oboșeală fizică, prin inhibiția proprie și scăderea nivelului de realizare a serviciului [8].

O altă componentă a sindromului Burnout intens cercetată este stresul. Astfel, în iunie 1983, revista americană *Times* scria despre stres ca fiind epidemia anilor 80. Atunci, 55% dintre subiecți acuzaseră că suferă de stres puternic; 13 ani mai târziu, procentul ajunsese la 75%, iar un sondaj american recent indică faptul că 89% din intervievați s-au confruntat măcar o dată cu o situație stresantă.

Deja în 2001, C. Maslach afirma că epuizarea profesională este un sindrom de epuizare fizică și emoțională care implică dezvoltarea unei stime de sine negative și a unei atitudini profesionale negative, ducând la o pierdere a implicării și a sentimentelor pozitive [9].

Cercetătorii Leiter M. P., [10]; Maslach C., [11]; Bakker, Demerouti, Euwema, [12] au convenit asupra faptului că sindromul Burnout nu apare „peste noapte”. El este un proces lent, prelungit care poate să se dezvolte chiar și câțiva ani. Nu apare în urma unor traume sau evenimente șocante, ci doar ca urmare a unor factori stresogeni cronici ce țin de locul de muncă. În literatura de specialitate nu există o unanimitate de păreri referitoare la modul în care se dezvoltă sindromul Burnout și stadiile pe care le parcurge. Chiar dacă majoritatea cercetătorilor cad de acord asupra faptului că sindromul Burnout urmează un proces stadijal, aproape fiecare autor propune o ordine diferită a stadiilor. Aspectele principale ale procesului Burnout pot fi rezumate prin următoarele faze preliminare:

1. *Entuziasmul ideal*; 2. *Stagnarea ineficientă*; 3. *Sentimentul de frustrare*; 4. *Apatia plină de dezamăgire*. Totuși fazele sindromului Burnout se pot dezvolta și secvențial și pot fi un rezultat al cerințelor ridicate și resurselor scăzute. S-a demonstrat că oamenii reacționează diferit la același stimul de stres, o situație neavând aceeași semnificație pentru toți. De

aceea, în evaluarea situațiilor stresante trebuie avute în vedere atât elementele realității exterioare, ale mediului de lucru, cât și particularitățile psihologice ale individului.

Dintr-o perspectivă mai generală, sindromul Burnout poate fi văzut ca o „stare de epuizare” în care persoana este cinică în legătură cu valoarea ocupației sale și prezintă dubii legate de capacitatea sa de muncă. Asistenții medicali, precum și alte cadre medicale afectate de către sindromul Burnout resimt scăderi ale sentimentelor pozitive față de munca pe care o fac, față de ei înșiși dar și față de persoanele la care țin; după cum menționează Maria N.K., Karanikola, et al., în 2007 [13]. Pe lângă acestea, personalul medical ce suferă de sindromul Burnout este mai predispus la absenteism nemotivat, productivitate scăzută în muncă, satisfacție scăzută și mai multe concedii medicale (D. Camerino et al., 2006) [14].

Definiția cea mai sugestivă, inclusiv pentru eventuale măsuri preventive, pornește de la contextul în care sindromul apare: depășirea rezistenței la efortul profesional al unui individ, precum și a capacității sale de recuperare (Attwell, 2009), [15]. Exteriorizarea sa, percepută de ceilalți, dar și de individul în cauză, se face prin comportamente și trăiri mai mult sau mai puțin subiective, sesizate de acesta și/sau de cei din jur.

Inițial, acest sindrom privit ca o tulburare specifică medicilor, s-a extins treptat la mai multe categorii sociale, specialiștii în domeniu estimând că peste jumătate din populația profesională activă a planetei suferă de acest sindrom. Un studiu prospectiv publicat recent confirmă implicațiile sindromului Burnout ca factor de risc pentru incidența afecțiunilor cardiace (Toker, Melamed, Berliner, Zeltser, & Shapira, 2012) [16], a durerilor musculo-scheletale în rândul populației aparent sănătoase (Armon, Melamed, Shirom, & Shapira, 2010) [17].

Totodată este relevantă incidența sindromului Burnout în rândul personalului medical, medici rezidenți și asistenți medicali, aproximativ 1 din 2 medici americani prezentând simptome de Burnout. Deși studiile concluzionează că sindromul Burnout afectează personalul medical indiferent de specialitate, rate mai mari apar în rândul celor din medicină, în domeniile: chirurgie, obstetrică ginecologie, oncologice, medicina primară ca cea de familie [17].

**Actualitatea temei.** Criza economică și condițiile de trai tot mai grele, stilul de viață haotic, presiunea psihică uriașă exercitată de instabilitatea financiară și nesiguranța zilei de mâine, precum și munca, fără o răsplată pe măsură, sunt doar câțiva dintre factorii

care duc la „tulburarea secolului”, sindromul Burnout, afecțiunea care „arde” omul pe interior.

**Problema cercetării** consta în identificarea și analiza factorilor ce declanșează apariția sindromului Burnout la asistenții medicali și elaborarea unui experiment de prevenire și diminuare a acestuia.

**Scopul cercetării** constă în determinarea reperelor teoretice și paxiologice privind diminuarea sindromului Burnout la asistenții medicali. Pentru identificarea asistenților medicali care suferă de sindromul Burnout au fost realizate 2 cercetări. Prima cercetare, pentru identificarea *cauzelor apariției maladiilor psihosomatice* la asistenții medicali - a fost realizată în anii 2015-2016 în IMSP SCM „Sf. Arhangel Mihail” pe un eșantion de 205 asistenți medicali cu vârsta cuprinsă între 22-66 ani, cu experiență profesională de la 1 până la 49 de ani, lucrând în program de zi și în ture.

### Rezultate și discuții

În urma acestui studiu s-a constatat că 53% din asistenții medicali chestionați, acuză maladii psihosomatice, care coincid cu unii factori declanșatori și simptome ale sindromului Burnout, printre care prevalează: stresul, stările depresive, HTA și insomniile. S-a stabilit că asistenții medicali cu vârsta cuprinsă între 41-50 ani și cu stagiul de muncă 31-40 ani sunt mai vulnerabili față de bolile psihosomatice, totodată serviciul în ture influențează negativ într-o măsură mai mare apariția maladiilor psihosomatice la asistenții medicali.

În acest context a fost inițiat al doilea studiu de cercetare pentru depistarea nivelului sindromului Burnout la asistenții medicali. Au fost chestionați 109 respondenți din lotul inițial de 205 persoane, care au prezentat predispunere la sindromul Burnout. A fost aplicat un chestionar din 30 itemi.

Pentru a verifica *gradul de epuizare nervoasă și a satisfacției în muncă*, s-a aplicat testul din 10 itemi, obținând următoarele rezultate. Asistenții medicali au înregistrat valori ridicate la variabilele: frustrare, ostilitate, dezamăgire și responsabilitate. Ulterior, *pentru identificarea tulburărilor somatopsihice induse de stresul ocupațional și a mecanismelor de coping* a fost aplicat testul din 20 itemi. Astfel, la categoria *Modificări fiziologice induse de stresul ocupațional*, asistenții medicali, au prezentat valori ridicate la variabilele: oboseala și dereglări vegetative.

La itemii *Manifestări emoționale determinate de stresul profesional*, variabilele care au ieșit în evidență au fost: depresia și irascibilitatea.

Dacă e să ne referim la *Reacțiile comportamenta-*

le induse de stresul ocupațional, observăm că rezultatele obținute sunt la un nivel redus, ceea ce constituie un factor pozitiv.

Ultimii parametri chestionați au fost conform *Mecanismelor de coping folosite în moderarea stresului*. În urma analizării datelor obținute, s-a constatat că gradul de *pesimism* în rândul asistenților medicali este destul de înalt – 88,9%, fapt ce denotă un nivel ridicat de nesiguranță și neîncredere în forțele proprii. Acest lucru însă nu îi face mai puțin responsabili în raport cu atribuțiile lor de serviciu, rata respondenților care manifesta grad înalt de *responsabilitate* ajungând la 92,6%.

După colectarea datelor din chestionare, pe parcursul a trei săptămâni s-a urmărit comportamentul asistenților medicali implicați în cercetare și s-a completat în paralel *fișa de observație* conform aceluiași itemi din chestionare.

Astfel, în urma cercetării celui de-al doilea eșanșion, s-a constatat că nivelul sindromului Burnout în rândul asistenților medicali este destul de ridicat, din cei 109 chestionați, 60,6% au manifestat sindromul Burnout, ce constituie 66 de asistenți medicali.

Astfel, pentru prevenirea și diminuarea sindromului Burnout s-a recurs la proiectarea și implementarea *Programului formativ de diminuare a sindromului Burnout*.

Programul a fost alcătuit din 5 ședințe cu practicarea exercițiilor tematice, organizate sub formă de training, durata ședințelor fiind de 90 minute, timp de o lună, grupul fiind format din 8 persoane.

Procesul de formare este susținut de *5 pași - module de intervenție*, în vederea (re)integrării persoanelor afectate în ritmul normal al activității profesionale:

1. Definierea și cunoașterea noțiunii de sindrom Burnout;
2. Cunoașterea și înțelegerea factorilor de risc care pot duce la reducerea ori eliminarea sindromului Burnout dintr-o organizație sau echipă;
3. Identificarea efectelor sindromului Burnout;
4. Identificarea semnelor tipice ale sindromului Burnout;
5. Prezentarea conceptelor de prevenție, intervenție și identificare a sindromului Burnout la nivel individual, de echipă și de organizație.

Respectiv acei 66 de asistenți medicali care au manifestat semne clare ale sindromului Burnout, au fost separați în două subgrupe, a câte 33 de subiecți: Prima subgrupă - *Grupa Experimentală*, respectiv a doua subgrupă, - *Grupa de Control*. Având drept scop aprecierea eficienței experimentului de prevenție și diminuare a sindromului Burnout la asistenții medicali, s-au analizat rezultatele obținute prin readministrarea *Chestionarului* „Pentru stabilirea gradu-

lui de epuizare nervoasă și a satisfacției în muncă”. S-au comparat răspunsurile oferite de către asistenții medicali din grupul experimental după realizarea training-ului, obținând următoarele rezultate: nivelul ridicat al sindromului Burnout a fost redus la o cotă medie și chiar scăzută. Pe când la grupul de control s-a depistat o ușoară scădere a variabilelor, însă această scădere se poate datora unor factori cum ar fi: concediu, revederea programului de lucru, oferirea unor prime de sezon, sau îmbunătățirea condițiilor de muncă. Această reducere nesemnificativă, confirmă faptul că sindromul Burnout nu poate fi depășit fără ajutorul specialiștilor de profil.

### Concluzii:

1. Gradul de afectare cu sindromul Burnout a asistenților medicali este destul de impunător.
2. Este necesar includerea asistenților medicali în training-uri informative pentru diminuarea sindromului Burnout.
3. Experimentul de prevenție și diminuare a sindromului Burnout a avut un impact benefic.

### Recomandări:

1. Implementarea experimentului de prevenție și diminuare a sindromului Burnout;
2. Elaborarea materialelor informative;
3. Implementarea tehnicilor de relaxare cei 3 de opt: 8 ore de muncă, 8 ore de relaxare, 8 ore de odihnă;
4. Deschiderea unei linii de telefon, adresă e-mail.

### Bibliografie:

1. Pleșca M. *Sindromul de epuizare profesională la cadrele didactice*. Instrumentul Bibliometric Național. Revistă de științe socioumane, 2014, 1(26).
2. Freudenberger H. J. *Staff Burn-out*. Journal of Social Issues, 1974, 30(1), p. 159-165.
3. Maslach C., Leiter M. P. *Early predictors of job Burnout and engagement*. Journal of Applied Psychology, 2008, 93(3), p. 498-512.
4. Maslach C., Leiter M. P. *The truth about Burnout*. San Francisco: Jossey Bass. 1997, 17 p.
5. Cherniss C. *Professional Burnout in human service organization*. New York: Praeger, 1980, 215 p.
6. Pines A. M., Aronson E., Kafry D. *Burnout: From Tedium to Personal Growth*. New York: Free Press, 1981, 229 p.
7. Rusu D., Ghica C. *Sindromul burn out - semnalul necesității unei schimbări de paradigmă*. Jurnal medical de Bucovina, 2016, 2(1).
8. Маркова А. К. *Психология профессионализма*. Москва: Международный гуманитарный фонд «Знание», 1996, 308 с.
9. Maslach C., Schaufeli W. B., Leiter M. P. *Job*

*Burnout*. Annual Review of Psychology, 2001, 52, p. 397-422. <http://annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurevpsych.52.1.397>

10. Leiter M. P., Maslach C. *Nurse turnover: The mediating role of Burnout*. Journal of Nursing Management, 2009, 17, p. 331-339.

11. Maslach C. *Job Burnout: New Directions in Research and Intervention*. Current Directions in Psychological Science, 2003, 12(5), p. 189-192.

12. Bakker A. B., Demerouti E., Euwema M. C. *Job resources buffer the impact of job demands on Burnout*. Journal of Occupational Health Psychology. 2005, 10, p. 170-180.

13. Karanikola M., Papathanassoglou E., Giannakopoulou M., Koutroubas A. *Pilot exploration of the association between self-esteem and professional satisfaction in Hellenic hospital nurses*. Journal of Nursing Management, 2007, 15, p. 78-90.

14. Camerino D., Conway P.M., Van der Heijden B.I., Estryn-Behar M., Consonni D., Gould D., Hasselhorn H.M. *Low-perceived work ability, ageing and intention to leave nursing: a comparison among 10 European countries*. Journal of Advanced Nursing, 2006, 56(5), p. 542-552.

15. Prelipceanu D. *Sindromul Burnout - un preț al activității științifice creative*. Jurmed-Jurnal de sănătate. <http://jurmed-jurnaldesanatate.ro/medici/sindromul-burn-out-un-pret-al-activitatii-stiintifice-creative/>

16. Toker S., Melamed S., Berliner S., Zeltser D., Shapira I. *Burnout and risk of coronary heart disease: a prospective study of 8838 employees*. Psychosomatic Medicine, 2012, 74(8), p. 840-907.

17. Stomff M. *Sindromul Burnout sau sindromul arderii emoționale*. Revista de studii psihologice, Universitatea Hyperion, București, 2016, 4. <https://psihologie.hyperion.ro/wp-content/uploads/2016/05/REVISTA-4.pdf>

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

FUNȚIILE BIOLOGICE ALE  
FACTORULUI DE NECROZĂ TUMORALĂ ALFA

Svetlana CHIȘLARU - vicedirector medical, medic gastroenterolog,  
IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”

**Rezumat.** Factorul de necroză tumorală alfa, citochină cu acțiune proinflamatorie pronunțată, prezintă numeroase funcții în organism. Prin inducerea apoptozei celulelor morfologic modificate (neoplazice, infectate cu viruși sau paraziți), factorul de necroză tumorală alfa are un rol important în protecția organismului uman împotriva infecției și a neoplaziilor. Cu toate acestea, actualmente încă nu este cunoscută integral funcția acestei citochine în organism.

**Cuvinte-cheie:** factor de necroză tumorală alfa, citochină, antiinflamator, infecție, neoplazie

**Summary. Biological functions of tumor necrosis factor alpha (literature review)**

The tumor necrosis factor alpha, cytokine with major proinflammatory action, has multiple functions in the human organism. By inducing apoptosis of morphologically modified cells (neoplastic, virus or parasitic infected), tumor necrosis factor alpha plays an important role in protecting the human organism against infection and neoplasia. However, the function of this cytokine in the human organism is not yet fully known.

**Key words:** tumor necrosis factor alpha, cytokine, proinflammatory, infection, neoplasia.

**Резюме. Биологические функции фактора некроза опухоли альфа (обзор литературы)**

Фактор некроза опухоли-альфа, цитокин с выраженным провоспалительным действием, выполняет многочисленные функции в организме. Индуцируя апоптоз морфологически модифицированных клеток (опухолевых, инфицированных вирусом или паразитами), фактор некроза опухоли-альфа играет важную роль в защите организма от инфекций и новообразований. Однако, в настоящее время функция этого цитокина в организме еще полностью не изучена.

**Ключевые слова:** фактор некроза опухоли-альфа, цитокин, противовоспалительный, инфекция, новообразование.

**Activitatea biologică a factorului de necroză tumorală alfa (TNF- $\alpha$ ).** Citochinele constituie un grup de peptide reglatoare, un ansamblu foarte eterogen de molecule (aproximativ 200 de tipuri), cu greutate moleculară cuprinsă între 5 și 50 kDa, de natură glicoproteică sau proteică, care sunt secretate de o anumită celulă și care se leagă de receptori specifici ai membranei celulare, de mare afinitate, prezenți fie pe suprafața altei celule, fie chiar pe celula care le-a secretat [1].

Factorul de necroză tumorală este o citochină cu acțiune proinflamatorie pronunțată, identificată în 1975 ca o glicoproteină indusă de endotoxină, al cărui nume derivă din capacitatea de a distruge celulele tumorale și de a induce necroza hemoragică în tumorile transplantate la șoarece [2, 3, 4, 5, 6, 7]. TNF uman a fost clonat în 1984, iar în ultimele două decenii, aplicarea tehnicilor biologice moleculare și celulare, combinate cu studiile *in vivo*, au dezvăluit complexitatea, căile de semnalizare și răspunsurile fiziopatologice ale TNF [8, 9].

Activitatea biologică a TNF- $\alpha$  include (1) mo-

dularea creșterii, diferențierii și metabolismului unei varietăți de tipuri de celule, (2) capacitatea de a provoca necroza hemoragică a tumorilor, leziuni tisulare și șocul prin proprietățile proinflamatorii pe endoteliul vascular, (3) capacitatea de a induce apoptoza în celulele morfologic modificate - unele linii de celule canceroase, celule infectate cu viruși sau paraziți, în limfocite și populații de celule epiteliale, (4) capacitatea de a modifica substratul intermediar și metabolismul energetic (prin stimularea lipolizei, inhibarea activității lipoproteinlipazei în adipocite și stimularea lipogenezei hepatice) cu inducerea cașexiei și inflamației [9, 10].

TNF- $\alpha$  (cașectină) și TNF- $\beta$  (limfotoxină) au fost descrise inițial ca factori citotoxici produși de macrofagele și, respectiv, de limfocitele activate de endotoxine. Ulterior s-a descoperit că TNF- $\alpha$  și TNF- $\beta$  sunt două proteine cu corespondență de structură în 34% din secvențele de aminoacizi. Ambii mediatori acționează asupra celulelor țintă prin aceeași receptori și, din acest motiv, au efecte biologice similare, dar nu identice [2, 3, 4, 5, 11].

TNF- $\alpha$ , o moleculă proinflamatorie importantă cu funcții pleiotropice, este produs nu numai de sursele principale - macrofage și monocite, ci și de limfocite, mastocite, neutrofile, keratinocite, astrocite, microgii, celule musculare netede și unele linii celulare tumorale. Cantități mari de TNF sunt eliberate la contactul macrofagelor, limfocitelor T CD4+ și a celulelor Natural-Killer cu lipopolizaharidele, produșii bacterieni și interleukina 13 (IL-13) [2, 3, 6, 7, 8, 12].

Forma solubilă de TNF- $\alpha$  este o proteină neglicozilată cu masa moleculară de 17 kDa. Forma biologic activă a TNF- $\alpha$  este cea de trimer. Pe lângă această formă solubilă există și o formă legată de membrana celulară (masa moleculară 28 kDa), situată pe suprafața celulelor producătoare de TNF- $\alpha$ , care servește ca fondal pentru forma solubilă, generată prin clivare proteolitică [3, 4, 7, 8]. În funcție de activitatea biologică și realizarea funcțiilor de bază, forma solubilă a TNF- $\alpha$  este mult superioară față de forma transmembranară [13].

TNF- $\alpha$  este o citochină proinflamatorie cu rol „cheie” în cascada inflamatorie, având funcții multiple: creșterea producției altor mediatori ai inflamației (IL-1, IL-6) și a mediatorilor prorezorbtivi (IL-1), creșterea expresiei moleculelor de adeziune la nivelul endoteliului vascular [6, 10, 13, 14].

Mecanismele antitumorale ale TNF- $\alpha$  sunt următoarele: acțiune țintă asupra celulelor maligne prin receptorii TNF, determinând apoptoza celulară programată sau inhibarea procesului de fisiune; stimularea producerii antigenelor în celula infectată; stimularea necrozei „hemoragice” a tumorilor (apoptoza celulelor canceroase); blocarea angiogenezei - proces de inhibare a proliferării vaselor tumorale, deteriorarea vaselor tumorale fără afectarea vaselor sănătoase [6, 7].

TNF- $\alpha$  acționează direct prin doi receptori de suprafață distincți (receptorul TNF I și receptorul TNF II) cu greutate moleculară diferite [4, 5, 7, 8, 11, 15]. Acești receptori pot fi identificați pe toate tipurile de celule, cu excepția eritrocitelor. Porțiuni ale acestor receptori sunt clivate de către proteaze și ajung în mediul extracelular formând receptori solubili. Aceștia acționează ca inhibitori endogeni a TNF- $\alpha$  și reglează astfel nivelul de TNF- $\alpha$  extracelular [3, 10, 14].

Legarea TNF- $\alpha$  de receptor determină modificări conformaționale în structura receptorului, care conduc la activarea în cascadă a transcripției altor proteine implicate în proliferarea celulară, răspunsul inflamator și apoptoza celulară. TNF- $\alpha$  poate avea o acțiune locală paracrină - creșterea locală a concentrației TNF- $\alpha$  poate cauza semne cardinale ale inflamației (hiperemie, durere, hipertermie locală și

tumefacție) sau poate acționa la distanță, asemenea hormonilor endocrini [2, 3, 8, 16].

Datorită prezenței receptorilor săi în majoritatea țesuturilor, TNF- $\alpha$  exercită o varietate largă de efecte biologice și participă într-o multitudine de procese fiziologice și patologice:

- efect citolitic și citostatic asupra celulelor tumorale;
- efect chemotactic asupra neutrofilelor;
- crește permeabilitatea la nivelul celulelor endoteliale din regiunea cu inflamație;
- determină nu numai acumularea de celule imune ci are impact și asupra procesului de coagulare;
- activează diverse procese metabolice din celulele musculare și adipocite pentru a furniza energia necesară reacției inflamatorii;
- la nivelul macrofagilor stimulează fagocitoza și producerea de prostaglandină E<sub>2</sub>;
- la nivelul altor țesuturi crește rezistența la insulină;
- activează osteoclastele, stimulând astfel resorbția osoasă;
- este factor de creștere pentru fibroblaști și stimulează sinteza colagenazei;
- intensifică proliferarea limfocitelor T după stimularea cu IL-23;
- determină anorexie și febră, acționând ca un pirogen endogen;
- este responsabil pentru sindromul de cașexie asociat cu procesele maligne și cu majoritatea infestațiilor parazitare [2, 3, 6, 8, 15].

În condiții fiziologice normale, TNF- $\alpha$  este implicat în reglarea hematopoiezei, răspunsului imun, factorului de creștere a fibroblaștilor, în producerea factorului de creștere a nervilor, citochinelor și prostaglandinelor, în diferențierea țesutului, în procesele de coagulare și îmbătrânire [4, 6]. În tuberculoză, TNF- $\alpha$  duce la activarea macrofagilor, recrutarea celulară, formarea și întreținerea integrității granuloamelor - proces esențial pentru consecințele infecției [11, 17].

Așadar, TNF- $\alpha$ , citochină cu acțiune proinflamatorie pronunțată, prezintă numeroase funcții în organism, jucând un rol important în protecția organismului împotriva infecției și a neoplaziilor (prin rolul de inducere al apoptozei celulelor morfologic modificate - neoplazice, infectate cu viruși sau paraziți). Totodată, la momentul actual nu este cunoscută integral funcția acestei citochine în organism.

Nivelul seric al TNF- $\alpha$  constituie un marker pentru răspunsul inflamator sistemic asociat cu sepsisul, traumatismele și insuficiența cardiacă. Anumite studii au indicat asocierea concentrației TNF- $\alpha$  în lichidul

cefalorahidian cu gradul de activitate în scleroza multiplă [3, 8, 18]. Determinarea TNF- $\alpha$  ar putea fi utilă în diferențierea meningitei bacteriene de alte cauze de meningită [3, 8].

Studiile efectuate pe animale au arătat că TNF- $\alpha$  este implicat în patogenia poliartritei reumatoide și a bolilor inflamatorii intestinale, datorită efectului proinflamator, exercitat prin activarea celulelor endoteliale și inducerea chemotaxiei neutrofilelor. Din acest motiv, tratamentul unui șir de afecțiuni inflamatorii cronice include și inhibitorii TNF- $\alpha$ : anticorpi monoclonali anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab) sau proteine solubile de fuziune anticorp-receptor (etanercept) [2, 3, 8].

Cu toate acestea, nivelul TNF- $\alpha$  poate fi utilizat în diagnosticarea unor afecțiuni imune și în monitorizarea tratamentelor doar în corelație cu datele clinice și paraclinice complementare [3].

Așadar, citochina proinflamatorie TNF- $\alpha$  este implicată în imunopatogenia diferitor boli și stări patologice. Niveluri crescute a TNF- $\alpha$  se înregistrează în infecții severe: sepsis, traumatisme, SIDA, boli autoimune, oncologice și inflamatorii cronice (artrita reumatoidă, spondilita anchilopoietică, boala Crohn, psoriazis), boli cardiovasculare (ateroscleroza, boala coronariană arterială, sindromul coronarian acut), afecțiuni pulmonare (astm, bronșite cronice, boli pulmonare obstructive cronice, leziuni pulmonare acute, sindromul de detresă respiratorie acută), boli infecțioase și rejetul de grefa [3, 4, 5, 13, 19, 20]. Pe de altă parte, TNF- $\alpha$  este unul dintre cei mai importanți mediatori în realizarea funcției de protecție a organismului în infecții bacteriene, parazitare și virale [8, 10, 13]. Dualitatea TNF- $\alpha$  în acordarea protecției sau contribuția la dezvoltarea patologiei este, în principal, determinată de concentrațiile citochinei, dar interferențele cu căile suplimentare de semnalizare merită atenție [17].

**Mecanismul de acțiune al remediilor anti TNF- $\alpha$ .** Încă de la descoperirea rolului TNF- $\alpha$  în inflamația cronică din bolile reumatice inflamatorii, s-a încercat identificarea unor agenți capabili să blocheze această citochină și astfel să întrerupă cascada inflamatorie – elementul patofiziologic principal al acestor afecțiuni. Descoperirea a venit odată cu progresul tehnicilor de inginerie genetică și moleculară, tehnici ce au dus la dezvoltarea terapiei anti-TNF- $\alpha$  [5, 8, 12, 14].

Mecanismul de acțiune al remediilor anti-TNF- $\alpha$  este reprezentat de legarea predominantă a moleculei libere a TNF- $\alpha$  din plasmă, evitând astfel interacțiunea acesteia cu receptorul TNF- $\alpha$  de pe suprafața celulară. Aceste medicamente sunt admise pentru tratamentul anti-TNF (inducerea și menținerea răspun-

sului clinic și a perioadei de remisie) în artrita reumatoidă, artrita psoriazică, psoriazis, artrita reumatoidă juvenilă, spondilita anchilozantă și colita ulcerativă [8, 10, 12, 14, 21].

În scopul suprimării răspunsului inflamator, fibrogenezei și progresării cirozei hepatice sunt utilizați inhibitorii TNF- $\alpha$  pentru a neutraliza citochinele proinflamatorii și a atinge scăderea necrozei și inflamației în ficat. Însă, studii care ar demonstra eficacitatea acestora lipsesc [22].

Deși blocantele TNF- $\alpha$  sunt, în general, bine tolerate, existența unor dezavantaje a acestor agenți trebuie să fie luate în considerare înainte de administrarea tratamentului. Odată cu blocarea moleculei de TNF- $\alpha$ , utilizând agenții anti-TNF- $\alpha$ , în scopul diminuării inflamației cronice, apare și riscul unor efecte adverse datorate inhibării tuturor celorlalte funcții pe care TNF- $\alpha$  le deține în organism: reacții neurologice (boli demielinizante), hematologice (anemie aplastică, trombocitopenie), hepatice (hepatocitoliză, agravarea infecției latente cu virusul hepatic B), imunologice (sindrom lupus-like) și altele (efecte teratogene, reacții alergice, dispepsie) [8, 12, 14, 23, 24].

Cunoscând importanța TNF- $\alpha$  în protecția organismului împotriva infecțiilor și a neoplaziilor, este de înțeles de ce cercetătorii s-au concentrat asupra acestor două direcții în studiile observaționale pe trialurile de pacienți care au administrat tratament anti-TNF- $\alpha$  [8, 12, 23, 24]. Cele mai importante și severe infecții raportate au fost infecțiile granulomatoase, îndeosebi tuberculoza, infecțiile oportuniste (*Legionella*, *Listeria*) și infecțiile fungice (*Histoplasma*, *Coccidiomyces*, *Blastomyces*) [11, 17, 24, 25]. Printre cele mai frecvente tipuri de cancer solid relatate se numără cancerul de piele de tip non-melanom și cancerul bronho-pulmonar, iar dintre cancerelor hematologice pe prima poziție se află limfomul malign non-Hodgkin [12, 23].

Însă efectele adverse importante ale remediilor anti-TNF- $\alpha$ , concomitent cu riscul potențial de infecții secundare și costul lor ridicat, pot limita utilizarea acestor preparate pe termen lung. În acest sens, pentoxifilina, utilizată inițial ca un medicament hemoreologic pentru tratamentul claudicației intermitente în boala arterială ocluzivă cronică cu efecte adverse minore, prin efectele anti-inflamatorii ale pentoxifilinei ameliorează durerea inflamatorie, previne migrarea neutrofilelor și scade stresul oxidativ [26, 27].

Concomitent cu efectele de vasodilatație periferică, de ameliorare a proprietăților reologice ale sângelui, de antiagregare plachetară, antiproliferativ, antiangiogenic și antifibrotic, pentoxifilina reduce activitatea proinflamatorie (IL-6, IL-12, interferon- $\gamma$ ) și

crește răspunsul anti-inflamator (factorul de creștere transformant- $\beta_1$ , IL-10) [27].

Așadar, TNF- $\alpha$  îndeplinește nu numai rolul de mediator al citotoxicității, contribuind la distrugerea celulelor maligne, dar, de asemenea, participă în reglarea diverselor procese fiziologice și patologice în organism. Studiile ulterioare ale activității biologice a TNF- $\alpha$ , în special a mecanismelor de realizare, vor permite elaborarea indicațiilor și metodelor de administrare a TNF- $\alpha$  nu doar în tratamentul pacienților cu tumori maligne, dar și în alte domenii ale medicinei clinice, precum și identificarea noilor remedii care reglementează producția acestuia [6].

### Bibliografie

1. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004, 3(2), p. 16-22.
2. McPherson R.A., Pincus M.R. *Immunology and immunopathology*. McPherson R.A., Pincus M.R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed. Saunders Elsevier, 2011, p. 867.
3. Factor de necroza tumorală TNF- $\alpha$ . <http://www.synevo.ro/factor-de-necroza-tumorală-tnf-alfa/> (citât 22.01.2019).
4. *Biomyx Technology. TNF- $\alpha$* . <http://www.biomyx.net/Manual/TNFa> (citât 22.01.2019).
5. Beg M., Gupta A. *Tumour Necrosis Factor-alpha and its blockers – A Novel Chemotherapeutic Revolution*. ЛАСМ. 2007, 8(3), p. 226-231.
6. Кевра М.К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме. Медицинские новости. 1995, 8, с. 3-22.
7. Дунаев П.Д., Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Свойства и роль фактора некроза опухолей альфа в патогенезе ВИЧ-инфекции. Казанский медицинский журнал. 2012, 93(2), с. 290-293.
8. Bradley J.R. *TNF-mediated inflammatory disease*. J. Pathol. 2008, 214(2), p. 149-160.
9. Old L.J. *Tumor necrosis factor (TNF)*. Science. 1985, 230(4726), p. 630-632.
10. Schottelius A.J., Moldawer L.L., Dinarello C.A. et al. *Biology of tumor necrosis factor-alpha - implications for psoriasis*. Exp. Dermatol. 2004, 13(4), p. 193-222.
11. Wallis R.S. *Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks*. Lancet Infect. Dis. 2008, 8(10), p. 601-611.
12. Ozer H., Ozbalkan Z. *Clinical Efficacy of TNF-alpha Inhibitors: An Update: Side Effects & Contraindications*. Int. J. Clin. Rheumatol. 2010, 5(1), p. 101-115.
13. Знаменская Л.Ф., Егорова Ю.Ю., Зитнер С.В. Механизм реализации биологического действия фактора некроза опухоли-альфа при псориазе. Вестн. Дерматол. Венерол. 2011, 2, с. 13-17.
14. Ionescu R. *Esentialul in reumatologie*. Ediția a II-a revizuită. București: Editura Medicală Amaltea, 2007.
15. Fragoso Lona J., Sierra Martinez M., Vargas A. *Tumor necrosis factor alfa in cardiovascular diseases: molecular biology and genetics*. Gac. Med. Mex. 2013, 149(5), p. 521-530.
16. Leppkes M., Roulis M., Neurath M. et al. *The pleiotropic functions of TNF- $\alpha$  in the regulation of the intestinal epithelial response to inflammation*. Int. Immunol. 2014, 26(9), p. 509-515.
17. Dorhoi A., Kaufmann S. *Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection*. Semin. Immunol. 2014, 26(3), p. 203-209.
18. Obradovic D., Kataranovski M., Dincic E. et al. *Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-4 in cerebrospinal fluid and plasma in different clinical forms of multiple sclerosis*. Vojnosanit. Pregl. 2012, 69(2), p. 151-156.
19. Ciacli C. *Factorul de necroză tumorală alfa - marker imunologic cu aplicabilitate clinică în monitorizarea osteoporozei sistemice din artrita psoriazică*. Medicină Internă. 2010, 3. <http://www.medicina-interna.ro/articol.php?articol=586&lang=ro> (citât 23.01.2019).
20. Mukhopadhyay S., Hoidal J., Mukherjee T. *Role of TNFalpha in pulmonary pathophysiology*. Respir. Res. 2006, 7(125).
21. Stidham R.W., Lee T.C., Higgins P.D. et al. *Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014, 39(7), p. 660-671.
22. Garcia B.L., Galvez G.J., Armendariz B.J. *Therapeutic targets for revert liver fibrosis*. Rev. Med. Chil. 2007, 135(6), p. 783-791.
23. Nițu M., Predețeanu D. *Terapia anti-TNF $\alpha$  și neoplaziile*. Revista Română de Reumatologie. 2012, 21(1), p. 20-27.
24. Filipescu I., Baltariu D., Chicea L. et al. *Evaluarea infecțiilor severe la pacienții cu boli reumatismale inflamatoare tratați cu blocanții factorului de necroză tumorală alfa: studiu multicentric observațional retrospectiv*. Revista Română de Reumatologie. 2011, 20(3), p. 182-189.
25. Wallis R.S. *Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma*. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 2007, 12(1), p. 16-21.
26. Colson A., Willems B., Thissen J. *Inhibition of TNF-alpha production by pentoxifylline does not prevent endotoxin-induced decrease in serum IGF-I*. J. Endocrinol. 2003, 178(1), p. 101-109.
27. Fernandes J.L., de Oliveira R.T., Mamoni R.L. et al. *Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease - a randomized placebo-controlled study*. Atherosclerosis. 2008, 196(1), p. 434-442.
28. Queiroz-Junior C.M., Bessoni R.L., Costa V.V. et al. *Preventive and therapeutic anti-TNF- $\alpha$  therapy with pentoxifylline decreases arthritis and the associated periodontal co-morbidity in mice*. Life Sci. 2013, 93(9-11), p. 423-428.
29. Pollice P.F., Rosier R.N., Looney R.J. et al. *Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-al-*



pha from human peripheral blood monocytes: a potential treatment for aseptic loosening of total joint components. J. Bone. Joint. Surg. Am. 2001, 83-A(7), p. 1057-1061.

30. Mendes J.B., Campos P.P., Rocha M.A. et al. *Cilostazol and pentoxifylline decrease angiogenesis, inflammation, and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesion in mice.* Life Sci. 2009, 84(15-16), p. 537-543.

31. Neuner P., Klosner G., Schauer E. et al. *Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells.* Immunology. 1994, 83(2), p. 262-267.

32. Pantea I., Cheța D., Costache A. et al. *Efectele benefice ale pentoxifilinelui în tratamentul steatohepatitei non-alcoolice.* Practica Medicală. 2009, 4(4), p. 218-222.

33. Li W., Zheng L., Sheng C. et al. *Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease.* Lipids. Health. Dis. 2011, 10(49).

34. Duman D., Ozdemir F., Birben E. et al. *Effects of pentoxifylline on TNF-alpha production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Dig. Dis. Sci. 2007, 52(10), p. 2520-2524.

## REABILITAREA PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ

**Valeriu ISTRATI** – dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
**Vasilii ANDREEV** - dr. hab. șt. med., prof. univ., “Om Emerit”,  
**Ion ȚÎBÎRNĂ** - dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
**Ghenadie BEZU** – dr. șt. med., conf. univ.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

**Rezumat.** În articol, la nivel științific contemporan, sunt elucidate epidemiologia, etiologia, patogenia, clasificarea, tabloul clinic cu variante și stadii de evoluție, complicațiile, diagnosticul, inclusiv diagnosticul diferențial, măsurile de reabilitare în condiții de staționar și de ambulatoriu (profilaxia acutizărilor), incapacitatea de muncă atât temporară, cât și de lungă durată până la stabilirea gradului dizabilității și capacității de muncă în ciroză hepatică.

**Cuvinte-cheie:** ciroză hepatică, etiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, reabilitare, incapacitate de muncă.

### Summary. Rehabilitation of the patients with hepatic cirrhosis.

The article treats, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, causes, pathogenesis, classification and the clinical picture with variants and stages of development, complications, outcomes but also diagnosis including the differential one – all these in the diseases of internal organs, of the skeletal and muscular systems and of the connective tissues. The work also examines the rehabilitation measures in the hospital and ambulatory conditions (prevention of complications), the problems of disability – temporary or long – term and determining the degree of limited potentialities and working capacities with hepatic cirrhosis.

**Key-words:** hepatic cirrhosis, etiology, pathogenesis, clinical, diagnosis, rehabilitation, employment.

### Резюме. Реабилитация больных с циррозом печени.

В статье, на современном научном уровне, отражены вопросы распространенности, причин, патогенеза, классификации, клиники со стадиями течения и осложнений, исхода, диагностики, в том числе и дифференциальной, реабилитационных мероприятий в больничных и поликлинических (профилактика обострений) условиях, нетрудоспособности как временной, так и продолжительной вплоть до определения степени ограничения возможностей и трудоспособности при циррозе печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, этиология, патогенез, клиника, диагностика, реабилитация, нетрудоспособность.

### Ciroza hepatică

Ciroza hepatică (CH) este o boală difuză progresivă, caracterizată prin fibroza structurii hepatice, cu scăderea masei hepatocitelor și formarea de noduli și reprezintă etapa finală a mai multor hepatite cronice (M. В. Коробов, В. Г. Помников, 2005; M. В. Маевская, А. О. Буевров, 2008).

### Epidemiologie

Prevalența CH este de 2-3% (în funcție de datele necropsiei), predominant în rândul bărbaților. În structura dizabilității primare, cauzată de bolile sistemului digestiv, hepatita cronică și ciroza hepatică reprezintă 46,2-52% (M. В. Коробов, В. Г. Помников, 2005). Dintre cauzele de deces din cadrul bolilor sis-

temului digestiv, CH ocupă primul loc (В. Маевская, А. О. Буеверов, 2008).

### Etiologie, patogenie

Cele mai frecvente cauze ale dezvoltării CH sunt următoarele boli și stări patologice: hepatitele cronice virale (hepatita cronică B evoluează în CH în 25-30%, hepatita cronică C - în 10-20%, hepatita cronică D - în 40% din cazuri), hepatitele alcoolice, medicamentoase, toxice, criptogenice, metabolice, autoimune; ciroza biliară primitivă, bolile căilor biliare, colestaza, colangitasclerozantă primară, patologii congenitale (hemacromatoza ereditară, boala Wilson-Konovlov), insuficiența cardiacă dreaptă etc.

În patogenia CH, se ține cont atât de progresarea proceselor imunoinflamatorii, distrofice și necrotice, cât și de formarea excesivă a fibrozei (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005).

### Clasificare

Ca bază, a fost aprobată clasificarea Child-Pugh, care prevede divizarea cirozei hepatice după severitatea evoluției în trei stadii - A, B, C, cu aprecierea scorului în puncte (maximal 10 puncte).

### Tablou clinic

Stadiul A (inițial) se caracterizează prin date clinice, de laborator (biochimice) și instrumentale moderat manifestate - hepatomegalie, splenomegalie, dilatarea venei porte, nivelul transaminazelor serice nu depășește limitele superioare ale valorilor normale, bilirubinemia este mai mică de 35  $\mu\text{mol/l}$ , albuminemia este mai mare de 35 g/l, protrombina mai mare de 60%, fără ascită și encefalopatie hepatică.

Stadiul B (desfășurat) se caracterizează prin hepatomegalie, splenomegalie, telangiectazii; hemoragii gingivale, din venele varicoase ale esofagului, stomacului; ascită moderată, encefalopatie gradele I-II, nivel al transaminazelor serice la limitele superioare ale valorilor normale, bilirubinemia mai mică de 35 sau 35-50  $\mu\text{mol/l}$ , albuminemia mai mare de 35 sau 28-35 g/l, protrombina - 60% sau 40-60%.

Stadiul C (sever, cu complicații) se caracterizează prin stare gravă a pacienților, cu simptomatologie clar exprimată - micșorare în dimensiuni a ficatului, hipersplenism, vene esofagiene, gastrice exprimate dilatate, hemoragii digestive, ascită pronunțată, encefalopatie gradele III-IV, activitate transaminazică serică variabilă, bilirubinemie 35-50  $\mu\text{mol/l}$ , albuminemie 28-35 g/l, protrombină 40-60% sau sub 40%.

Ciroza biliară a ficatului (primară și secundară) este rară. Giroza biliară primară este cauzată de o afectare cronică a căilor biliare interlobulare de genă autoimună. Giroza biliară secundară este consecin-

ța obstrucției prelungite de către un calcul a ductului biliar comun.

Manifestările clinice ale ambelor forme, în mare parte, sunt similare (icter, prurit cutanat, semne de grataj, xantelasme etc.), ulterior se asociază insuficiența hepatică, hipertensiunea portală, în special, în ciroza biliară primară (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005).

### Complicații

Complicațiile CH sunt multiple: insuficiență hepatică acută, tromboza venei porte, hipertensiune portală cu stadii de evoluție, insuficiență hepatică cronică, ascită, encefalopatie, se atestă sindroamele hepatorenal, citopenic; hipersplenism, anemie  $B_{12}$  - deficitară și dezvoltarea cancerului hepatic la 10-15% din cazuri (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005).

Hipertensiunea portală în stadiul I (preclinic) se manifestă prin greutate în hipocondrul drept, presiunea în vena porte este ușor crescută, în stadiul II - manifestări clinice moderat exprimate, presiunea în vena porte - până la 200-300 mm  $H_2O$ , în stadiul III - vene dilatate ale esofagului, stomacului, cu hemoragie gastrică, presiunea în vena porte - până la 450 mm  $H_2O$ , în stadiul IV - ascită pronunțată, hemoragie gastrică, presiunea în vena porte - mai mare de 500 mm  $H_2O$ .

Insuficiența hepatică cronică evoluează cu sindroamele asteno-vegetativ, endocrin, dispeptic; cu anemie și insuficiență biochimică - scăderea proteinei totale până la 60, 50 și mai puțin de 50 g/l, albuminemia mai mică de 40%, indicele protrombinic - sub 50%, fibrinogenul până la 1 g/l. Ascita se dezvoltă din cauza nerespectării regimului alimentar, a dozelor de medicamente prescrise, hemoragiei gastrice, complicațiilor infecțioase, dezvoltării carcinomului hepatic etc.

Encefalopatia hepatică se dezvoltă datorită factorilor provocatori - hemoragie gastrică, tratament diuretic masiv, operație de anastomoză portocavală, consum excesiv de proteine animale, complicații infecțioase, paracenteză cu îndepărtarea unei cantități mari de lichid ascitic etc.

Sindromul hepatorenal apare ca urmare a administrării medicamentelor nefrotoxice (antibiotice, sulfamide, diuretice, inhibitori enzimatici etc.) și se caracterizează prin creșterea creatininei în serul sangvin peste 32  $\mu\text{mol/l}$  - 1,5 mg% (М.В.Коробов, В.Г.Помников, 2005; М.В.Маевская, А.О.Буеверов, 2008).

### Diagnostic, diagnostic diferențial

Diagnosticul de ciroză hepatică se stabilește în baza:

- anamnezei - abuz de alcool, prezența hepati-

telor cronice virale sau de altă etiologie, utilizarea îndelungată a medicamentelor, slăbiciuni, prurit cutanat etc.

- examenului fizic – hepatomegalie, splenomegalie, icter, sindrom hemoragic, ascită, hipertensiune portală, edeme la membrele inferioare, eritem palmar, degete hipocratice, vărsături cu sânge (hematemeză), melenă, scăderea tensiunii arteriale sistolice, confuzie mentală, encefalopatie hepatică, boli concomitente - diabet zaharat, pancreatită cronică etc.;
- investigațiilor de laborator – hemoleucograma, teste biochimice de sânge - ALAT, ASAT, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile sale, bilirubina, glucoza, ureea, creatinina, ionograma,  $\alpha$ -fetoproteina (pentru carcinom hepatic), imunoglobulinele, markerii virusurilor hepatitei, teste la boli autoimune, hormonii tiroidieni, coagulograma etc.;
- investigațiilor instrumentale – ecografia organelor cavității abdominale, fibroesofagogastroduodenoscopia, investigații instrumentale suplimentare ale ficatului, cercetarea lichidului ascitic etc.

Diagnosticul diferențial în ciroza hepatică se efectuează cu hepatitele cronice, stadiile II-III de etiologie virală, alcoolică, medicamentoasă, toxică, autoimună, metabolică etc., cu hemocromatoza, boala Wilson-Konovalov, cu obstrucția căilor biliare, cu colestaza, colangitasclerozantă primară, cu ciroza criptogenică primară și secundară, echinococul hepatic, pericardita constrictivă, insuficiența cardiacă cronică etc.

### Măsurile de reabilitare

Scopul tratamentului cirozei hepatice constă în sistarea sau încetinirea progresării, eliminarea sau reducerea manifestărilor clinice și a complicațiilor, creșterea duratei și calității vieții pacienților.

Indicație pentru spitalizarea pacienților este ciroza hepatică cu semne de decompensare. Tratamentul administrat este de trei feluri: nemedicamentos, medicamentos și chirurgical.

Tratamentul nemedicamentos include: regim comun cu limitarea activității fizice, monitorizarea masei corporale, măsurarea circumferinței abdominale, dietă alimentară cu valoare energetică dependentă de gravitatea bolii. Astfel, în ciroza hepatică fără complicații, valoare energetică constituie 30-40 kcal/kg, proteine - 1-1,5 g/kg/corp, carbohidrați - 70-80%, lipide - 20-30% din necesarul zilnic de energie. În ciroza hepatică cu complicații valoarea energetică este crescută la 40-50 kcal/kg, proteine 1,5-1,8 g/kg/

corp, în ascită se limitează consumul de sodiu la 2,0 g/zi, de lichide, proteine, în special, în encefalopatia hepatică până la 20-30 g/zi, pentru o perioadă scurtă de timp. După ameliorarea stării pacienților, se mărește cantitatea de proteine cu 10 g/zi, la fiecare 3 zile până la doza zilnică de 1 g/kg/corp; se prescriu multivitamine, se exclude totalmente alcoolul etc. (M.B.Маевская, A.O. Буеверов, 2008).

Tratamentul medicamentos include, în principal, tratamentul specific antiviral.

În ciroza hepatică dezvoltată ca urmare a hepatitei cronice B și în prezența virusului B în ser, se indică interferon alfa în doză de 9-10 mln UI, de trei ori pe săptămână, intramuscular sau peginterferon alfa-2a câte 180 mcg, o dată pe săptămână, timp de 4-6 luni sau lamivudină în doză de 100 mg/zi sau entecavir în doză de 0,5-1 mg/zi sau telbivudină - 600 mg/zi pe parcursul unui an de zile.

În ciroza hepatică dezvoltată ca urmare a hepatitei cronice C și prezența virusului C în ser, se indică interferon alfa 3 mln UI, de 3 ori pe săptămână, timp de 6-12 luni în asociere cu ribavirină la o doză de 1000-1200 mg/zi sau peginterferon alfa-2a - câte 180 mcg o dată pe săptămână sau peginterferon alfa-2b - 1,5 mcg/kg pe săptămână, în asociere cu ribavirină (M.B. Маевская, A.O. Буеверов, 2008).

În prezența manifestărilor sistemice severe, se utilizează glucocorticoizi, citostatice. Este, de asemenea, efectuat și tratament simptomatic. Pentru a reduce pruritul cutanat, este prescrisă colestiramina în doză de 1-4 g, enteral, înainte de mese sau naltrexona etc.

În ciroza hepatică biliară, sunt recomandate grăsimile vegetale, heptral, bilignin, colestiramină pentru atenuarea sau eliminarea colestazei, plasmafereză, în manifestări sistemice - citostatice.

Tratamentul chirurgical este indicat în hipertensiunea portală, dilatarea venelor esofagiene, gastrice, rezistența ascitei la tratament etc. (tamponarea cu balon a varicelor esofagului, ligaturarea sau scleroterapia venelor dilatate, aplicarea anastomozelor portocavale etc.). O metodă radicală de tratament a cirozei hepatice este transplantul de ficat.

Pentru profilaxia hemoragiei din venele dilatate ale esofagului și stomacului, se utilizează medicamente care reduc frecvența cardiacă -  $\beta$ -adrenoblocanții (propranol etc.). Dacă  $\beta$ -adrenoblocanții sunt contraindicați, se indică ligaturarea endoscopică, scleroza venelor dilatate sau aplicarea șuntului portosistemic.

Pentru a reduce hipertensiunea portală, se utilizează beta-adrenoblocanții, nitrații, vasopresina, antagoniștii de calciu etc.

În prezența ascitei, este necesară cântărirea pacientului, măsurarea circumferinței abdominale, limitarea de lichide și sare (1-2 g/zi), dozarea serică a po-

tasiului, sodiului etc. Se efectuează tratament diuretic cu spironolactonă, furosemid, separat sau în asociere. În caz de ineficacitate a tratamentului diuretic, se realizează laparocenteza cu eliminarea lichidului ascitic. Dacă se elimină mai mult de 5 litri de lichid ascitic, trebuie administrate intravenos 8 g de albumină. Se realizează, de asemenea, bypass venos peritoneal.

Pentru profilaxia encefalopatiei hepatice, sunt efectuate măsuri de prevenire a hemoragiilor, constipațiilor, peritonitei bacteriene, hipopotasiemiei, alcalozei metabolice; sunt excluse medicamentele sedative și analgezicele narcotice. Se reduce cantitatea de proteine în dietă până la 40-60 g/zi, iar în encefalopatia hepatică III-IV - până la 20 g/zi, cu o creștere ulterioară a cantității de proteine, atunci când starea se ameliorează.

Din remediile medicamentoase sunt utilizate preparate antimicrobiene - ciprofloxacina, vancomicina etc., aspartatormitina intravenos, flumazenil etc. Pentru profilaxia sindromului hepatorenal trebuie evitate medicamente nefrotoxice - antibiotice, sulfamide, aminoglicozidele, AINS etc.

Incapacitatea temporară de muncă în stadiul A al cirozei hepatice este de 35-40 zile, în stadiul B - de 60-90 zile etc. Tipurile și condițiile de muncă contraindicate sunt aceleași ca și în cazul hepatitelor cronice (M.B.Коробов, В.Г.Помников, 2005).

Pacienții cu ciroză hepatică sunt în evidență activă la medicul de familie, care efectuează examinări, investigații de laborator și instrumentale și ajustează tratamentul profilactic. O dată pe an, în mod obligatoriu, se efectuează fibroesofagogastroduodenoscopia și la fiecare 6 luni se determină  $\alpha$ -fetoproteina în serul sangvin.

### Profilaxia

Profilaxia constă în identificarea bolilor și condițiilor care pot duce la dezvoltarea CH și tratamentul lor adecvat. La identificarea virusurilor B, C, D la pacienții cu hepatită cronică, la prezența virusului la rude apropiate, cu hepatită virală (grup de risc), se realizează tratament antiviral și se exclude complet alcoolul. Sunt investigați pacienții cu hepatită cronică de diversă geneză și rudele apropiate pentru hemocromatoză congenitală, boala Wilson-Konovalov, hiperlipidemie, diabet zaharat de tip 2, se efectuează screening-ul la utilizarea îndelungată a medicamentelor hepatotoxice, la contactul prelungit cu substanțe toxice hepatotrope etc.

Pacienții și persoanele din grupul de risc, la care s-au atestat dereglări ale funcțiilor hepatice (creșterea în serul sangvin a feritinei, ceruloplasminei și a altor parametri, creșterea cuprului în urina noctemerală, în biopsii hepatice etc.) trebuie să fie informați cu privire la măsurile de profilaxie corespunzătoare și despre posibilitatea dezvoltării cirozei hepatice.

### Criteriile de determinare a dizabilității și capacității de muncă

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază neactivă, evoluție stabilă, stadiul Child-Pugh A (5-6 puncte).**

**Deficiențe medii** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitatea transaminazelor: ALAT și ASAT nu depășesc limita superioară a valorilor normale (LSVN); prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii portale; gradul de fibroză hepatică: F4; ascita - absentă; encefalopatie - absentă; albuminemie > 35 g/l; bilirubinemie < 35  $\mu$ mol/l; protrombină > 60%; abilitățile vitale de participare la activități socioprofessionale sunt păstrate sau limitate - în dependență de profesie (efortul fizic determină progresarea bolii etc.); deficiențe funcționale și structurale - 40-45%, capacitatea de muncă de bază - 60-55%.

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh A (5-6 puncte).**

**Deficiențe medii** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitatea transaminazelor: ALAT și ASAT depășesc LSVN, se determină activitate moderată a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT >2 norme și <5 norme; prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii portale; gradul de fibroză hepatică: F4; ascita - absentă; encefalopatie - absentă; albuminemie >35 g/l; bilirubinemie <35  $\mu$ mol/l; protrombină >60%; abilitățile vitale de participare la activități socioprofessionale sunt limitate moderat; deficiențe funcționale și structurale - 50%, capacitatea de muncă de bază - 50%.

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh A (5-6 puncte)**

**Deficiențe medii** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitatea transaminazelor: ALAT și ASAT depășesc LSVN, se determină activitate maximală a transaminazelor: ALAT și/sau ASAT  $\geq$ 5 norme; prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii portale; gradul de fibroză hepatică: F4; ascita - absentă; encefalopatie - absentă; albuminemie >35 g/l; bilirubinemie <35  $\mu$ mol/l; protrombină >60%; abilitățile vitale de participare la activități socioprofessionale sunt limitate accentuat; deficiențe funcționale și structurale - 55%, capacitatea de muncă de bază - 45%.

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh B (7-9 puncte). Complicații**

**Deficiențe accentuate** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitatea transaminazelor: ALAT și ASAT depășesc LSVN; prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii

nii portale; hemoragii digestive nu a suportat; ascita – ușor reductibilă, în cantitate mică sau moderată; encefalopatie – absentă sau subclinică; albuminemie >35 g/l sau 28-35 g/l; bilirubinemie <35 mcmmol/l sau 35-50 mcmmol/l; protrombină >60% sau 40-60%; abilitățile vitale de participare la activități socioprofessionale sunt limitate accentuat; deficiențe funcționale și structurale – 60-65%, capacitatea de muncă de bază – 40-35%.

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh B (7-9 puncte). Complicații**

**Deficiențe accentuate** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitatea transaminazelor: ALAT și ASAT depășesc LSVN; prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii portale; hemoragii digestive în anamneză; ascita – în cantitate mică sau moderată; encefalopatie hepatică – stadiul I sau II, episodică, indusă de factori predispozanți; albuminemie >35 g/l sau 28-35 g/l; bilirubinemie <35 mcmmol/l sau 35-50 mcmmol/l; protrombină > 60% sau 40-60%; abilitățile vitale de participare la activități socioprofessionale sunt limitate accentuat; deficiențe funcționale și structurale – 70%, capacitatea de muncă de bază – 30%.

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh B (7-9 puncte). Complicații**

**Deficiențe accentuate** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitate diversă a transaminazelor; prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii portale; hemoragii digestive; ascita – în cantitate moderată; encefalopatie hepatică – stadiul I sau II, episodică, indusă de factori predispozanți; albuminemie >35 g/l sau 28-35 g/l; bilirubinemie <35 mcmmol/l sau 35-50 mcmmol/l; protrombină >60% sau 40-60%; abilitățile vitale de participare la activități socioprofessionale sunt limitate accentuat; deficiențe funcționale și structurale – 75%, capacitatea de muncă de bază – 25%.

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh C (≥ 10 puncte). Complicații**

**Deficiențe severe** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitate diversă a transaminazelor; prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii portale; hemoragii digestive nu a suportat; ascita – moderată sau accentuată; encefalopatie hepatică – prezentă, stadiul I-III; albuminemie 28-35 g/l sau < 28 g/l; bilirubinemie 35-50 mcmmol/l sau > 50 mcmmol/l; protrombină 40-60% sau < 40%; abilitățile vitale de participare la activități socioprofessionale sunt limitate sever; deficiențe funcționale și structurale – 80%, capacitatea de muncă de bază – 20%.

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh C (≥ 10 puncte). Complicații**

**Deficiențe funcționale și structurale grave** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitate diversă a transaminazelor; prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii portale; hemoragii digestive a suportat; ascita – severă; encefalopatie hepatică – prezentă, stadiul III-IV; albuminemie 28-35 g/l sau < 28 g/l; bilirubinemie 35-50 mcmmol/l sau > 50 mcmmol/l; protrombină 40-60%; abilitățile vitale de participare la activități socioprofessionale sunt reduse considerabil cu necesitate de suport, supraveghere sau îngrijire din partea altor persoane; deficiențe funcționale și structurale – 85%, capacitatea de muncă de bază – 15%.

**Ciroză hepatică de etiologie diversă, fază activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh C (≥ 10 puncte). Complicații: carcinom hepatocelular sau cu sindrom hepatorenal**

**Deficiențe funcționale și structurale absolute** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: activitate diversă a transaminazelor; prezența criteriilor ecografice și eco-Doppler ale hipertensiunii portale; hemoragii digestive nu a suportat; prezența a mai mult de 2 complicații; ascita – severă, persistentă (refractoră la tratament cu diuretice); encefalopatie hepatică – prezentă, stadiul IV; albuminemie <28 g/l; bilirubinemie >50 mcmmol/l; protrombină < 40%; pierderea totală a abilităților vitale de autodeservire și necesită supraveghere, îngrijire permanentă din partea altor persoane; deficiențe funcționale și structurale – 90-100%, capacitatea de muncă de bază – 10-0%.

#### **Reabilitarea pacienților cu dizabilități**

Măsurile de profilaxie în condiții de ambulatoriu - îndrumare profesională, angajare rațională în câmpul muncii, crearea condițiilor bune de muncă, locuri de muncă, recalificarea profesională etc.

#### **Bibliografie**

1. Коробов М. В., Помников В. Г. *Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации*. Санкт-Петербург, издательство Гипократ, 2005.
2. Маевская М. В., Буеверов А. О. *Хронический гепатит, вызванный вирусом гепатита С и алкоголем: смена стереотипов*. Российские Медицинские Вести, 2008, 12(2), с. 57-64.
3. Постановление Правительства Республики Молдова, об определении ограничения возможностей и трудоспособности с приложениями № 1, 2, 3, 4, № 65 от 23 января 2013. Monitorul Oficial № 18-21, от 25 января 2013.
4. <http://www.ms.gov.md/sites/default/files/legislatie/fdd.pdf>

## REABILITAREA PACIENŢILOR CU ENTEROPATIE GLUTENICĂ

**Valeriu ISTRATI** – dr. hab. şt. med., prof. univ.,  
**Vasilii ANDREEV** - dr. hab. şt. med., prof. univ., “Om Emerit”,  
**Ion ŢÎBÎRNĂ** - dr. hab. şt. med., prof. univ.,  
**Ghenadie BEZU** – dr. şt. med., conf. univ.

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie “Nicolae Testemiţanu”

**Rezumat.** În articol, la nivel ştiinţific contemporan, sunt elucidate epidemiologia, etiologia, patogenia, clasificarea, tabloul clinic cu variante şi stadii de evoluţie, complicaţiile, diagnosticul, inclusiv diagnosticul diferenţial, măsurile de reabilitare în condiţii de staţionar şi de ambulatoriu (profilaxia acutizărilor), incapacitatea de muncă atât temporară, cât şi de lungă durată până la stabilirea gradului dizabilităţii şi capacităţii de muncă în enteropatia glutenică.

**Cuvinte-cheie:** enteropatie glutenică, etiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, reabilitare, incapacitate de muncă.

### Summary. Rehabilitation of the patients with gluten enteropathy

The article treats, on a contemporary scientific level, the problems of incidence, causes, pathogenesis, classification and the clinical picture with variants and stages of development, complications, outcomes but also diagnosis including the differential one – all these in the diseases of internal organs, of the skeletal and muscular systems and of the connective tissues.

The work also examines the rehabilitation measures in the hospital and ambulatory conditions (prevention of complications), the problems of disability – temporary or long – term and determining the degree of limited potentialities and working capacities with gluten enteropathy.

**Key-words:** gluten enteropathy, etiology, pathogenesis, clinical, diagnosis, rehabilitation, employment.

### Резюме. Реабилитация больных с глютеневой энтеропатией

В статье, на современном научном уровне, отражены вопросы распространенности, причин, патогенеза, классификации, клиники со стадиями течения и осложнений, исхода, диагностики, в том числе и дифференциальной, реабилитационных мероприятий в больничных и поликлинических (профилактика обострений) условиях, нетрудоспособности как временной, так и продолжительной вплоть до определения степени ограничения возможностей и трудоспособности при глютеневой энтеропатии.

**Ключевые слова:** глютеневая энтеропатия, этиология, патогенез, клиника, диагностика, реабилитация, нетрудоспособность.

### Enteropatia glutenică (celiachia)

Enteropatia glutenică (EG) se defineşte ca o boală genetic determinată, ce se caracterizează prin atrofie hiperregeneratorie a mucoasei intestinului subţire ca răspuns la gluten (proteina unor graminee: grâu, orz, ovăz, seară) şi se manifestă prin sindrom de malabsorbţie de diferit grad. O gamă largă de afecţiuni şi stări patologice în care se manifestă sindromul de malabsorbţie indirect denotă răspândirea largă a acestui sindrom atât la copii, cât şi la adulţi (A.A.Шептулин, 2008).

### Etiologie, patogenie

Cauzele sindromului de malabsorbţie sunt: tulburări congenitale izolate ale transportului unor aminoacizi, monozaharide, acizi graşi, al apei, electroliţilor etc.; boli inflamatorii, sistemice şi tumorale; rezecţii extinse ale intestinului subţire (sindromul intestinului scurt), infestările parazitare. Reducerea absorbţiei anumitor nutrienţi în intestinul subţire se datorează insuficienţei enzimatică izolate la nivelul microvilozităţilor (marginii în perie).

### Clasificare

Convenţional, sunt definite următoarele forme de sindrom de malabsorbţie: 1) congenitală, asociată cu enzimpatie congenitală; 2) primară, datorată afecţiunii epiteliului de absorbţie al mucoasei intestinului subţire; 3) secundară, asociată cu afectarea unor straturi sau a tuturor straturilor peretelui intestinului subţire, care este mai frecvent întâlnită, decât primele două forme.

### Tablou clinic

Primele simptome clinice apar la utilizarea în alimentaţie a alimentelor preparate din culturi de cereale care conţin gluten - terciuri şi pâine. Principala manifestare clinică a sindromului de malabsorbţie este diareea.

Ca urmare a acumulării în lumenul intestinal a particulelor active nesupuse absorbţiei (carbohidraţi, grăsimi nedigerate etc.), creşte volumul maselor fecale, care au un miros neplăcut şi conţin picături vizibile de grăsime (evoluţie uşoară).

Alte simptome clinice importante sunt: scăderea

în greutate, hipoproteinemia, edemele, scăderea nivelului de vitamine, microelemente, calciu, zinc, fier etc. (gravitate medie de evoluție).

În evoluția prelungită și severă a EG, se dezvoltă anemia, insuficiența hormonală suprarenaliană, progresează cașexia, atrofia musculară, apar dereglări psihice.

Dezvoltarea reacțiilor imune conduce la infiltrarea cu celule limfoide și plasmactice a lamei propria a mucoasei intestinului subțire cu atrofia vilozităților.

La efectuarea unui test special de diagnostic se atestă creșterea titrului de anticorpi la gliadină.

### Diagnostic, diagnostic diferențial

Diagnosticul se stabilește în baza datelor anamnezei, datelor clinice, investigațiilor de laborator și instrumentale.

Investigațiile de laborator includ: analize de sânge (clinice și biochimice); analiza maselor fecale, inclusiv bacteriologică, testul cu D-xiloză pentru aprecierea funcției de absorbție a intestinului subțire.

Investigațiile instrumentale includ: examinarea radiologică a intestinului subțire (îngroșarea pliurilor mucoasei, anse intestinale oarbe, anastomoze interintestinale, diverticuloze multiple, limfom al intestinului subțire); rectoscopia, colonoscopia, la necesitate endoscopie cu biopsie din regiunile proximale ale intestinului subțire cu cercetarea ulterioară histologică și histochimică (îngroșarea și aplatizarea vilozităților epitelului de suprafață.)

Metodele suplimentare de examinare includ evaluarea absorbției vitaminei B<sub>12</sub> (testul Schilling), acizilor biliari, studierea perfuziei cu introducerea unei sonde în jejun etc.

Diagnosticul diferențial se realizează cu diareea de altă genă:

- secretorie, asociată cu secreția crescută de sodiu și apă în lumenul intestinului, în caz de utilizare de laxative și alte medicamente, în unele tumori;
- osmotică, la administrarea sulfatului de magneziu;
- hiperkinetică, în peristaltism intestinal crescut ca urmare a tulburărilor de reglare nervoasă;
- exsudativă, la acumularea de exsudat inflamator în lumenul intestinal în bolile intestinale inflamatorii;
- infecțioasă, cauzată de *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia*, micobacterii, gonococ, chlamidia, virusuri, protozoare, infecții parazitare;
- neinfecțioasă (rectocolitaulcero-hemoragică, boala Crohn, colita colagenoasă și limfocitară, cancerul colorectal, diverticulozocolonică);

- în afectări ischemice ale intestinului (tromboză, embolie a vaselor mezenterice, accese de angină abdominală etc.);
- medicamentoasă (antibiotice, antiacide);
- funcțională, în sindromul colonului iritabil etc.

Diagnosticul diferențial se efectuează și cu alte boli care au determinat dezvoltarea sindromului de malabsorbție :

- enzimopatiile intestinale, în care apare deficit de lactază (intoleranță la lapte și produse lactate), și în care respectarea unei diete simple, cu excluderea laptelui și produselor lactate duce la o ameliorare semnificativă a stării pacienților;
- sprue tropical - boală cu etiologie necunoscută, care se dezvoltă în timpul aflării în țările tropicale;
- boala Whipple - boală sistemică, cauzată de germeni *Tropheryma Whippeli*, care evoluează cu afectarea intestinului subțire (manifestările caracteristice sunt febra, durerile articulare, limfadenopatiile; la examenul histologic - în lamina propria a mucoasei intestinale sunt depistate macrofage poligonale mari, cu citoplasmă spumoasă și agenți patogeni în bioplatele mucoasei intestinale);
- gastroenterita eozinofilică, care se caracterizează prin infiltrarea eozinofilă a diferitor straturi ale peretelui intestinului subțire și frecvent este asociată cu alergii alimentare, astmul bronșic, rinita alergică (diagnostic confirmat prin detectarea de infiltrate eozinofilice în straturile peretelui intestinului subțire la examenul histologic);
- enteropatia exsudativă, asociată cu boli infecțioase și parazitare;
- sindromul postrezeccional (sindromul intestinului scurt), care se dezvoltă când se realizează o rezecție substanțială a intestinului subțire (peste 50%);
- pancreatita cronică cu scăderea producției de enzime pancreatice (insuficiența exocrină pancreatică este confirmată prin dozarea enzimelor în sânge, în conținutul duodenal, în masele fecale); confirmă diagnosticul biopsia pancreasului cu un ac fin etc.;
- boli ale ficatului și ale căilor biliare;
- stări imunodeficitare (deficit de IgA); pacienții cu SIDA; limfom cu celule B și T (diagnostic confirmat prin examenul biopsiilor din jejun); leziuni intestinale de iradiere;
- sindromul de suprapopulare bacteriană (diagnostic confirmat prin detectarea unui număr

- mare de microorganisme la însămânțarea aspiratului duodenal și prin teste respiratorii);
- diverticuloza intestinului subțire, boala Crohn (diagnostic confirmat prin investigații radiologice, endoscopice și histologice).

### Măsurile de reabilitare

În formele ușoare și de gravitate medie este suficient indicarea unei diete fără gluten, alimentația trebuie să fie fracționată, frecventă, cu grăsimi vegetale, cu alimente bogate în potasiu, calciu, fier, vitamine, oligoelemente; se indică terapia de substituție enzimatică, vitamine, microelemente; se tratează dereglările metabolice.

În formele severe, se realizează cure scurte de tratament cu preparate corticosteroide. În unele cazuri, este indicată nutriția parenterală a pacienților (soluție de glucoză 20-40%, emulsii grase de 10-20%, soluții cu electroliți care conțin potasiu, magneziu, sodiu, calciu, microelemente etc.).

### Criteriile de determinare a dizabilității și capacității de muncă

**Deficiențe ușoare** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: diagnosticul stabilit în baza datelor histologice; diaree intermitentă cu steatoree macroscopică, cu răspuns favorabil la regimul aglutenic; fără tulburări de nutriție sau cu un deficit ponderal ușor (<10%); anemie grad ușor; semne de malnutriție lipsesc; deficiențe funcționale și structurale - 10-35%, capacitatea de muncă de bază - 90-65%.

**Deficiențe medii** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: puseuri diareice frecvente cu steatoree macroscopică, cu răspuns favorabil la regimul aglutenic; deficit ponderal ușor-mediu (15-20%); anemie grad ușor-moderat; malabsorbție grad ușor (hipopotasemie, hiposederemie, hipocalcemie) reversibilă la tratament; deficiențe funcționale și

structurale - 40-45%, capacitatea de muncă de bază - 60-55%.

**Deficiențe accentuate** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: diaree cronică cu steatoree macroscopică; răspuns favorabil și complet la regim fără gluten; deficit ponderal mediu (20-30%); anemie grad moderat; malabsorbție grad moderat (hipopotasemie, hiposederemie, hipocalcemie) reversibilă la tratament și regim fără gluten; deficiențe funcționale și structurale - 60-75%, capacitatea de muncă de bază - 40-25%.

**Deficiențe severe** sunt stabilite la prezența unora dintre următoarele semne: diaree cronică cu steatoree macroscopică refractară la tratament; lipsa răspunsului complet la regim fără gluten; deficit ponderal accentuat (>30%); anemie grad moderat-sever, refractară la tratament; semne de malabsorbție grad sever (hipopotasemie, hiposederemie, hipocalcemie) refractare la regim fără gluten, care necesită tratament de substituție; deficiențe funcționale și structurale - 80-100%, capacitatea de muncă de bază - 20-0%.

### Reabilitarea pacienților cu dizabilități

Măsurile de profilaxie în condiții de ambulatoriu - îndrumare profesională, angajare rațională în câmpul muncii, crearea condițiilor bune de muncă, locuri de muncă, recalificarea profesională etc.

### Bibliografie

1. Шептулин А.А. Мальабсорбция. Гастроэнтерология Национальное руководство. Москва, издательство „Геотар - Медиа”, 2008, с. 475-489.
2. Постановление Правительства Республики Молдова, об определении ограничения возможностей и трудоспособности с приложениями № 1, 2, 3, 4, № 65 от 23 января 2013. Monitorul Oficial № 18-21, от 25 января 2013.
3. <http://www.ms.gov.md/sites/default/files/legislatie/fdd.pdf>



## CAZURI CLINICE

PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE ALE SINDROMULUI  
GOODPASTURE

**Maria FEGHIU**<sup>1</sup> - dr. șt. med., conf. univ., **Ludmila PANFIL**<sup>2</sup> - șef secție pneumologie,  
**Ion GARȘTEA**<sup>2</sup> - șef secție morfopatologie, **Olesea CULIN**<sup>1</sup> - medic rezident,  
**Liubovi PISOV**<sup>2</sup> - medic pneumolog, **Elizaveta GOROBET**<sup>2</sup> - medic pneumolog,  
**Ludmila MARGINE**<sup>2</sup> - medic pneumolog, **Ion ȚÎBÎRNĂ**<sup>1</sup> - dr. hab. șt. med., prof. univ.,  
**Svetlana CHIȘLARU**<sup>2</sup> - vice-director medical

<sup>1</sup>USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul medicină Internă, Disciplina medicină internă-semiologie,  
<sup>2</sup>IMSP SCM "Sfântul Arhanghel Mihail".

**Rezumat.** Se prezintă cazul pacientei în vârstă de 79 de ani, la care maladia a debutat cu tuse și hemoptizii persistente, ulterior asociate cu dispnee, febră, frisoane, slăbiciune generală marcată. Cu diagnosticul de pneumonie comunitară bilaterală, anemie fierodeficitară gradul III, a primit tratamente cu antibiotice și preparate de fier, în condiții de staționar și ambulator, însă fără eficacitate. Cu agravarea stării generale a fost internată de urgență în clinica spitalului „Sf. Arh. Mihail”. În baza analizei evoluției bolii și datelor paraclinice anterioare și efectuate în clinică s-a stabilit diagnosticul clinic de sindrom Goodpasture și revizuit tratamentul, însă fără succes din cauza duratei scurte de tratament. Modificările morfopatologice din pulmoni și rinichi au confirmat diagnosticul de sindrom Goodpasture post-mortem. Particularitatea cazului constă în depistarea unei vasculite rar întâlnite și necesitatea de a nu omite sindromul Goodpasture din diagnosticul diferențial al hemoragiilor pulmonare.

**Cuvinte-cheie:** sindromul Goodpasture, particularități clinico-evolutive.

**Summary. Clinical-evolutionary features of Goodpasture syndrome - case presentation**

A female subject case 79 aged is presented, at which the onset of the disease was coughing and persistent haemoptysis for a long time. Subsequently associated with dyspnoea, fever, chills, and persistent lung diffuse infiltrative process. Was hospitalized with the diagnosis of previously established bilateral community-acquired pneumonia and iron deficiency anaemia grade III. No significant evolution was observed after repeated treatments with antibiotics and iron preparations. The general condition of the patient was aggravated, and she was hospitalized in our clinic. Based on the analysis of disease progression and previous clinical and paraclinical data, which was performed in other clinics, the clinical diagnosis of Goodpasture syndrome was established and the treatment has been reviewed, but without positive result. The diagnosis of Goodpasture syndrome was fixed postmortem by alterations evidenced in the kidneys and the lungs. The specificity of the case is the detection of a rare vasculitis and the importance to not omit Goodpasture syndrome of the differential diagnosis of pulmonary haemorrhage.

**Key-words:** Goodpasture syndrome, clinical and evolutive peculiarities.

**Резюме. Клинико-эволюционные особенности синдрома Гудпасчера**

Представлен случай 79-летней пациентки с кашлем и постоянным кровохарканием, впоследствии связанным с одышкой, лихорадкой, ознобом, общей слабостью. С диагнозом двусторонняя пневмония, железодефицитная анемия III степени, получала антибиотики и препараты железа в стационарных и амбулаторных условиях, но без эффективности. С ухудшением общего состояния она была госпитализирована в больницу „Св. Арх. Михаил”. На основании прогрессирования заболевания и предыдущих клинических данных был установлен диагноз синдрома Гудпасчера, и лечение было пересмотрено, но безуспешно из-за несвоевременного назначения лечения. Морфопатологические изменения в легких и почках подтвердили диагноз синдрома Гудпасчера. Специфика этого случая заключается в выявлении редко встречающегося васкулита и необходимости не пропускать синдрома Гудпасчера из дифференциальной диагностики легочных кровотечений.

**Ключевые слова:** синдром Гудпасчер, клинико-эволюционные особенности.

**Introducere**

Sindromul Goodpasture este o boală cu mecanism patogenetic autoimun, de cauză necunoscută, ce se caracterizează prin triada: hemoragii alveolare difuze, glomerulonefrită rapid progresantă și prezența în circulație a anticorpilor anti-MBG și MP. Afecțiunea

are un potențial fatal ridicat [1, 2]. Etiopatogenia sindromului nu este în totalitate elucidată, însă au fost stabiliți unii factori ce ar influența apariția și progresia bolii, cum ar fi expunerea la solvenți toxici și hidrocarburi, fumatul, infecțiile cu virusul gripal tip A, inhalare de cocaină, expunerea la dust, unele medica-

mente (exemplu: anticorpi monoclonali, citostatice, terapie anticonvulsivantă, antiinflamatoare nesteroidiene, ș.a), litotripsie extracorporală [3,4].

Tabloul clinic este reprezentat de semne pulmonare: tuse cu hemoptizii, dispnee, până la insuficiență respiratorie acută, auscultativ sunt prezente raluri crepitante și subcrepitante și semne renale: hematurie, proteinurie cu progresare rapidă spre insuficiența renală. Hemoptiziile îndelungate conduc la anemie. În progresarea afectării renale se dezvoltă edemele și sindromul uremic [5].

Diagnosticul sindromului Goodpasture este confirmat de prezența în sânge a anticorpilor anti-MBG. Biopsia rinichilor oferă un diagnostic definitiv ce pune în lumină schimbările proliferative focale cu progresare spre necroză, cu formațiuni în semilună cu inflamație interstițială. În cadrul metodei imunofluorescente semnul patognomonic este depunerea liniară de imunoglobulină G (IgG) de-a lungul membranei bazale glomerulare [6].

### Prezentare de caz

Pacienta de sex feminin, în vârstă de 79 de ani a fost spitalizată în mod urgent în IMSP SCM „Sf. Arh. Mihail”, pe data de 04.04.18 și prezenta dispnee, hemoptizii, durere în hemitoracele drepte, tuse cu expectorații mucopurulente, febră până la 38°C, frisoane, vertij, cefalee, slăbiciune generală marcată, de asemenea pierderi ponderală până la 6 kg timp de 6 luni. Pacienta se consideră bolnavă din august 2017, când au apărut tusea și hemoptizia, însă la medic s-a adresat pentru prima dată în decembrie, 2017, când tusea s-a agravat și au apărut febra și dispneea. După consultul medicului de familie a fost diagnosticată cu pneumonie comunitară și internată în SCM “Sf. Treime”. În lunile ianuarie - martie a anului 2018 pacienta a fost supusă tratamentelor repetate în CM „Galaxia” și în SCM “Sf. Treime” în perioada 16.03-23.03 anul 2018. Starea pacientei cu agravare (intensificarea hemoptiziei, dispnee marcată, durerii toracice, febră), din care cauză a fost internată în mod urgent pe 04.04.18 în secția ATI a SCM „Sf. Arh. Mihail”, cu diagnosticul de internare: pneumonie comunitară bilaterală, insuficiență respiratorie acută. În toată perioada de la debutul bolii până la internarea în clinica spitalului, la pacientă au persistat sindromul anemic în progresare, hematurie marcată, proteinurie (informație din extrasele precedente).

La examinarea obiectivă s-a determinat, percutor submatitate bazal, bilateral, preponderent pe dreapta. Auscultativ pe toată aria pulmonară murmur vezicular diminuat, multiple raluri crepitante bazal bilateral și SaO<sub>2</sub>-87%, FR – 24-26/min.. Zgomotele cardiace ritmice atenuate, suflu sistolic în toate punctele de auscultatie FCC - 110 b/min, TA 110/65 mmHg. Ab-

domen sensibil la palpare în regiunea hipocondrului drept, ficatul + 2-3 cm de sub rebordul costal drept, consistență dur-elastică, palpator sensibil. Splina nu se palpează. Micțiunile erau reduse cantitativ, până la 500 ml pe zi. Semnul Giordani slab pozitiv bilateral.

Din data de 04.04.18 s-a observat o scădere progresivă a SaO<sub>2</sub> (de la 93% din secția de internare până la 76% în secția terapie intensivă). La examenul radiologic (fig.1) s-a constatat prezența multiplelor infiltrate pulmonare difuze, preponderent în câmpurile medii și inferioare, pulmon drept.

Explorarea paraclinică a evidențiat sindrom anemic în progresare (Hb-71g/l – 55 g/l, Er 2.8 - la 2.2\* 10<sup>12</sup>g/l), sindrom uremic (ureea- 25,1mmol/l; creatinina- 382,4mmol/l), eritrociturie, leucociturie – cantitate mare și proteinurie.

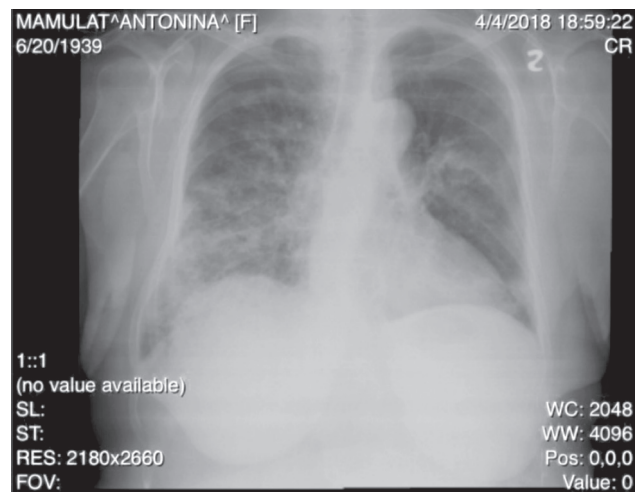


Fig. 1. Radiografia pulmonară (4.04.18). Opacități infiltrative difuze, bilateral, preponderent în pulmonul drept

Fibrobronhoscopia efectuată pe data de 05.04.18 a relevat prezența endobronșitei hemoragice difuze. Ecografia organelor interne a evidențiat modificări difuze în parenchimul hepatic și pancreatic, modificări renale hiperecogene - semne eco de insuficiență renală.

Analizând datele clinice, paraclinice și evoluția bolii (epizoade de hemoptizie recurentă timp de 6 luni, asociată cu febră, dispnee, slăbiciune generală timp îndelungat, lipsa efectului la tratamentul antibacterian repetat aplicat, sexul feminin, vârsta - 79 ani, rezultatele examenului radiologic (infiltrate pulmonare diseminate difuze preponderent în câmpurile pulmonare medii și inferioare, bilaterale), persistența și evoluția progresivă a sindromului anemic, endobronșită hemoragică difuză depistată la fibrobronhoscopie, în asociere cu semnele glomerulonefritei-hematurie, proteinurie, leucociturie, evoluția progresivă a insuficienței renale. Pe data de 05.04.18, s-a stabilit diagnosticul clinic: vasculită sistemică, sindrom Good-

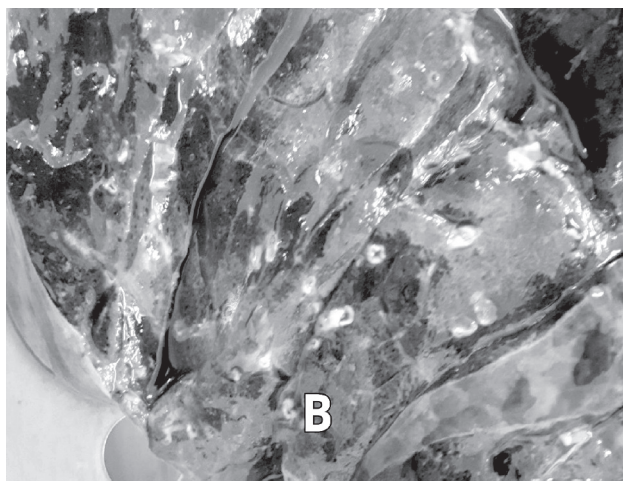
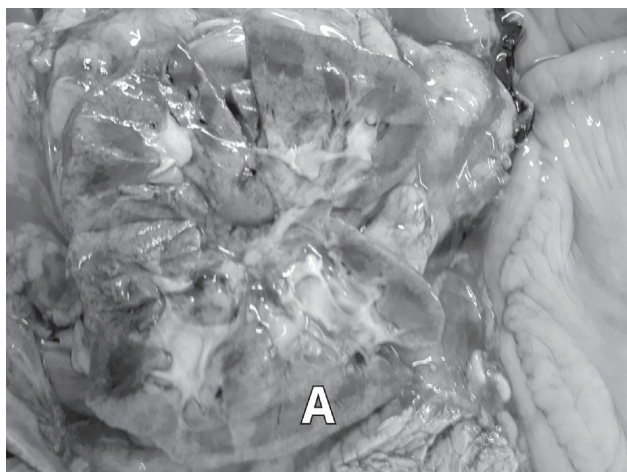


Fig. 2. Aspecte macroscopice ale rinichiului (A) și plămânului (B)

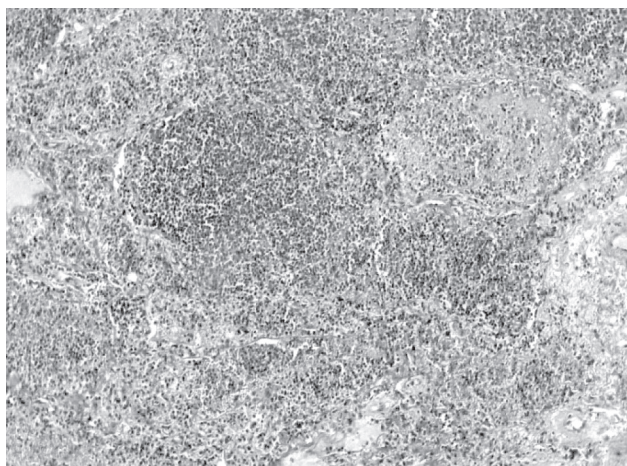


Fig. 3. Aspect microscopic al fragmentului de plămân cu alveolită necrotizantă.

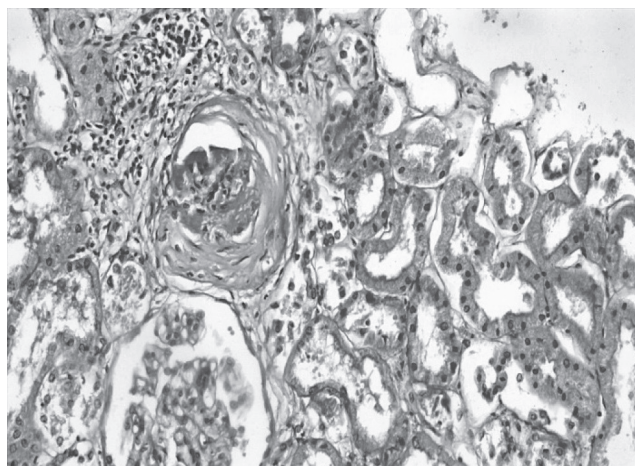


Fig. 4. Aspect microscopic al rinichilor cu glomeruli cu semiluni.

pasture. Timpul scurt de aflare a pacientei în staționar nu a permis argumentarea diagnosticului prin teste imunologice specifice și inițierea tratamentului specific. În rezultatul progresării sindromului hemoragic și a insuficienței poliorganice, pe data de 06.04.18 a survenit decesul.

Examenul morfopatologic a relevat: mărirea în volum și greutate cu o consistență crescută a pulmonilor, cu zone vaste brun-rosietice de condensare determinate de hemoragie alveolară difuză; rinichii: suprafață neregulată, la secțiune stratul cortical lat, tumefiat, cenușiu-gălbui, opac, cu puncte mici roșii, substanța medulară de culoare roșie-întunecată (fig. 2).

Examenul histo-patologic a pus în evidență aspecte caracteristice sindromului Goodpasture, leziuni de tip acut, subacut, cronic, alveolele fiind umplute cu celule roșii de sânge, fibrină și macrofage încărcate cu hemosiderină, îngroșarea fibrinoasă a septurilor alveolare, zone difuze cu alveolita necrotizantă (fig. 3).

În rinichi s-a depistat glomerulonefrită extracapilară rapid progresivă (fig. 4) (glomeruli cu semilună).

#### Discuții și concluzii

Debutul bolii cu tuse cu hemoptizie, febră, dispnee, raluri crepitante bilaterale, infiltrate difuze bilaterale la radiografia pulmonară, s-au încadrat inițial în diagnosticul de pneumonie comunitară bilaterală. Evoluția ulterioară a maladiei și tratamentele repetate cu antibiotice fără succes, nu au confirmat diagnosticul stabilit. Persistența semnelor clinice, radiografiile repetate, CT pulmonar, consultațiile specialiștilor ftizio-pneumolog și oncolog, au exclus tuberculoza și cancerul pulmonar. Epizoadele recurente de hemoptizie, dispneea permanentă, febra, asociate cu deteriorarea progresivă a funcției pulmonare și cu semne de implicare în procesul patologic a rinichilor (hematurie, proteinurie, insuficiența renală progresivă), au indicat caracterul sistemic al maladiei. Totodată, depistarea endobronșitei hemoragice, epizoadele de

hemoptizii recurente, sindromul anemic persistent în progresare, sunt date clinice sugestive pentru sindromul hemoragiei pulmonare. Prezența acestui sindrom asociat cu modificările renale au fost sugestive pentru stabilirea diagnosticului de vasculită, sindrom Goodpasture. În favoarea acestui diagnostic este genul și vârsta pacientei - conform datelor din literatură incidența bolii la femei este mai mare la 60-70 ani, iar la bărbați la vârsta de 20-30 ani [8].

De regulă, diagnosticul acestei patologii se confirmă prin metode serologice și se stabilește prin metoda excluderii care necesită o perioadă mai îndelungată de timp.

**În concluzie** menționăm, că sindromul Goodpasture la debutul bolii poate fi ușor confundat cu o pneumonie comunitară, însă lipsa eficacității tratamentului antibacterian și prezența sindromului de hemoragie pulmonară, atenționează necesitatea de a nu omite sindromul Goodpasture din diagnosticul diferențial al hemoragiilor pulmonare.

Bronhoscopia pulmonară efectuată cât mai timpuriu, cu examinarea lavajului bronhopulmonar, este o metodă ideală pentru confirmarea sîngerării pulmonare.

De asemenea, este important de a sublinia necesitatea diagnosticării precoce a sindromului Goodpasture și inițierii tratamentului cu corticosteroizi, ciclofosamidă și/sau plasmofereză, care mărește șansele de supraviețuire cu 75% în decurs de 5 ani [5], chiar dacă aceasta vasculită este rar întâlnită și are prognostic nefavorabil în majoritatea cazurilor.

### Bibliografie

1. Alina Valentina Dobrota, Aneta Șerbescu, Alina Croitoru, Bianca Paraschiv, Alexandru Miron Bogdan, Claudia Toma. *Sindromul de hemoragie alveolară – un*

*efect advers rar în cursul unor terapii frecvente*. Revista societății române de pneumologie, 2017, 66, p. 65-69.

2. Chan P., Leung M. *Sequential occurrence of anti-glomerular basement membrane disease 9 years after anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis*. Oxf Med Case Reports. 2016, 4, p. 91. 93. <https://doi.org/10.1093/omcr/omw026> . PMID: 27123311. PMCID: PMC4845091. [PMC free article] [PubMed].

3. Srivastava G., Rao P., Segal M., Geetha Sh. *Characteristics and outcome of crescentic glomerulonephritis in patients with both antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-glomerular basement membrane antibody*. Clinical Rheumatology. 2013, 2(9), p. 1317–1322. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2268-5>. PMID: 23624587. [PubMed].

4. Parekh N., Epstein E., El-Sayegh S. *Necrotizing RPGN with linear anti IgG deposits in a patient with history of granulomatosis with polyangiitis: a case report*. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2014, 7, p. 441–446. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S61621>. PMID: 25473306. PMCID: PMC4251529. [PMC free article] [PubMed].

5. Antonio Greco, Maria Ida Rizzo, Armando De Virgilio, Andrea Gallo, Massimo Fusconi, Giulio Pagliuca, Salvatore Martellucci, Rosaria Turchetta, Lucia Longo, Marco De Vincentiis. *Goodpasture's syndrome: a clinical update*. 2015, 14, p. 1-6.

6. Alenzi F.Q., Salem M.L., Alenazi F.A., Wyse R.K. *Cellular and molecular aspects of Goodpasture syndrome*. Iran J Kidney Dis. 2012, 6, p. 1–8.

7. Cui Z., Zhao M.H. *Advances in human anti-glomerular basement membrane disease*. Nat Rev Nephrol. 2011, 7, p. 697–705.

8. Shah M.K., Hughins S.Y. *Characteristics and outcomes of patients with Goodpasture's syndrome*. South Med J. 2002, 95, p. 1411–8.

9. Biesenbach P., Kain R., Derfler K., Perkmann T., Soleiman A., Benharkou A. et al. *Longterm outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption*. PLoS One. 2014, 9, p. 103568.

## AFEȚIUNILE HEPATICE INDUSE MEDICAMENTOS

Svetlana POSTORONCA - medic gastroenterolog,  
Loreta EȘANU - medic gastroenterolog, șef de secție gastroenterologie,  
Lilia CONAREVA - medic gastroenterolog,  
Veronica CAZACU - medic internist

IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail”,  
secția gastroenterologie Chișinău, Republica Moldova.

**Rezumat.** În ultimii ani s-a realizat un progres considerabil în cercetarea, dezvoltarea și reglementarea medicamentelor, dar hepatotoxicitatea acestora rămâne a fi o problemă majoră la nivel mondial. Fiecare medicament poate produce consecințe nedorite, chiar și atunci când este utilizat în conformitate cu metodele standard sau recomandate de administrare. Riscul hepatotoxicității medicamentelor crește, dacă pacientul nu ține cont de caracteristicile și modalitățile specifice de administrare a lor, utilizează concomitent mai multe preparate medicamentoase sau practică auto tratamentul necontrolat sau abuziv. Hepatopatia indusă medicamentos prezintă o mare provocare pentru specialiști în procesul de evaluare a pacienților nu doar din cauza gravității sale potențiale, dar și a dificultății stabilirii diagnosticului definitiv, ținând cont de faptul, că la momentul actual nu există criterii sigure clinice, biologice, histologice de determinare a hepatopatiilor induse medicamentos.

**Cuvinte-cheie:** medicamente, hepatotoxicitate, leziunile hepatice.

### Summary. Hepatic diseases drug induced (presentation of clinical case).

Although in recent years major progress has been made in the research, development and regulation of drug, its hepatotoxicity continues to be a major global problem. Each drug can produce undesirable consequences, even when used in accordance with standard or recommended methods of administration. The risk of hepatotoxicity of drugs increases, if the patient does not take into account its characteristics and the specific methods of management, uses simultaneously several medicinal products and practices uncontrolled or abusive self-treatment. Drug-induced hepatitis presents a great challenge for specialists in the patient assessment process not only because of its potential severity, but also because of the difficulty of establishing the definitive diagnosis, given the fact that currently there are no reliable clinical, biological, histological criteria to determine drug-induced hepatitis.

**Key-words:** drugs, hepatotoxicity, liver injury.

### Резюме. Гепатические заболевания индуцированными лекарствами (презентация клинического случая).

Хотя за последние годы был достигнут значительный прогресс в исследовании, разработке и регулировании лекарственных средств, их гепатотоксичность остается одной из проблем глобального значения. Каждый лекарственный препарат может вызвать нежелательные последствия, даже при его использовании в соответствии со стандартными или рекомендованными методами введения. Риск гепатотоксичности лекарств повышается, если пациент не учитывает специфические особенности и способы их введения, использует одновременно несколько лекарственных препаратов, злоупотребляет ими или практикует неконтролируемое самолечение. Лекарственно-индуцированная гепатопатия представляет большую проблему для специалистов в процессе оценки пациентов не только из-за ее потенциальной тяжести, но также из-за сложности установления окончательного диагноза, учитывая тот факт, что на данный момент нет надежных клинических, биологических, гистологических критериев для определения лекарственно-индуцированного поражения печени.

**Ключевые слова:** лекарства, гепатотоксичность, поражения печени.

### Introducere

Leziunile hepatice induse medicamentos reprezintă hepatopatii cu divers tablou clinic/și histopatologic provocate de diverse medicamente, suplimente dietetice sau fitoterapeutice. Prevalența leziunilor hepatice induse medicamentos nu se cunoaște cu exactitate, deoarece acestea sunt diagnosticate cu dificultate și deseori tardiv. Conform statisticii mondiale, etiologia toxicomedicamentoasă în structura maldiilor hepatice constituie de la 0,7 până la 20%[6]. Afectarea ficatului de medicamente variază de la 3,9 - 6 la 100.000 pacienți[6,4]. Se cunosc circa 1000 de

remedii terapeutice cu potențial toxic hepatic. Datele raportate în mai multe zone geografice indică o creștere a leziunilor hepatice induse medicamentos de la dublarea lor până la o creștere de 11 ori în ultimele decenii. Creșterea leziunilor hepatice induse medicamentos (LHIM) pare a fi inevitabilă, ținând cont de utilizarea abuzivă a medicamentelor, procurarea medicamentelor fără rețete și tratamentul autoadministrat, utilizarea unor remedii neaprobate clinic, cum sunt substanțele biologice active, remediile fitoterapeutice, polipragmazia susținută de unii medici, prezența cofactorilor pentru dezvoltarea hepatotoxicității

ții. Ficatul reprezintă locul principal al metabolizării medicamentelor, fiind în mod particular susceptibil la acest tip de agresiuni. Se cunosc 2 mecanisme de bază ale lezării țesutului hepatic sub acțiunea medicamentelor: 1) intrinsec (previzibile, predictibile), dependente de doza medicamentului. 2) idiosincric (imprevizibile, nepredictibile) se dezvoltă la subiecții susceptibili, nu depinde de doza medicamentului. Mecanismele implicate în reacțiile imunoalergice sunt: reacții de hipersensibilitate de tip II, III, IV. LHIM îmbracă orice formă de leziune hepatică descrisă: 1) leziuni citotoxice 2) leziuni colestatice 3) leziuni steatozice-steatoza microveziculară, macroveziculară 5) leziuni fibrozante 6) leziuni tumorale 7) leziuni vasculare.

Diagnosticul LHIM este dificil de stabilit, deoarece în prezent nu există criterii sigure clinice biologice, histologice de determinare a acestora. Criterii sugestive pentru LHMI sunt cronologia apariției bolii, regresivitatea simptomatologiei la întreruperea tratamentului, recidiva după administrarea medicamentului, teren favorizant, asocierea medicamentoasă, excluderea altei etiologii a hepatopatiei [4,5,6].

Conform datelor statistice remedii de largă utilizare în Republica Moldova sunt antidepresanți triciclici și anxiolitice - medicamente curent utilizate în tratamentul sindroamelor depresive. În Franța cel mai răspândit și studiat antidepresant triciclic este amineptina, care răspunde de 80% dintre hepatitele datorate antidepresantelor. [3] Amitriptilina este un alt antidepresant triciclic de largă utilizare în Republica Moldova, susceptibil să determine leziuni hepatice predominant colestatice, dar se poate observa și un grad variabil de necroză. La baza acestor leziuni s-ar afla un mecanism imunoalergic [1,2,3]. Icterul apare la un interval foarte variabil, de la o zi până la 3 luni de la debutul tratamentului. La 1-2 luni după suprimarea tratamentului, icterul se remite. Recidiva hepatitei la reluarea tratamentului este promptă. **Benzodiazepinele** (diazepam) determină rareori afectarea hepatică, însă în unele cazuri provoacă ictere colestatice. [1] Icterul poate să apară de la câteva zile până la câteva luni de la debutul tratamentului.

**Prezentare de caz clinic.** Pacienta C.N. de 51 ani, a fost spitalizată în mod programat pe data 25.01.19 în secția gastroenterologie SCM "Sf.Arh.Mihail" cu diagnosticul la internare „Ciroza biliara primitivă.” La internare prezintă următoarele acuze: prurit cutanat persistent, icter cutanat, meteorism postprandial, majorarea în volum a abdomenului, dispnee la efort fizic minimal, slăbiciune generală, marcată, astenie fizică marcată, pierdere ponderală (10kg/6luni), cefalee, insomnie.

**Istoricul bolii:** Cunoscută cu patologia hepatică de etiologie neelucidată în decursul a 3 ani, fără monitorizare medicală. Din an. 2018 se accentuează sm. de coleastăză, apare pruritul cutanat. A fost exclusă etiologia virală a hepatitei (markerii virali hepatici obligatori negativi). Evaluarea imunologică a eliminat ipoteza unei afecțiuni autoimune (ANA, AMA, ASMA, antiLKM au fost negativi). În aprilie 2018 se stabilește diagnosticul de glomerulonefrită cronică difuză cu sm.nefritic, BRC st IV K/DOQI. Debutul simptomatologiei recente a fost cu 2 săptămâni anterior de când apare icterul cutanat, sm.astenovegetativ pronunțat, pruritul cutanat s-a accentuat. Cu aceste semne s-a adresat la medicul de familie. S-au efectuat testele de laborator: Indice Protrombinei-107%, fibrinogen - 3,6g/l, uree - 20,2 mmol/l, creatinina - 355 mcml/l, bilirubina totală - 180 mcml/l / bilirubina conjugată - 154 mcml/l / bilirubina liberă - 26 mcml/l, glicemia - 4,7 mmol/l, proba timol - 2,1, ALT - 73 u/l, AST - 65 u/l, GPT - 1632 u/l, FA - 713 u/l, Colesterol - 19,36 mmol/l. Hemograma: HB - 90 g/l, er -  $3,2 \times 10^{12}$ , trombocite -  $216 \times 10^9$ , leucocite -  $7,1 \times 10^9$ , Nesegm. - 1%, segm. - 76%, eozinofile - 4%, limfocite - 12%, monocite - 8%, VSH - 50mm/h. Ambulator a administrat *acid ursodeoxicolic 600mg/zi, sol. alerghostop 2ml, sol. diazepam 2ml 2-3 ori/zi, amitriptilina 25mgx3-4ori/zi, somnol* (la insomniile, neregulate nu putea specifica de câte ori/săptămână administra acest remediu), *lactofiltrum, ketosteril 6 tab/zi, irbersartan 150mg/zi, moxonidina 0,4mg/zi, furosemid 40mg de 3 ori/săptămână*. Se spitalizează pentru diagnostic și tratament.

**Statut social și medical:** căsătorită, are 1 copil sănătos. Anamneza erodocolaterală neagravată. Comorbidități: HTA - la moment administrează *irbersartan 150mg/zi, moxonidina 0,4mg/zi*, BPOC - acutizări frecvente. În 2014 - histerectomie (miom uterin). Fumătoare 20 țigarete/zi de 20 ani. Consum de băuturi alcoolice ocazional. Din relatăriile soțului, ulterior confirmate și de către pacientă - în decursul a 3 ani a administrat de sine stătător tinctură de odolean 25ml x 3-4ori/zi (cu scop de scăderea TA), din august 2018 neagă administrarea acesteia. La rînd cu aceasta, suferind de insomnie ultimii 3 ani administrea des remedii hipnotice (somnol) /benzodiazepine (diazepam), alprazolam. Dar timp de 1 an administrează necontrolat, nerespectând dozele și regimul de administrare remedii benzodiazepinele (diazepam), antidepresanți triciclici (amitriptilina) pentru insomnie, cât și pentru cuparea pruritului cutanat.

**Examenul obiectiv** relevă: icterul sclerotegumentar, leziuni de grataj, escoriații, zone de hiper-

pigmentare. Pacienta subponderala (IMC-18). Ganglionii limfatici nu se apreciază ca măriți. Edeme neînsemnate periferice pe gambe. Temperatura corporală -35,5°C. În regiunea fesieră se atestă infiltrate postinjecționale fără semne de inflamație locală (pacienta își administra zilnic, ambulator injecții i/m de diazepam, sol.alergostop). Sistemul respirator auscultativ: se determină murmur vezicular pe întreaga arie pulmonară, unice raluri subcrepitante bazal bilateral. FR 19 R/min. SaO<sub>2</sub>96%. Sistemul cardiovascular: Zgomote cardiace ritmice. FCC- 60 b/min. Zgomotul II la Aortă accentuat. TA-140/90mm/Hg. Sistemul digestiv: Limba umedă cu depuneri albicioase. Abdomenul mărit în volum din contul ascitei. Ficatul-percutor (metoda Curlov) este apreciat cu dimensiunile 12x10x9cm, palpator marginea proemină cu 3-4 cm, semidură, suprafața netedă, sensibilă. Splina nu se palpează. Scaun oformat culoare obișnuită,o data pe zi. Sistemul urinar: micții libere porții mici,diureza – 1000ml /24h

Rezultatele investigațiilor paraclinice relevă următoarele: **Analiza generală a sângelui:** Hb - 70 g/l, er.- 2.48×10<sup>12</sup> /l, leuc.- 6×10<sup>9</sup> /l, tromb.- 246×10<sup>9</sup> /l, Ht- 21 %, nesegm. - 13%, segm. - 66%, limf. - 17%, monocite - 4 %, VSH - 74 mm/h. reticulocite - 17%. **Biochimia sângelui** - uree 24,51 mmol/l, creatinina 409,6 mcml/l, bil.tot. - 420,1 mcml/l, bil.dir. - 244,0 mcml/l, bil.indir. - 176,1 mcml/l, ALAT - 73,8U/L, ASAT - 70,0U/L, FA - 2445,0 U/L, GGTP - 991,9 U/L, K - 5.61 mmol/l, Na - 131,5 mmol/l, IP 111 %→93,6 %, proteina totală - 60,2 g/l, albumina - 32,3 g/l, glucoza - 3,93 mmol/l, amilaza - 65,4 U/L, proba cu timol - 3.9, colesterol - 21,97 mmol/l, trigliceride - 4,47mmol/l, Ca - 2,45 mmol/l, Fe seric - 25,7 mcml/l, LDH - 228,0 U/L, CK-MB - 20 U/L, FR - negativ, PCR - negativ,ASL-O – negativ. **Markerii hepatitelor virale** - AgHBs negativ, AntiHBs negativ, AntiHbcor sum negativ, AntiHCV sum negativ. **Markerii autoimuni:** Anti ANA IgG - negativ, AntiAMA IgG - negativ, AntiLKM IgG negativ, AntiASMA Ig G negativ. **IgG** - 8,82 g/l (N 5,52-16,31g/l), **IgM** - 1,15 g/l (N 0,33-2,93g/l), **IgA** - 1,91 g/l (N 0,65-4,21g/l). **Eritropoietina** - 1,0mIU/ml (N 4,0-27,0Miu/ml) **HIV** – negativ.**Echilibrul acido-bazic** ph - 7,197, CO<sub>2</sub> - 34,53 mmHg, Po<sub>2</sub> - 36,3mmHg, HCO<sub>3</sub> - 13,1mmol/l, BE(B)= - 13,8 mmol/l, BE(ecf) = -15,0 mmol/l, mOsm - 266,5 mmol/kg, Lac - 1,09 mmol/l.

**Analiza generală a urinei:** culoare galbenă, turbure, proteine 1g/l, densitatea 1015, ph 5, glucoza negativ, leuc 7-9 c/v, mucozități +++, săruri urati +++, bacterii +++,bilirubinurie. **Diastaza urinei** 32,3u/l. **Urocultura** - steril.

**Ecografia organelor interne** relevă hepatomegalie, ecogenitate brusc sporită a parenchimului hepatic. Semne HTP nu se determina.În cavitatea abdominală – lichid liber cantitate mică. Litiază biliară. Căile biliare intrahepatice și extrahepatice nu sunt dilatate. Ecoscopic - semne de insuficiență renală.

**VideoEGDS:** Esofagită de reflux gr II (S-M). Insuficiența cardiei. Gastropatie congestivă formă blândă corp gastric. Reflux biliar entero-gastric.

**Fibroscan** la 22.01.19: concluzie: F2 - F3.

**RMN abdomen 30.10.18** relevă hepatomegalie ușoară, ascita, colecistita cronică acalculoasă, chist renal pe stîngă.

Astfel în baza rezultatelor obținute în contextul clinic și anamnetic (administrarea remediilor psihotrope necontrolate, nerespectînd dozele și regimul de administrare, timp îndelungat, asocierea medicamentoasă), prezența sindromului de colestaza, sindromului citolitic, lipsa sindromului hepatopriv, lipsa semnelor certe de HTP, excluderea altor hepatopatii de geneza virală, autoimună a fost stabilit diagnosticul clinic de **Hepatită cronică medicamentos-indusă (posibil benzodiazepine /antidepresante triciclice), varianta colestatică, activitate minimală, cu grad de fibroză F2-F3. Concomitent:** Pancreatită cronică recidivantă acutizare dereglarea funcției exocrine. Colecistită cronică calculoasă. BRGE Esofagita de reflux gr. II(S-M). Glomerulonefrită cronică difuză. Sindrom nefritic. BRC st IV K/DOQI. Anemie cronică renală grII. HTA nefrogenă.

**Tratament administrat:** terapia cu corticosteroizi (prednisolon 40mg/zi p.o), perfuzii de aminoacizi(arginina), pentoxifilina, ademetionina, detoxifiante, corectia echilibrului acido-bazic, adsorbante intestinale, diuretice, acid ursodeoxicolic 15mg/kg/zi, fermenți, IPP, diuretice, plasmofereza, CEDLAD B(III)Rh+.

Pe fonul tratamentului sindromul colestatic și citolitic a evoluat spre descreștere: bilirubina tot.-184,6 mcml/l, bilirubina directă-121,6 mcml/l, bilirubina indirectă-63 mcml/l, FA-1852,0 U/L, GGTP-627,2 U/L, colesterol-19,42 mmol/l, trigliceride-3,68 mmol/l ALAT-42,0 U/L, ASAT-45,8 U/L. Pacienta a fost externată cu ameliorare clinico-paraclinică. Au fost date recomandările necesare pentru continuarea tratamentului adecvat medicamentos ambulator cu monitorizarea indicilor biochimici, hemoleucogramei. Excluderea agentilor psihotrope!

**Particularitatea cazului clinic:**

1. Un rol indispensabil în stabilirea diagnosticului îl are anamneza colectată minuțios, cronologia apa-

riției semnelor bolii, regresivitatea simptomatologiei la întreruperea administrării remediului medicamentos cauzal, teren favorizant (patologia renală prezentă), asocierea medicamentoasă.

2. Remediile psihotrope (benzodiazepine, antidepressante triciclice) determină rareori afectarea hepatică, în unele cazuri provoacă apariția fenomenelor adverse de tip hepatocitolitic sau colestatic fie direct, fie prin interacțiunile farmacocinetice cu alte medicamente administrate concomitent.

3. Monitorizarea testelor biochimice hepatice este necesară pentru a evita instalarea unor reacții hepatice, atunci când există date certe cunoscute de potențialul hepatotoxic al respectivelor medicamente.

#### Bibliografie:

1. Daniel Vasile, Octavian Vasiliu. *Sindroame hepatotoxice asociate medicației psihotrope*. 2011. <https://www.emcb.ro/article.phpstory=2011022216580964>

2. Mircea Grigorescu. *Tratat de hepatologie*. București, Editura Medicală Națională, 2004, p. 508-528.

3. L. Buligescu. *Tratat de hepatogastroenterologie*. București, Editura Medicală AMALTEA, 2004, p. 320-348.

4. К.Л. Райхельсон. Лекарственные поражения печени. Санкт-Петербург, 2017.

5. Adela Țurcanu. *Hepatopatii non-virale*. Chișinău, 2016, p. 128-138.

6. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н. и др. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение. Лечащий врач. 2011, 2, с. 16 – 20.

7. Teschke R. *Drug-induced liver diseases*. Gastroenterology. 2002, p. 305-326.

8. EASL. *Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases*. Journal of Hepatology, 2009, 5, p. 237-267.

## PARTICULARITĂȚI ÎN TERAPIA BIOLOGICĂ CU *INFLIXIMAB* LA PACIENȚII CU RECTOCOLITĂ ULCEROHEMORAGICĂ:

Svetlana CHIȘLARU<sup>1</sup> - vicedirector medical, medic gastroenterolog,  
 Ion ȚÎBÎRNĂ<sup>2</sup> - dr. hab. șt. med., prof. univ., Rodica BUGAI<sup>2</sup> - dr. șt. med., conf. univ.,  
 Doina MUNTEANU<sup>2</sup> - medic rezident, Elena PLATON<sup>2</sup> - medic rezident,  
 Elena JOSAN<sup>2</sup> - medic rezident

<sup>1</sup>IMSP SCM "Sf. Arhanghel Mihail",

<sup>2</sup>USMF "Nicolae Testemițanu", Departamentul Medicina Internă,  
 Disciplina de medicină internă - semiologie

**Rezumat.** Rectocolita ulcerohemoragică (RCUH) este o afecțiune digestivă cronică, caracterizată de inflamarea pereților colonului, cu afectarea inițială a rectului și implicarea în mod continuu a întregului intestin gros, cu multiple complicații. RCUH va rămâne mereu actuală, prin creșterea constantă a incidenței, dar și prin progresele diagnostice și terapeutice. În ultima vreme, se tinde a introduce terapia biologică cât mai precoce în schema de tratament a RCUH. Pacienta K.O., 33 ani, este primar diagnosticată cu RCUH, cu debut acut, evoluție gravă, la sfârșitul anului 2015. Peste 6 luni de la debutul bolii, luând în considerație remisia clinică, dar nu și endoscopică, se inițiază terapia biologică cu Influximab 300 mg în perfuzie, timp de 18 luni, fără efecte adverse. După încheierea terapiei biologice, se determină remisia procesului inflamator, cu depistare primară a polipozei intestinale. Rămâne actuală problema, dacă tratamentul biologic este un factor de risc în declanșarea polipozei intestinale sau continuă a fi o consecință a RCUH. Este necesară elaborarea unui management minuțios a pacienților cu RCUH ce administrează tratament biologic, în vederea monitorizării riscului apariției polipozei intestinale, care este o stare precanceroasă.

**Cuvinte-cheie.** Rectocolită ulcerohemoragică, Influximab, polipoza intestinală

**Summary.** Particularities in *Influximab* biological therapy in patients with ulcerative colitis: presentation of clinical case

Ultero-hemorrhagic rectocolitis (UHRC) is an inflammatory bowel disease characterized by inflammation of the walls of the colon, which begins at the rectum and continuously involves the large intestine and has multiple complications. The UHRC will always remain current, by constantly incidence increasing, but also through diagnostic and therapeutic advances. Lately, it has tended to introduce biological therapy as early as possible into the UHRC treatment. Patient K.O., 33 years old, primary diagnosed with ulcerative colitis, acute onset with serious progression at the end of 2015. After 6 months of the onset of the disease, due to clinical remission, but without endoscopic remission, the therapy with Influximab 300 mg infusion was initiated. It has continued for 18 months without side effects. At the end of the biological



therapy, the remission of the inflammatory process with primary detection of intestinal polyposis was determined. The current question remains whether biological treatment is a risk factor in triggering intestinal polyposis or continues to be a consequence of the UHRC. It is necessary to develop a thorough management of patients with UHRC, who administer biological treatment for the risk of precancerous condition.

**Key words.** Ulcerohemorrhagic rectocolitis, Infliximab, intestinal polyposis

**Резюме. Особенности биологической терапии Инфликсимабом у больных с неспецифическим язвенным колитом: презентация клинического случая**

Неспецифический язвенный колит (НЯК) является хроническим заболеванием воспалительной природы, с характерными изменениями стенок толстой кишки, которое начинается в прямой кишке и непрерывно охватывает весь кишечник и приводит к многочисленным осложнениям. НЯК остается актуальным в связи с увеличением заболеваемости, а также благодаря диагностическим и терапевтическим достижениям. В последнее время имеется тенденция внедрять биологическую терапию как можно раньше в лечение НЯК. Больная К.О., 33 года, диагностирована НЯК, с острым тяжелым течением. Через 6 месяцев после начала заболевания отмечается клиническая, но не эндоскопическая ремиссия, назначена биологическая терапия инфликсимабом 300 мг, которая продолжалась в течение 18 месяцев, без побочных эффектов. После завершения биологической терапии, наступила ремиссия воспалительного процесса, с первичным выявлением полипоза кишечника. В настоящее время остается открытым вопрос, является ли биологическое лечение фактором риска, вызывающим полипы кишечника, или продолжает оставаться следствием НЯК. Необходимо тщательное наблюдение пациентов с НЯК, которым назначают биологическое лечение в связи с риском развития полипоза кишечника, предракового состояния.

**Ключевые слова.** Неспецифический язвенный колит, Инфликсимаб, полипоз кишечника

**Introducere.**

Rectocolita ulcerohemoragică (RCUH) este o afecțiune cronică inflamatorie a colonului, care începe la nivelul rectului și implică în mod continuu întregul intestin gros sau doar o parte și se soldează, cu multiple complicații. RCUH are 2 vârfuluri de incidență, unul la adolescenți și adulți tineri și altul la bărbații și femeile de vârsta mijlocie.

Este cunoscut, că bolile inflamatorii intestinale, RCUH și boala Crohn, se dezvoltă ca rezultat al interacțiunilor complexe dintre factorii genetici, de mediu și ai sistemului imunitar, care conduc la manifestări heterogene și la numeroase fenotipuri unice [2]. Alterarea răspunsului imunitar, declanșat de antigenele luminală, prin activarea celulelor T helper și macrofagelor, care acționează prin secreția de citokine proinflamatorii IL-6, IL-1, TNF, PG, radicali liberi de oxigen, leukotriene determină o reacție inflamatorie și injurie tisulară, acumularea de lichid intraluminal, prin acțiune directă pe celulele epiteliale.

De regulă, RCUH se manifestă prin dureri abdominale, crampe sau balonare, principala manifestare fiind diareea, asociată cu rectoragii.

RCUH va rămâne mereu actuală, prin creșterea constantă a incidenței, dar și prin progresele diagnostice și terapeutice. Clinicienii își propun inducerea și menținerea remisiunii clinice în RCUH pe o durată cât mai lungă. A fost introdus un termen nou “deep remission”, care presupune, pe lângă remisiunea clinică și biologică și “vindecarea mucoasei” [3], care se poate obține cu ajutorul agenților biologici, ce modifică evoluția și istoria naturală a bolilor inflamatorii intestinale.

Schema terapeutică clasică în RCUH include derivații acidului 5-aminosalicilic în formele ușoare și moderate de boală, iar în formele severe- asociere de corticosteroizi parenteral și imunomodulatoare (azatioprină, metotrexat). Pe ultima treaptă a schemei de tratament sunt situați agenții biologici (infliximab, certolizumab, etc.) și terapia chirurgicală. În ultima perioadă această schemă terapeutică s-a inversat, devenit “top down”, prin introducerea precoce a terapiei cu agenți biologici [4].

Conform unor studii complexe s-a demonstrat, că agenții anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab etc) acționează țintit pe mediatorii inflamației intestinale și sunt eficienți în inducerea și menținerea remisiunii, asigurând vindecarea mucoasei, în închiderea fistulelor, în manifestările extraintestinale (artrite, pyoderma gangrenosum, eritem nodos), în reducerea necesarului de corticosteroizi, a intervențiilor chirurgicale și spitalizărilor [4].

Este cunoscut, că terapia biologică nu este lipsită de numeroase efecte secundare, printre care infecțiile severe și limfomul hepatosplenic cu celule T, care pot pune în pericol viața pacientului [5]. Agenții biologici sunt contraindicați în caz de infecții acute sau latente, stenoze fibroase, istoric de neoplazie sau boli limfoproliferative, insuficiență cardiacă severă, boli demielinizante [4, 5]. Evoluția RCUH este influențată negativ de anumiți factori de risc: vârsta tânără la debut, boala extensivă, localizările „cu risc crescut” (gastroduodenală, rectală), localizarea ano-perianală, fistulele și stenozele, necesitatea inițială de corticoterapie și manifestări extraintestinale (artrita, uveita, pyoderma gangrenosum) [6, 7]. Pronosticul bolii este

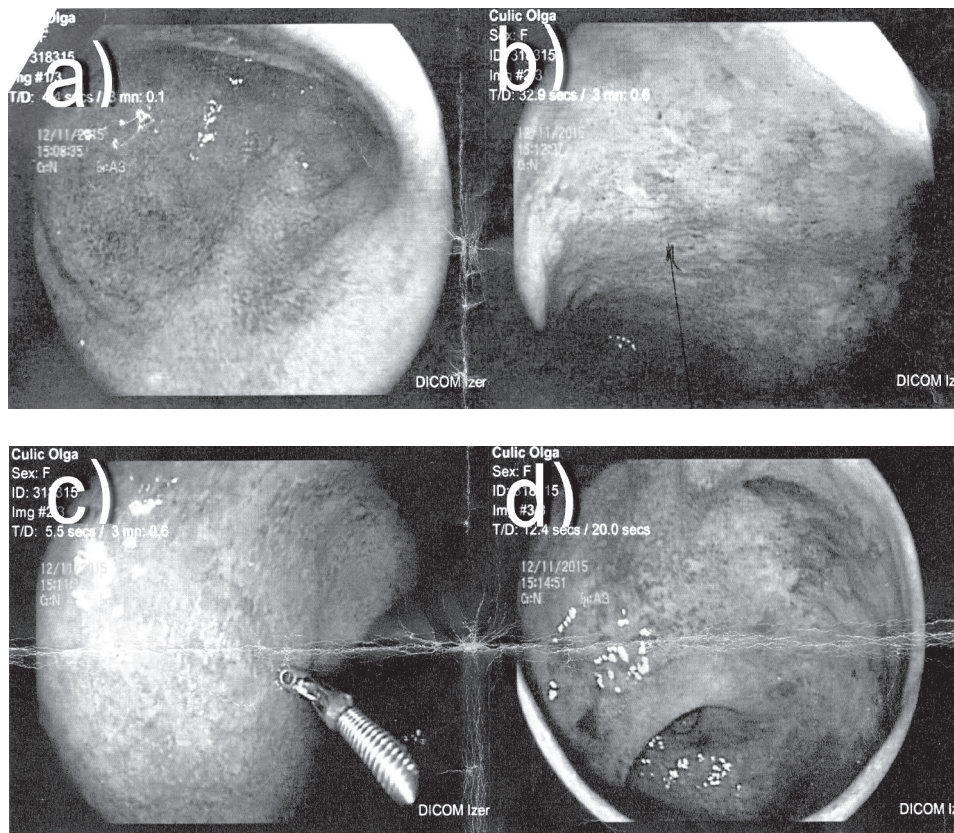


Fig. 1. Datele FCS până la inițierea tratamentului

a) unghi ascuțit fixat al intestinului (la 55 cm de la anus); b) RCUH; c) prelevarea biopsiei din mucoasă infectată al intestinului gros; d) ampula rectului.

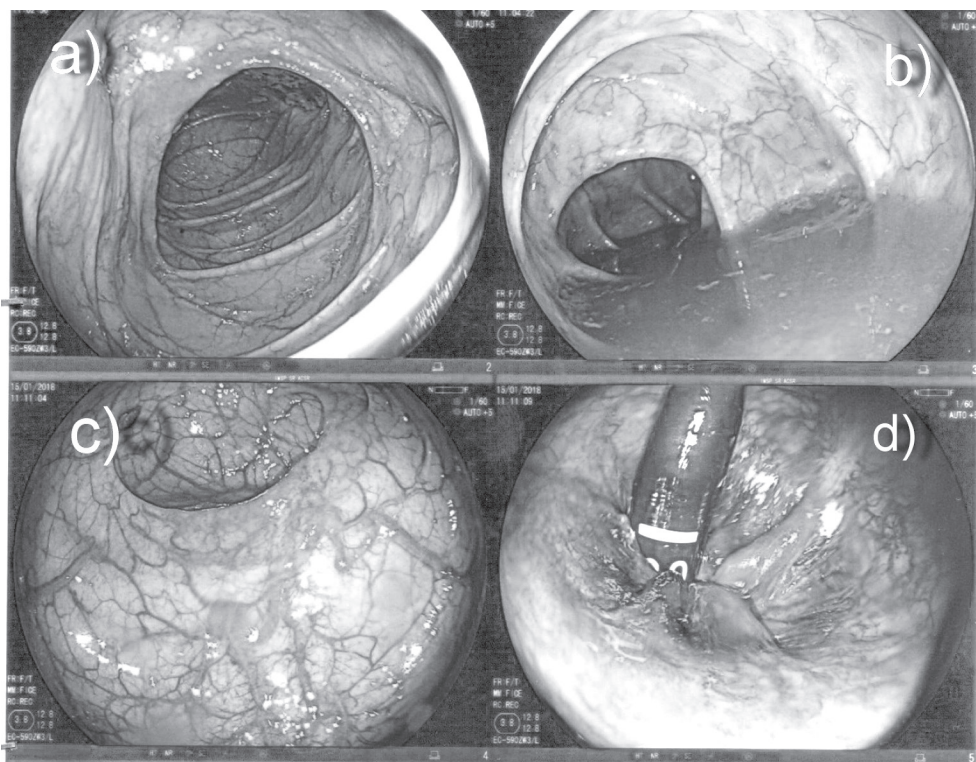


Fig.2. Datele FCS după 18 luni de tratament

a) reg. colon transvers (mucoasa roz pală, rețea vasculară clar vizibilă, luciul păstrat) b) reg. colon descendent (mucoasa roz pală, rețea vasculară vizibilă, luciul păstrat) c) colon sigmoid (rețea vasculară pronunțată, mucoasă edemătiată) d) retroflexia inelului anal, vasele hemoroidale dilatate, mucoasa hiperemiată și edemătiată.

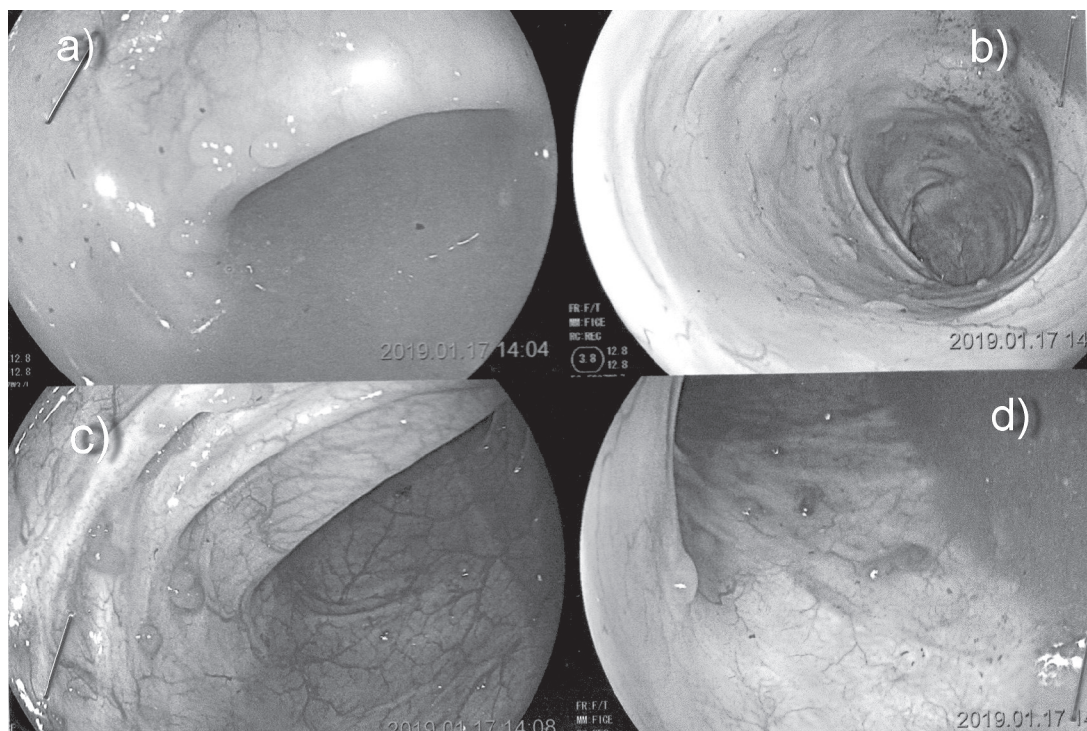


Fig. 3. Datele FCS, ianuarie 2019

a) reg. colon transvers; b) reg. colon descendent; c), d) reg. sigmoidă (desen vascular clar, lumen obișnuit; mucoasa edemată; se determină multiple leziuni protruzive cu baza lată (polipi sesili) cu dimensiuni 0,5-0,6 cm)

rezervat; există o strânsă legătură între activitatea clinic-endoscopică a bolii și prognostic, prezența ulcerărilor severe și extinse în RCUH se asociază cu un risc de colectomie de peste 50% după 8 ani de evoluție [8]. Terapia biologică s-a dovedit a fi eficientă la pacienții cu leziuni morfo-endoscopice severe (studiul SONIC a decelat remisiune la săptămâna 26 de tratament cu *Infliximab* la 50,5% din pacienții cu leziuni endoscopice inițiale vs 33,3% la cei fără leziuni endoscopice) [9].

**Prezentare de caz clinic.** Pacienta K.O., 33 ani, a fost diagnosticată la sfârșitul anului 2015 cu RCUH cu afectarea subtotală, debut acut, evoluție severă. Pacienta este internată în secția gastroenterologie, IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” în noiembrie 2015, cu sindrom algic persistent în regiunea hipocondrului și flancului stâng, sindrom astenic marcat, sindrom febril (38,0°C), 6-8 scaune diareice cu conținut sangvinolent-mucos, apoi rectoragii 6-8 ori/24 h, inapetență, scădere ponderală 2-3 kg/1 lună. Din datele de laborator se atestă sindrom hipoproteic (proteina totală - 44,9 g/l), hipoalbuminemie (28,3→33,2 g/l), sindrom anemic (Hb-103→76→88 g/l), Fe seric- 2,4 mmol/l, PCR (+++++) pozitiv, test cantitativ - 89,05 mg/L (Norma <5); testarea la HIV - negativ; markerii hepatitelor virale - negativi; examenul microbiologic - bifidobacterii - 0 (Norma >10<sup>7</sup>). Fibrocolonoscopia (FCS) (fig.1), depistează modificări ale mucoasei

pe tot parcursul intestinului examinat (55 cm de la anus) – hiperemie difuză, edematiere, desen vascular absent, cu multiple eroziuni D – 0,2-0,3 cm, acoperite cu fibrină, situate circular pe pereții lumenului; la atingere - sângerează, fără formațiuni tumorale la nivelul colonului examinat; se stabilește diagnosticul de RCUH în acutizare (stadiul III, Marjotka); la biopsie – fragmente de mucoasă intestinală cu focare de infiltrație limfocelulară și ulceratii.

Conform protocolului național, se inițiază tratamentul cu aminosalicilați în doze mari. Agravarea stării generale (intensificarea rectoragiilor, progresarea sindromului anemic și dezechilibrului hidrosalin) și lipsa răspunsului la tratament a solicitat suplimentarea terapiei cu steroizi, în doze maxime terapeutice (prednisolon per os, 120 mg/24 h), timp de 3 zile, cu reducerea treptată a dozei, în asociere cu doze adecvate de aminosalicilați, antibioticoterapie, aminoacizi, hemostatice, probiotice, corecție hidrosalină, transfuzii de plasmă proaspăt congelată și albumină. La externare s-a atestat dinamică clinică pozitivă, cu recomandare de continuare a tratamentului de menținere: tab. Mesalazine 2,0 gr/zi + supp. Mesalazine 4,0 gr/ pe noapte, cu micșorarea treptată a dozei, completată de medicație de restabilire a microflorei.

La adresarea ulterioară, în aprilie 2016, se efectuează FCS, care constată colită ulceroasă subtotală, cu semne acute de inflamație, activitate moderată a procesului inflamator. Luând în considerare lipsa re-

misiei endoscopice, pacienta se respitalizează pentru a iniția terapia biologică – *Infliximab* conform schemei: 5mg/kg corp în prima, a 2-a și a 6-a săptămână, apoi la fiecare 8 săptămâni; anularea corticoterapiei și aminosalicilatilor. Terapia biologică se continuă timp de 18 luni, până în noiembrie 2017 (lipsa resurselor financiare). De la inițierea terapiei cu *Infliximab* – recurențe nu au fost. În această perioadă au fost prezente durerile articulare migratoare, de scurtă durată, care nu au necesitat tratament suplimentar. În dinamică, la FCS (fig. 2) din ianuarie 2018 – lumen obișnuit, peristaltism prezent, pereții elastici, mucoasa edematiată; la distanța de 50-80 cm se determină mulți polipi sesili 0,5×0,5 cm. S-a efectuat polipectomie endoscopică. Concluzia endoscopică: RCUH stadiu 0, remisie completă; polipoza colonului; recoltare polip la examenul histologic.

În perioada monitorizării, 2018-2019, se apreciază remisiune atât clinică cât și endoscopică. FCS ianuarie 2019 (fig.3) - polipoza colonului, dolicocolon fără progresarea în dinamică a polipozei intestinale. Testele de laborator, pe parcursul întregii perioade de tratament biologic și de supraveghere, până în ianuarie 2019, se mențin în limitele normei.

**Discuții.** Este tratamentul biologic un factor de risc în declanșarea, dezvoltarea polipozei intestinale sau este o consecință a colitei ulcerose? Studiile efectuate până în prezent nu indică suficiente date referitor la riscul de apariție a polipilor intestinali în cazul tratamentului cu *Infliximab*. Pacienta prezentată a dezvoltat polipoză intestinală după 18 luni de la administrarea preparatului biologic *Infliximab*. Posibil, polipii evidențiați în contextul unei colite cronice, pot fi pseudopolipi postinflamatori, polipi benigni sau mai rar, un carcinom.

A fost demonstrat, ca inflamația cronică, apărută pe fondul colitei ulcerative determină acumularea celulelor supresoare mieloide la nivelul colonului. Un număr mare de celule mieloide produce un nivel ridicat de interleukine IL-10, adică un tip de citokine responsabile de suprimarea inflamației; dacă se regăsesc în număr mare, aceste citokine modifică flora colonului, favorizând activarea a două gene: DNMT1 și DNMT3b, care pot altera ADN-ul și pot declanșa cancerul.

Unele studii au demonstrat corelația directă între riscul de malignizare și lungimea porțiunii de colon afectată (la afectarea a 5-10% din colon riscul de cancer colorectal este similar cu al celor care nu suferă de RCUH). Riscul de cancer de colon al unui pacient cu

colită este de 1% pe an după 8-10 ani de boală, 8% - după 20 de ani de boală și 18% după >30 ani.

O conduită terapeutică eficientă în RCUH cu tratament biologic necesită o monitorizare complexă de durată, în vederea depistării precoce a polipozelor intestinale și supravegherii în dinamică, cu efectuarea tratamentului oportun, la necesitate.

### Concluzii.

1. RCUH este o patologie severă prin complicații și incidență în creștere, iar terapia biologică asigură eficacitate evidentă clinică și endoscopică.

2. Tratamentul cu *Infliximab* este, posibil, un factor de risc în apariția polipozei intestinale.

3. Este necesară monitorizarea endoscopică în dinamică a pacienților cu RCUH tratați cu *Infliximab*, în vederea depistării precoce a polipozelor intestinale, cu efectuarea tratamentului oportun, la necesitate.

### Bibliografie:

1. Rubin D. T. *Combining approaches in the management of inflammatory bowel disease*. AGA Postgraduate Course. 2011, p. 1-13.

2. Rutgeerts P. et al. *Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease*. Gastroenterology. 2004, 126(2), p. 402-413.

3. Peyrin-Biroulet L. et al. *Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: metaanalysis of placebocontrolled trials*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008, 6(6), p. 644-653.

4. Dignass A. et al. *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management*. J Crohn Colitis. 2010, 4(1), p. 28-62.

5. D'Haens G.R. et al. *The London position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response?* Am J Gastroenterol. 2011, 106(2), p. 199-212.

6. Beaugerie L. et al. *Predictors of Crohn's disease*. Gastroenterology. 2006, 130(3), p. 650-656.

7. Loly C., Belaiche J. *Predictors of severe Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol. 2008, 43(8), p. 948-954.

8. Allez M., Lemann M., Bonnet J. *Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy*. Am J Gastroenterol. 2002, 97(4), p. 947-953.

9. Colombel J. F. et al. *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease*. N Engl J Med. 2010, 362(15), p. 1383-139.

## DIFICULTĂȚI DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ÎNTRE MIELOZA FUNICULARĂ CU EVOLUȚIE ATIPICĂ ȘI MIELITA IDIOPATICĂ

Cornel NOGAI<sup>1</sup> – șef secție Neurologie, medic neurolog,

Stela LUNGU<sup>1</sup> – șef secție Terapie, medic internist,

Tatiana BATIN<sup>2</sup> – medic-rezident internist

<sup>1</sup>IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”

<sup>2</sup>USMF “Nicolae Testemițanu”, Departamentul medicină Internă, Disciplina medicină internă – semiologie

### Rezumat.

**Introducere.** Mieloza funiculară presupune degenerare medulară de tip demielinizant, fiind asociată în majoritatea cazurilor cu anemie pernicioasă, aclorhidrie gastrică și manifestările neurologice (parestezii). Mielita reprezintă o afecțiune neurologică polietiologică caracterizată prin inflamație localizată strict la nivelul măduvei spinării manifestându-se prin slăbiciuni sau paralizie musculară rapid progresive dependente de zona afectată. **Prezentare de caz.** Pacient, bărbat de 56 ani, este internat în secția Terapie cu diagnosticul de pneumonie comunitară, acuzând febră 39°C, frisoane, tuse uscată, cefalee, tremor cu senzație de hiperestezie toracală, astenie generală. Atât pe parcursul aflării sale în staționar, cât și ambulator pacientul a fost amplu investigat, consultat de medicul reumatolog, hematolog, neurolog suspectându-se o afectare medulară cervicală de genезă carențială și recomandată inițierea tratamentului de substituție cu Vit B<sub>12</sub>. În dinamică s-a constatat avansarea simptomatologiei neurologice, ceea ce a sugerat suspectarea asocierii unui proces demielinizant, însă benzile oligoclonale în lichidul cefalorahidian s-au dovedit a fi negative. A fost decis tratament cu plasmafereză și pulsterapie hormonală. S-a atestat o ușoară dinamică pozitivă neurologică: ameliorarea motilității și diminuarea paresteziilor. **Concluzii.** Mieloza funiculară poate să apară și să evolueze fără manifestări anemice, dar obligatoriu se determină dereglări sfincteriene, în special, incontinență urinară.

**Cuvinte-cheie:** mieloza funiculară, evoluție atipică, mielita idiopatică.

### Summary. The difficulties of differential diagnostic between funicular myelosis with atypical development and idiopathic myelitis.

**Introduction.** The funicular myelosis involves demyelinating bone marrow degeneration, being associated in most cases with pernicious anemia, gastric hypochondria and neurological manifestations (paresthesia). Myelitis is a neurological polyetiologic disease characterized by inflammation localized strictly in spinal cord, manifested through weakness or rapid progressive muscular paralysis, depending on the affected area. **Case presentation.** The 56-year-old patient is hospitalized in the therapy department with 39 °C fever, chills, dry cough, headache, tremor with a feeling of thoracic hyperesthesia, general asthenia, with the diagnosis of community-acquired pneumonia. Both, during his stay in hospital and ambulatory, the patient has been widely investigated, examined by a rheumatologist, hematologist, neurologist being suspected of cervical spinal cord injury of defective genesis. The initiation of Vit B<sub>12</sub> was recommended as a substitution treatment. In dynamic, the advance of neurological symptoms was observed, suggesting the association of a demyelinating process, but the oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid were found to be negative. Plasmapheresis and hormone pulse therapy have been decided. A light positive neurological dynamics was attested: improved motility and diminished paraesthesia. **Conclusions.** Funicular myelosis can occur and evolve without anemic manifestations, whereas sphincter disorders, in particular urinary incontinence, are necessary symptoms of this disease.

**Key-words:** funicular myelosis, atypical development, idiopathic myelitis.

### Резюме. Трудности дифференциальной диагностики между фуникулярным миелозом с атипичной эволюцией и идиопатическим миелитом.

**Введение.** Фуникулярный миелоз включает в себя дегенерацию костного мозга типа демиелинизации, и в большинстве случаев связан с пернициозной анемией, ахлоргидрией желудка и неврологическими проявлениями (парестезии). Миелит является неврологическим расстройством, характеризующийся полиэтиологическим воспалением строго локализованным в спинном мозге, отличающийся быстро прогрессирующей мышечной слабостью или параличом в зависимости от пораженной области. **Клинический случай.** Пациент, мужчина 56 лет, был госпитализирован в терапевтическое отделение с диагнозом внебольничной пневмонии, жалующийся на повышенную температуру 39°C, озноб, сухой кашель, головную боль, тремор с ощущением грудной гиперестезии, астению. Во время его пребывания в больнице и амбулаторно пациент был широко исследован, проконсультирован неврологом, ревматологом, гематологом без выявления точного диагноза. После МРТ-обследования спинного мозга (повреждение шейного отдела) и низкого титра в крови витамина B<sub>12</sub> было рекомендовано начать лечение витамином B<sub>12</sub>. В динамике обнаружилась прогрессия неврологических симптомов, что привело к подозрению на ассоциацию процесса аутоиммунной демиелинизации, однако, олигоклональные полосы в спинномозговой жидкости оказались в норме. Пациент прошел гормональную пульс-терапию и плазмаферез. Была замечена не-

большая положительная неврологическая тенденция - улучшение моторики и уменьшение парестезии. *Выводы.* Фуникулярный миелоз может происходить и развиваться без симптомов анемии, но всегда определяет расстройство сфинктера, в частности, недержание мочи.

**Ключевые слова:** фуникулярный миелоз, атипичная эволюция, идиопатический миелит.

### Introducere.

Mieloza funiculară (lat. „funiculus”- tract, cordon, „myelos”- măduvă osoasă) sau sindromul neuroanemic presupune degenerare medulară de tip demielinizant, fiind asociată în majoritatea cazurilor cu anemie pernicioasă și aclorhidrie gastrică. Manifestările neurologice fundamentale includ parestezii, alterarea sensibilității profunde și dereglări motorii [1]. Din datele literaturii 40% dintre pacienți prezintă anticorpi pozitivi la factorul intrinsec și 80% prezintă anticorpi împotriva celulelor parietale gastrice. Diagnosticul mielozii funiculare prezintă dificultăți atunci când evoluează similar cu scleroza multiplă, afectare infecțioasă-infamatorie, tumoare la nivelul măduvei spinării (MS) [3].

Mielita reprezintă o afecțiune neurologică caracterizată prin inflamație localizată strict la nivelul MS. În funcție de cauza bolii, astfel de afecțiuni clinice manifestă o viteză diferită în progresia simptomelor în câteva ore sau zile. În majoritatea cazurilor mielita se manifestă prin slăbiciuni sau paralizie musculară rapid progresive în membre, torace cu diferite grade de severitate, parestezii (senzații de furnicături, arsură, înțepătură sau amorțeală a pielii [2].

Teoria atacului autoimun susține că o persoană cu tulburări neuroimunologice are predispoziție genetică față de tulburarea autoimună, iar factorii de mediu ar declanșa boala. Genetica specifică în mielită nu este complet înțeleasă. Se crede că răspunsul sistemului imunitar ar putea fi la infecția virală, bacteriană, fungică sau parazitară [4].

În 2016 a fost identificată în clinica Mayo o formă autoimună de mielită datorită prezenței a autoanticorpilor anti – GFAP (glial fibrillary acidic protein) ce pot dezvolta îndeosebi o meningoencefalomielită specială numită GFAP Astrocitopatie autoimună, care sa dovedit mai târziu a fi capabilă să apară ca o mielită [5].

**Prezentare de caz.** Pacient, bărbat de 56 ani, în octombrie 2018 a acuzat medicilor tremor și hiperestezie toracală de etiologie neprecizată. Pe tratament cu antidepresante și pregabalină starea fără ameliorare. Peste o lună, în noiembrie 2019, s-a internat în secția Terapie cu diagnosticul de pneumonie comunitară în lobul pulmon stâng, acuzând febră 39°C, frisoane, tuse uscată, cefalee, astenie generală. Pe parcursul tratamentului în secție, senzația de hiperestezie la pacient a progresat și în membrele inferioare, cu ușoară diminuare a forței musculare. Ulterior în câteva zile se

determinată și dereglări sfincteriene tip micțiunii frecvente, uneori incontinență, dereglări sexuale, ușoare dereglări de comportament cu euforie și excitație psihomotorie în alternanță cu stări de depresie ușoară.

În rezultatul investigațiilor efectuate în secția Terapie la pacient s-a determinat o leucocitoză  $20,0 \times 10^9/\text{ul}$ , care pe parcursul antibioticoterapiei s-a redus până la  $11,0 \times 10^9/\text{ul}$ , fără deviere spre stânga și fără deviere de VSH. În analiza biochimică de sânge: ureea – 11,65 mmol/l, creatinina – 120,2 mkmol/l, LDH – 425 u/l, CK-MB – 62 u/l, colesterol – 6,19 mmol/l, FR pozitiv(++). Hemocultura, urocultura-sterilă. AntiIgG Chlamydia trachomatis – negativ. AntiIgA, AntiIgM și AntiIgG pentru mycoplasma pneumoniae – negativi. Markerii HIV – negativi. Duplex sonografia vaselor cervico-cerebrale: modificări incipiente de ateroscleroză, nestenozante. EcoCG: date pentru afectare valvulară sugestive pentru Endocardită infecțioasă nu s-au depistat. Spirometria – norma. USG abdominal: formațiune de volum în rinichiul stâng – 2,74cm, hepatomegalie, calcinate glanda prostată (PSA-negativ). S-a suspectat prezența unui abces renal care la CT abdominal nu s-a confirmat. USG glandei tiroide – norma. Radiografia toracică – pneumonie în rezorbție S4, S5 pulmon stâng. La CT pulmonar – pneumofibroză minimală în lobul mediu al pulmonului drept și S - 4, 5 a pulmonului stâng. Pericardită moderată. Pentru a exclude un sindrom paraneoplazic și de malabsorbție a fost investigat tractul digestiv – fibrogastroduodenoscopia și fibrocolonoscopia, fără modificări patologice.

Pacientul a fost consultat de medicul hematolog – date pentru patologie hematologică – absente. Pentru a exclude patologia de sistem: dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic, polimiozita, sclerodermia sistemică, fibroza pulmonară, miopatia inflamatorie medicul reumatolog a recomandat efectuarea markerilor imunologici pentru maladiile enumerate anterior. Rezultatul s-a dovedit a fi negativ.

Luând în considerare persistența simptomelor neurologice s-a decis o investigație mai detaliată pentru precizarea diagnosticului. Efectuarea RMN cerebral nu a depistat patologie. În rezultatul RMN-ului coloanei vertebrale, s-a depistat afectarea regiunii cervicale – o posibilă mielopatie carențială de Vit B<sub>12</sub> sau Vit E în diferențiere cu un proces demielinizant. S-a determinat Vit B<sub>12</sub> în ser – 303pg/ml (Norma: 193-982pg/m), acidul folic 16,2 – nmol/l (Norma: 6,00-39,00 nmol/l) homocysteina – 14,3umol/l

(Norma: 2,00-12,00umol/l), hemoglobina glicozilată – 5,7% (Norma: 4 - 6%). Paralel s-au efectuat anticorpii antifactor intrinsec – rezultat negativ. Cu toate că lipseau date pentru anemia B<sub>12</sub> deficitară în analiza hematologică și lipsa modificărilor patognomonice în tractul gastro-intestinal ne sugerau contradictoriu, datele de afectare medulară cervicală carențială și diminuarea ușoară a titrului de Vit B<sub>12</sub> ne-au îndreptat efortul preferențial spre mieloză funiculară. A fost inițiat tratamentul de substituție cu Vit B<sub>12</sub>. După o lună de tratament s-au atins concentrația de Vit B<sub>12</sub> în ser >1000 pg/ml, dar s-a constatat avansarea la pacient a simptomatologiei neurologice: s-a instalat spasticitate în membre, pînă la clonus plantar, preponderent pe stînga, persistența dereglărilor sexuale și sfincteriene (incontinență de urină). Pacientul a fost internat în clinica neurologică cu diagnosticul de mielopatie ideopatică unde s-a luat decizia inițierii tratamentului prin puls-terapie cu metilprednizolon, ulterior și plasmafereză. Paralel s-a decis examinarea lichidului cefalo-rahidian și a benzilor oligoclonale – fără particularități. Pe parcurs, pacientul cu ușoară dinamică pozitivă neurologică: diminuarea paresteziilor și a dereglărilor sfincteriene cu continuarea tratamentului ambulator.

**Discuții.** Cazul dat a prezentat interes printr-un abord multidisciplinar: pacient tratat în secția de terapie a fost consultat în repetate rânduri de specialiștii neurologi, reumatologi și hematologi, care luând în considerare particularitățile evoluției maladiei, rezultatele investigațiilor paraclinice și efectul modest la tratament nu au ajuns la o concluzie univocă în privința etiologiei dereglărilor medulare.

Mieloză funiculară decurge clinic în 3 etape. În prima etapă, cea prodromală, cel mai important simptom sunt paresteziile. A doua etapă se caracterizează prin progresarea procesului pînă la instalarea parezeilor (paraplegie flască-spastică). A treia etapă o reprezintă perioada complicațiilor tardive și dereglărilor psihotice pînă la delir. Urmând un tratament adecvat pot apărea remisii de scurtă durată. Fără tratament medical boala se agravează rapid. Pronosticul acestor pacienți este nefavorabil odată cu progresarea și agravarea dereglărilor psihotice.

Mielita este o afecțiune poli etiologică. Infecțiile virale, bacteriene, fungice sau parazitare, virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul T-limfotropic uman tip I și II (HTLV-I / II), sifilisul, boala Lyme și tuberculoza pot provoca mielita. Calea non-infecțioasă sau inflamatorie de apariție a mielitei presupune declanșarea răspunsului autoimun la nivelul măduvei spinării postvaccinal, paraneoplazic, demielinizant cît și autoimun, ca în cazul sindromului Sjögren, sarcoidozei etc. Pacienții prezintă adesea dureri la nivelul spatelui, extremităților sau abdomenului, disfuncții ale intestinului sau vezicii urinare, cum ar fi incontinența urinară, dificultate sau incapacitate de golire a vezicii urinare, evacuarea incompletă a intestinului sau constipația. Alții raportează, de asemenea, febră, probleme respiratorii și vărsături necontrolate.

### Concluzii.

1. Degenerarea subacută combinată a măduvei spinării sau mieloză funiculară poate să apară și să evolueze fără manifestări anemice sau gastrointestinale specifice, dar obligator se determină dereglări ale sensibilității, motilității și sfincteriene, în special, incontinență urinară.

2. În ultimul timp se determină o evoluție a mielozei funiculare similară maladiilor demielinizante și autoimune.

3. La 15-30% dintre persoanele cu mielită subacută sau cronică, o cauză clară nu este posibil elucidată.

### Bibliografie:

1. Jorge Eduardo Berrios Aguila, Perez Maria etc. *Abordul clinic și tratamentul mielozei funiculare*. Mediacentro Electronica, Revista științifică Villa Clara, 2017, 21, p. 1-3.
2. Cornelia Mihai, Burk Jubelt. *Mielitele infecțioase*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2012, 12(6), p. 633-641.
3. D. Gherman. *Patologia vasculară medulară*. Manual Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, 2003, p. 267-271.
4. James W. Rowland, Gregory W., J. Hawryluk, Brian Kwon, Michael G. Fehlings. *Neurosurgical Focus*. 2008, 25(5), p. 2-3.
5. M. J. Wendebourg, S. Nagy, T. Derfuss, K. Parmar ș.a, *Journal of Neurology*. 2019, p. 1–12.

## ARTICOLE ORIGINALE

## PREZENTAREA GENERALĂ A INDICAȚIILOR ȘI CONTRAINDICAȚIILOR PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC

Victor PÎRVU<sup>3</sup> – rezident, anul III,

Adrian HOTINEANU - dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef echipă transplant hepatic SCR,

Natalia TARAN<sup>2</sup> – dr. șt. med., cercet. șt.,

Grigore IVANCOV – drd., ș/s chirurgie septică SCR,

Inesa TOACĂ – studentă anul V, facultatea Medicină 1,

Diana BUGA<sup>1</sup> – doctorand, anul II,

Angela PELTEC – dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie,

<sup>2</sup>Laboratorul de Gastroenterologie,

<sup>3</sup>Disciplina chirurgie nr. II,

IP USMF "Nicolae Testemițanu"

**Rezumat.** Transplantul hepatic este singura opțiune definitivă de tratament pentru pacienții cu insuficiență hepatică acută sau cronică ireversibilă. În ultimele patru decenii, transplantul de ficat s-a dezvoltat dintr-o abordare experimentală, cu o mortalitate foarte ridicată, până la o procedură aproape de rutină, cu rate bune de supraviețuire pe termen scurt și lung. În acest articol am avut ca scop scoaterea în evidență a principalelor indicații și contraindicații actualizate privind transplantul hepatic. Este arătat modul în care evaluarea unui candidat și listarea pentru transplant trebuie efectuată într-un cadru multidisciplinar. Incluziunea în lista de așteptare, timpul și alocarea de organe sunt factori cruciali pentru a obține rezultate bune pentru recipient pe de o parte dar și selectarea corespunzătoare a donatorilor în moarte cerebrală pe de altă parte. Transplantul hepatic de la donator în viață este din ce în ce mai solicitat cu creșterea vădită a numărului de pacienți pe listele de așteptare în întreaga lume.

**Cuvinte-cheie:** transplant hepatic, indicații, contraindicații.

### Summary. Overview of the Indications and Contraindications for Liver Transplantation.

Liver transplantation is the only definitive treatment option for patients with acute or chronic irreversible hepatic impairment. In the last four decades, liver transplantation has developed from an experimental approach, with very high mortality, to a near-routine procedure with good short and long-term survival rates. This article had aimed to highlight the main indications and updated contraindications at the current stage of liver transplantation. It shows how a candidate's evaluation and transplantation listing should be done in a multidisciplinary setting. Waiting time and organ allocation are crucial factors for achieving good results for the recipient on the one hand, but also the proper selection of donors in brain death on the other. Liver transplantation from the living donor is increasingly required, with the apparent increase in the number of patients on waiting lists worldwide.

**Key words:** liver transplantation, indication, contraindications

### Резюме. Показания и противопоказания к трансплантации печени.

Трансплантация печени является единственным радикальным вариантом лечения для пациентов с необратимой острой или хронической печеночной недостаточностью. За последние четыре десятилетия трансплантация печени превратилась из экспериментального метода лечения с очень высокой смертностью в почти рутинную процедуру с хорошими показателями краткосрочной и долгосрочной выживаемости. Эта работа освещает основные показания и противопоказания на современном этапе трансплантации печени. Обследование реципиента и определение показаний к пересадке печени является задачей междисциплинарной команды. Самым важным аспектом является своевременное и правильное распределение донорских органов в зависимости от особенностей донора и реципиента. На сегодняшний день растёт потребность в трансплантации органов от живого донора реципиенту, так как увеличивается и количество пациентов в листе ожидания.

**Ключевые слова :** пересадка печени, показания, противопоказания.

### Introducere.

În pofida faptului ca managementul medical a complicațiilor cirozei hepatice a obținut progrese semnificative, numai transplantul hepatic (TH) rămâne tratamentul definitiv pentru pacienții cu pato-

logie hepatică terminală. În ultimii 15 ani se atestă o ameliorarea semnificativă a supraviețuirii grefei și a pacienților după transplant hepatic, care atinge 85% în primul an după transplant și 75% în 5 ani [1]. Pioneerul transplantului hepatic, *Thomas E. Starzl*, a au-



zit prima dată despre modele experimentale de transplant hepatic la câini, în timpul lecțiilor lui *C. Stuart Welch* în 1957 astfel în anul 1963, a fost primul care a încercat un transplant ortotopic de ficat la un copil de 3 ani care suferea de atrezia biliară [2, 3]. În anul 1967 s-a efectuat prima operație de transplant hepatic reușit. Pe parcursul acestor ani în urma progreselor majore așa ca: introducerea criteriilor de moarte cerebrală, tehnica chirurgicală rafinată și nu în ultimul rând, introducerea de noi medicamente imunosupresoare, cum ar fi ciclosporina, în 1979, a dus la o creștere semnificativă a numărului de transplanturi hepatice. În 1988, *Rudolf Pichlmayr* a fost primul care a efectuat un transplant de ficat divizat, oferind un ficat la doi recipienți [4]. În 1988 și 1989 a fost introdus transplant de ficat de la donator viu [5].

### Indicații privind transplantul hepatic

Indicațiile pentru transplantul hepatic pot fi clasificate în cele pentru boala terminală hepatică, insuficiența hepatică acută, tumori hepatice benigne și maligne (tabelul 1). Transplantul hepatic ar trebui luat în considerare pentru orice pacient la care supraviețuirea globală anticipată după transplant depășește speranța de viață în boala hepatică de bază sau dacă transplantul hepatic poate semnificativ crește calitatea vieții. Ciroza hepatică cauzată de hepatitele virale cronice și abuzul de alcool este principala cauză a bolii hepatice.

Transplantul hepatic pentru tumori maligne este o provocare medicală și etică privind evoluția de lungă durată a patologiei oncologice sub terapia imunosupresivă. Indicațiile standarde pentru trans-

Tabelul 1.

#### Indicații pentru transplantul de ficat

Insuficiență hepatică acută	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatita A / B</li> <li>• Intoxicarea (acetaminofen, ciuperci)</li> <li>• Boala Wilson</li> <li>• Sindromul Budd-Chiari</li> </ul>
Insuficiență hepatică cronică:	<p style="text-align: center;">Ciroză noncolestatică</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatita B / C</li> <li>• Hepatita autoimună</li> <li>• Ciroza indusă de alcool</li> </ul>
	<p style="text-align: center;">Ciroză hemoragică</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colangita biliară primitivă (CBP)</li> <li>• Colangita sclerozantă primară (CSP)</li> <li>• Ciroză biliară secundară</li> </ul>
	<p style="text-align: center;">Metabolică</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boala Wilson</li> <li>• Hemocromatoză</li> <li>• Deficitul de <math>\alpha</math>-1 antitripsină</li> <li>• Amiloidoza</li> <li>• Fibroză chistică</li> <li>• Tirozinemia</li> </ul>
	<p style="text-align: center;">Vasculară</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindromul Budd-Chiari</li> </ul>
Alte indicații	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxaloza primară</li> <li>• Glicogeneze</li> <li>• Hiperlipidemia</li> <li>• Boală hepatică polichistică</li> </ul>
Patologia malignă	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinom hepatocelular (CHC, în criteriile Milano)</li> <li>• Carcinomul fibrolamelar (CFL)</li> <li>• Hepatoblastomul</li> <li>• hemangioendoteliomEPITeLOID</li> <li>• Adenocarcinomul cholangiocelular</li> <li>• Metastaze hepatice neuroendocrine</li> </ul>
Tumori benigne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomatoza</li> </ul>
Transplantul hepatic pediatric	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrezie biliară</li> <li>• Boala Byler</li> <li>• Sindromul Alagille</li> <li>• Hepatita neonatală / hepatită virală neonatală</li> <li>• Hepatită autoimună</li> <li>• Hepatoblastomul</li> </ul>

plantul hepatic reprezintă hepatoblastomul, hemangi-  
oendoteliom epitelioid [6] și carcinom hepatocelular  
limitat (CHC) în cadrul criteriilor Milano (o leziune  
≤5 cm, două sau trei leziuni fiecare mai puțin de  
≤ 3 cm, fără leziune extrahepatică și invazie vascu-  
lară. Transplantul de ficat transplantat de la donator  
viu poate oferi o opțiune de tratament pentru pacienții  
cu CHC în vederea minimalizării timpului de așteptare  
sau pentru a permite transplantul de ficat în tumori  
care depășesc criteriile Milano [7]. În contrast, paci-  
enții diagnosticați cu adenocarcinom colangiocelular  
(ACC) intrahepatic. Pacienții cu ACC au demonstrat  
o supraviețuire globală proastă și nu sunt candidați  
la transplant [8]. La momentul actual acest conceput  
se găsește în revizuire privind pacienții cu ACC hi-  
lar nerezecabil sau ACC apărut pe fondal de colan-  
gită primară sclerozantă [9]. Pacienții cu metastaze  
hepatice neuroendocrine au demonstrat supraviețuire  
pe termen lung a grefei comparabil cu pacienții  
transplantați pentru CHC [10]. În cazuri individuale,  
pacienții cu metastaze hepatice neuroendocrine sunt  
astfel eligibili pentru transplant hepatic. Maligniză-  
rile extrahepatice și metastazele hepatice din tumori  
non-neuroendocrine rămân până în prezent contrain-  
dicații absolute pentru transplantul hepatic. Cu toate  
acestea, un recent studiu, pilot norvegian de evaluare  
a transplantului hepatic pentru metastazele hepatice  
colorectale inoperabile a arătat că supraviețuirea glo-  
bală depășește cu mult rezultatul raportat pentru chi-  
mioterapie [11].

### Contraindicații privind transplantul de ficat

Contraindicațiile absolute și relative pentru trans-  
plantul hepatic sunt prezentate în tabelul 2. Abstenen-  
ța de la consumul de alcool și droguri este necesară  
pentru un minim de 6 luni. Această durată a abstenen-  
ței este o chestiune de dezbatere, deoarece pragul de  
6 luni s-a dovedit a fi insuficient pentru prezicerea  
supraviețuirii pe termen lung a grefei și a pacientu-  
lui. Deși infecțiile sistemice necontrolate, care ex-  
clud supraviețuirea pacienților sub imunosupresie și  
simptomele care definesc SIDA la pacienții cu HIV  
sunt contraindicații absolute, trebuie evaluată posibi-  
litatea efectuării unui transplant hepatic la pacienții  
diagnosticați cu infecții precum HBV, HIV și infecții  
locale controlabile pentru fiecare pacient individual  
[12]. Alte contraindicații absolute pentru transplantul  
hepatic sunt tulburări avansate de tip cardiovascular,  
pulmonar sau neurologic; ACC intrahepatic, metasta-  
ze hepatice, altele decât metastazele neuroendocrine  
la pacienții selectați și malignitate extrahepatică.

Pacienții diagnosticați cu CHC, care depășesc  
criteriile Milano pot fi în continuare candidați la tran-  
splantul hepatic, în funcție de ghidurile locale sau

naționale. Înainte de listare pentru transplant hepatic  
supraviețuirea candidatului ar trebui să fie de 2-5 ani,  
în funcție de tipul malignității, ajustat la supraviețui-  
tori de cancer cu remisie completă [13].

Tabelul 2.

### Contraindicații pentru transplantul hepatic

Contraindicație absolute	Contraindicații relative
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abuzul de alcool activ</li> <li>• Infecții sistemice necon- tolate</li> <li>• Necontrolată malignitate extrahepatică</li> <li>• Condiții medicale necon- tolate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiții psihosociale</li> <li>• Vârsta înaintată</li> <li>• Sindrom hepatopul- monar sau hepatorenal sever</li> <li>• Obezitatea severă / malnutriție</li> </ul>

Contraindicațiile relative pot fi condiții psihoso-  
ciale, care au ca rezultat o slabă complianță, o vârstă  
înaintată și un sindrom hepatopulmonar sau hepatore-  
nal sever, care nu poate fi vindecat sau ameliorat după  
transplantul hepatic, precum și obezitate sau malnu-  
triție severă. În acest caz, indicația trebuie evaluată  
individual pentru fiecare pacient.

### Lista și alocarea transplantului hepatic

#### Listarea

După o evaluare amplă, lista pacientului pentru  
un transplant reprezintă un proces interdisciplinar. În  
consiliul pentru transplant de ficat este necesar să in-  
cludă chirurghi de transplant, hepatologi de transplant,  
anesteziologi, radiologi, coordonatorii de transplant  
și psihiatri. Toți participă la decizia de includere ofi-  
cială a pacientului în lista de așteptare.

#### Listarea, aprecierea momentului potrivit și alocarea transplantului de ficat.

Aprecierea timpului potrivit pentru intervenție  
este crucial pentru succesul transplantului hepatic. Pe  
de o parte, cele mai bune rezultate sunt obținute dacă  
pacientul nu este decompensat și se află într-o stare  
generală bună. Pe de altă parte, pacienții decompensați,  
au urgent nevoie de transplant - dar au cel  
mai rău rezultat. Din cauza lipsei de organe, diferite  
soluții de alocare, în prezent sunt discutate intens.  
Modelul (MELD Model for end stage liver disease)  
a fost implementat în 2002, acesta constă în creati-  
nina serică, raportul normalizat internațional (INR)  
și bilirubina (alocarea pe baza de pacient). MELD a  
fost inițial dezvoltat pentru prezicerea supraviețuirii  
de 3 luni după înlocuirea șuntului porto-sistemic in-  
trahepatic. De la implementarea sistemului MELD,  
mortalitatea de pe lista de așteptare a scăzut. Cu toa-  
te acestea, pacienții cu scoruri MELD foarte ridicate  
(>35) sunt în mod obișnuit legați de Secții de terapie

intensivă, dializă și adesea necesită sprijin vasopresor și ventilație artificială. Dacă acești pacienți sunt transplantați și nu sunt delistați temporar până la recuperare, mortalitatea la 1 an este foarte mare. Evaluarea parametrilor adăugători care sunt asociați cu evoluție nefavorabilă a pacienților (sodiu și albumina serică, insuficiență renală) ar putea crește capacitatea predictivă al MELD-ului.

„Alocarea ce se bazează pe centre” se utilizează în special în țările cu programe de transplant, cu puține programe de transplant de exemplu în Australia, Marea Britanie și Austria. Mai mult decât atât, acest program de alocare este utilizat în paralel cu sistemul MELD pentru donatorii cu criterii extinse și pentru recipienți care sunt stabili, dar nu sunt bine reprezentați în sistemul MELD. Avantajul alocării centralizate este că medicii aleg organul pentru pacientul potrivit, ceea ce generează un rezultat relativ bun, deși sunt utilizate organe cu criterii extinse. „Sistemul de alocare de urgență înaltă” este, în general, posibil numai în caz de insuficiență hepatică acută sau de retransplantare.

### Perspectivile transplantului hepatic

Deficitul organelor pentru transplant va rămâne una dintre principalele probleme pentru pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplantul de ficat. În plus, pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal sunt afectați din cauza imposibilității de intrare pe lista de așteptare, induse de normele stricte de alocare făcute pentru a contrabalansa cu lipsa de organe. Extinderea grupului de donatori în moartea cerebrală este esențială. Transplantul hepatic de la donator viu care este o procedură standard în țările asiatice, va trebui să devină de rutină și în țările occidentale pentru a acoperi necesitatea organelor salvatoare de viață.

### Bibliografia

1. Kim W.R., Stoc P.G., Smith J.M., Heimbach J.K., Skeans M.A., Edwards E.B., Harper A.M., Snyder J.J., Israni A.K., Kasiske B.L. *Raport anual de date OPTN/SRTR: Ficat*. Am J Transplant. 2013, 13, p. 73-102. [PubMed]
2. Starzl T.E. *O lungă acoperire a transplantului de ficat*. Nat Med. 2012, 18, p. 1489-1492. [PubMed]
3. Starzl T.E., Marchioro T.L., Vonkaulla K.N., Hermann G., Brittain R.S., Waddell W.R. *Homotransplantul*

*ficatului la om*. Surg Gynecol Obstet. 1963, 117, p. 659-676. [articol gratuit PMC] [PubMed].

4. Pichlmayr R., Ringe B., Gubernatis G., Hauss J., Bunzendahl H. *Transplantul unui ficat donator la 2 destinatari (transplant de divizare) - O nouă metodă în dezvoltarea ulterioară a transplantului hepatic segmentar*. Langenbecks Arhivă de blană Chirurgie. 1988, 373, p. 127-130. [PubMed].

5. Broelsch C.E., Emond J.C., Whittington P.F., Thistlethwaite J.R., Baker A.L., Lichtor J.L. *Aplicarea transplanturilor hepatice cu dimensiuni reduse ca grefele descompuse, grefele ortotopice auxiliare și transplanturile segmentate legate de viață*. Ann Surg. 1990, 212, p. 368-375. [articol gratuit PMC], [PubMed].

6. Grossman E.J., Millis J.M. *Transplant hepatic pentru malignitate carcinom non-hepatocelular: Indicații, limitări și analize ale literaturii actuale*. Transplant hepatic. 2010, 16, p. 930-942. [PubMed].

7. Grant R.C., Sandhu L., Dixon P.R., Greig P.D., Grant D.R., McGilvray I.D. *Transplantul hepatic donator decedat pentru carcinomul hepatocelular: o revizuire sistematică și o meta-analiză*. Clin Transplant. 2013, 27, p. 140-147. [PubMed].

8. Ali J.M., Bonomo L., Brais R., Griffiths W.J., Lomas D.J., Huguet E.L., Praseedom R.K., Jamieson N.V., Jah A. *Rezultatele și provocările diagnostice reprezentate de cholangiocarcinomul incident după transplantul hepatic*. Transplantul. 2011, 91, p. 1392-1397. [PubMed.]

9. Rosen C.B., Heimbach J.K., Gores G.J. *Transplant hepatic pentru cholangiocarcinom*. Transplant Int. 2010, 23, p. 692-697. [PubMed].

10. Gedaly R., Daily M.F., Davenport D., McHugh P.P., Koch A., Angulo P., Hundley J.C. *Transplantul hepatic pentru tratamentul metastazelor hepatice din tumorile neuroendocrine: O analiză a bazei de date UNOS*. Arch Surg. 2011, 146, p. 953-958. [PubMed].

11. Hagness M., Foss A., Line P.D., Scholz T., Jorgensen P.F., Fosby B., Boberg K.M., Mathisen O., Gladhaug I.P., Egge T.S. și colab. *Transplantul hepatic pentru metastaze hepatice neresectabile din cancerul colorectal*. Ann Surg. 2013, 257, p. 800-806. [PubMed].

12. Campsen J., Zimmerman M., Trotter J., Hong J., Freise C., Brown R., Cameron A., Ghobrial M., Kam I., Busuttill R. și colab. *Transplantul hepatic pentru boala hepatică hepatită B și carcinomul hepatocelular concomitent în Statele Unite cu imunoglobulină hepatită B și analogi nucleozidici/nucleotide*. Transplant hepatic. 2013, 10.1002/lt.23703. [PubMed] [CrossRef].

13. Bachir N.M., Larson A.M. *Transplantul de ficat adulți în Statele Unite*. Am J Med Sci. 2012, 343, p. 462-469. [PubMed].

## ROLUL ANTICORPILOR DONOR SPECIFICI ÎN TRANSPLANTUL HEPATIC: LECȚII ÎNVĂȚATE ȘI NOI PERSPECTIVE

Diana BUGA<sup>1</sup> – doctorand

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă, Disciplina gastroenterologie,  
IP USMF "Nicolae Testemițanu"

tel.: 079615610, [dianagudima3@gmail.com](mailto:dianagudima3@gmail.com)

**Rezumat.** Mai mult de zece ani după descrierea inițială a teoriei umorale a transplantului de către Dr. Paul I. Terasaki, rolul imunității umorale în transplantul hepatic nu a fost încă definită în mod clar. La etapa actuală sunt în derulare mai multe studii care evaluează cauzele rejecției acute și cronice mediate imun, patogenitatea anticorpilor donor specifici preexistenți și influența acestora asupra rezultatelor transplantului hepatic. Prezența unui nivel ridicat de anticorpi donor specifici Clasa II preexistenți sau *de novo* a fost asociată cu respingerea și supraviețuirea joasă atât a grefei cât și a recipientului. Studiile recente evidențiază că incompatibilitatea dintre antigenele leucocitare umane se asociază cu rezultatele nefaste a evoluției recipientilor ce au primit ficat de la donator viu. Scopul acestei lucrări a fost de a scoate în evidență efectele clinico-patologice ale anticorpilor donor specifici asupra rezultatelor transplantului hepatic.

**Cuvinte-cheie:** anticorpi donor specifici, imunitate umorală, transplant hepatic.

**Summary. The role of donor specific antibodies in liver transplantation: Lessons learned and new perspectives.**

More than ten years after the initial description of the humoral theory of transplantation by Dr. Paul I. Terasaki, the role of humoral immunity in liver transplantation has not yet been clearly defined. Several studies are currently underway to evaluate the causes of acute and chronic immune-mediated rejection, the pathogenicity of pre-existing donor-specific antibodies and their influence on liver transplantation results. The presence of a high level of preexisting or *de novo* class II DSA has been associated with rejection and low survival of both the graft and the recipient. Recent studies show that the incompatibility between human leukocyte antigen (HLA) is associated with bad results in the evolution of recipients receiving liver from the living donor. The purpose of this article was to highlight the clinical-pathological effects of donor specific antibodies on the results of liver transplantation.

**Key-words:** donor specific antibodies, humoral immunity, liver transplantation.

**Резюме. Роль антилейкоцитарных донор-специфических антител при трансплантации печени: изученные уроки и новые перспективы.**

Спустя более десяти лет после первоначального описания доктором Полом И. Теракаки гуморальной теории трансплантации, роль гуморального иммунитета в трансплантации печени еще не была четко определена. В настоящее время проводится несколько исследований для оценки причин острого и хронического иммунопосредованного отторжения, патогенности уже существующих специфических донорских антител и их влияния на результаты трансплантации печени. Наличие высокого уровня преобладающих и *de novo* антидонорских антител класса II было связано с низким отторжением и выживаемостью как трансплантата, так и реципиента. Недавние исследования подчеркивают несовместимость человеческих антигенов лейкоцитов с неблагоприятными результатами эволюции реципиентов, которые получали печень от живого донора. Целью данной работы было осветить клиничко-патологическое влияние специфических донорских антител на результаты трансплантации печени.

**Ключевые слова:** специфические донорские антитела, гуморальный иммунитет, трансплантация печени.

### Introducere.

Un număr tot mai mare de dovezi au fost publicate în ultimii ani care sprijină teoria lui Paul I. Terasaki privind rolul imunității umorale în transplantul de organe [1]. În transplantul renal, prezența anticorpilor donor specifici (ADS) a fost asociat cu rejecția acută și cronică precum și cu insuficiența funcției grefei [2, 3]. Anticorpii donor specifici (ADS) cauzează vasculite cu respingerea ulterioară a grefei cardiace [4]. În transplantul pulmonar formarea ADS *de novo* a dus la dezvoltarea bronșiolitei obliterante și la supraviețuirea joasă a pacienților [5]. De asemenea prezența ADS a fost identificată ca un predictor esențial al dis-

funcției de greafă la pacienții cu transplant pancreatic [6]. Rolul imunității umorale în transplantul hepatic deocamdată rămâne neclar. O dată cu debutul transplantului hepatic, ficatul a fost considerat un organ imunologic privilegiat cu o rezistență relativă de rejecție [7]. Capacitatea de producere a toleranței imunologice a grefei hepatice nu se limitează doar la alo-imunitatea celulară, dar la fel se extinde asupra inflamației mediate de anticorpi. Proprietățile tolerogene a ficatului se exercită prin multiple mecanisme care acționează în unison pentru a evita respingerea imunologică a organului.[8]. Ficatul are o abilitate extraordinară de a absorbi sau neutraliza aloanticorpii îndreptați împo-

triva antigenilor HLA [10]. Aceste mecanisme, totuși, nu conferă protecție completă împotriva anticorpilor HLA alospecifici. La recipienții care dezvoltă ADS *de novo* se evidențiază o supraviețuirea joasă, în special atunci când ADS față de antigenii HLA clasa II [12-14] și subclasa IgG3 [15] sunt depistați în titruri mari. Alte studii au asociat prezența ADS cu respingere acută tardivă [16] și respingerea cronică ductopenică [17]. Un rezumat al studiilor care investighează efectele DSA *de novo* asupra rezultatelor transplantului hepatic (TH) este prezentat în tabelul 1.

Multe întrebări rămân totuși neexplicate în ceea ce privește efectele anticorpilor asupra alogrefelor hepatice. Anticorpii donor specifici sunt o cauză, sau o consecință a leziunilor hepatice? Care sunt caracteristicile histopatologice ale rejecției mediate de anticorpi (RMA) asupra grefei hepatice? Oare sunt toți anticorpii HLA patogeni și cum putem anticipa rejecția de greafă? În acest articol am studiat datele disponibile referitoare la rolul ADS în TH și am trasat

concluzii referitoare la susceptibilitatea mai joasă a grefei hepatice la leziunile mediate de ADS.

### Efectele cunoscute ale ADS asupra alogrefei hepatice

*Rejet acut mediat de anticorpi. Demetris și colab.* au descris două fenotipuri histopatologice distincte care au fost asociate cu rejecția mediată de anticorpi (RMA) a grefei hepatice: rejecția acută și cronică mediată imun [20]. Rejecția acută mediată de anticorpi este relativ rară, apărând în mai puțin de 1% din toate cazurile de TH și se limitează în perioada de primele săptămâni după transplant la pacienții cu o sensibilitate ridicată [9]. Procesul de ischemie-reperfuzie (IR) în perioada imediat post-transplant activează imunitatea înăscută, cât și alte mecanisme neimune, generând un mediu inflamator care predispune la respingerea alogrefei. Caracteristicile clinice ale rejecției acute mediate de anticorpi se aseamănă cu cele observate la pacienții transplantați cu incompatibilitate după ABO și includ

Tabelul 1.

Studii care investighează efectele ADS *de novo* asupra rezultatelor transplantului

Referința	Designul studiului	Numărul lotului de studiu	Prevalența DSA <i>de novo</i>	Rezultatele studiului
Kaneku și alții. (2013) [13]	Retrospectiv	749 adulți	8,1 % la 1 an de la TH	1) Prezența ADS asociată cu supraviețuirea inferioară a pacientului și a grefei 2) Majoritatea ADS <i>de novo</i> depistați au fost împotriva antigenelor HLA clasa II (DQ) 3) Riscul crescut a formării ADS <i>de novo</i> se datorează nivelurilor joase de inhibitori ai calcineurinei și utilizarea ciclosporinei
Grabhorn și alții (2015) [17]	Retrospectiv	43 copii	33% recipienți 68% rejecție cronică	1) Un nivel înalt de ADS <i>de novo</i> printre recipienții de TH cu rejecție cronică 2) Anticorpi împotriva antigenelor HLA clasa II
Levitsky și colab. (2016) [19]	Retrospectiv	195 adulți (129-donatori vii (DV) 66-donatorii moarte cerebrală(DMC))	5,4% - DV 6,1% - DMC	1) Nici o diferență în prevalența ADS <i>de novo</i> între loturile de studiu 2) Prezența ADS a fost factor independent de risc pentru disfuncția de greafă în loturile de studiu

disfuncția de alogrefă, persistența ADS, trombocitopenia refractară și hipocomplementemia. Histopatologic, RMA este caracterizat prin edem periportal, hipertrofie celulelor endoteliale și infiltrarea eozinofilică în zona triadei portale, balonizarea hepatocitelor, reacția ductală și coleastă [20].

*Rejet mediat de imunitatea celulară și umorală.* Spre deosebire de RMA, rejetul cronic cuprinde adesea caracteristici atât ale reactivității imune celulare cât și umorale. În cazurile moderate până la severe ale rejetului mediate de celulele T (RMCT), este posibil ca celulele T helper pot activa imunitatea umorală și stimula producerea de anticorpi aloreactivi. La rândul său ADS potențează în continuare răspunsul imun celular, crescând astfel severitatea respingerii de greafă. În comparație cu RMA care apare adesea la pacienții sensibilizați, respingerea grefei de tip mixt RMA/RMCT este mult mai frecventă în practica cotidiană.

Într-un studiu, 65 de recipienți care au prezentat date clinice de disfuncție acută de greafă au fost examinați serologic și histopatologic la momentul internării în staționar. Dintre cei 65 de recipienți la 48 a fost confirmat prin biopsie rejetul acut, și la 25 de recipienți (52%) au fost determinați ADS clasa I și/sau clasa II. Mai mult ca atât în majoritatea cazurilor nivelul seric al ADS a scăzut rapid în urma rezolvării episodului acut de respingere a grefei. În cazul pacienților cu rejet cronic nivelul seric ADS a rămas neschimbat. Constatări similare au fost raportate și de *Musat și colab.* care au revizuit rezultatele biopsiilor și datele serologice ale 43 recipienți ce au prezentat date de rejet de greafă. Autorii au raportat că depozitele de CD4 împreună cu ADS pozitivi în ser sunt factori predictori ai episoadelor de rejet a grefei cât și probabilitate rejetului rezistent la steroizi și a ductopeniei. Luate împreună, aceste observații sugerează că alo-reactivitatea umorală este strâns legată de mecanismele celulare în timpul rejetului acut de greafă. Aloanticorpii pot fi o consecință directă a imunității mediate celular cu intensificarea gradului de leziune tisulară.

**Imunitatea umorală și rejetul cronic a grefei hepatice.** O întrebare mai interesantă se referă la faptul dacă ADS generează inflamație insidioasă, fibroză și rejetul cronic a alogrefei hepatice. Abordarea acestei întrebări necesită colectarea prospectivă a biopsiilor și probelor serice pentru a documenta asocierea dintre DSA circulant și progresia histopatologică de la inflamație la fibroză. Până de curând, aceste date nu au fost disponibile deoarece biopsiile și testarea anticorpilor nu erau efectuate în mod obișnuit pentru beneficiarii de transplant și majoritatea studiilor din această zonă au fost retrospective. Într-un studiu pro-

spectiv de 89 de pacienți pediatrici, *Varma și colab.*, au efectuat biopsii și au analizat țesutul hepatic pentru a aprecia evoluția inflamației și a fibrozei. Autorii au descoperit o asociere între ADS de clasa II și inflamația portală, care în timp predispune la progresia fibrozei în zonele portale. Teoriile cu implicarea anticorpilor în transplantul hepatic sunt destul de complicate deoarece nu toți recipienții cu ADS vor dezvolta tablou clinico-morfologic a leziunii de greafă. ADS preformați se întâlnesc la cca 13-17% dintre recipienți [19], iar cca 8% vor dezvolta ADS *de novo* în primul an după transplant [13, 15]. Cu toate acestea, rejetul cronic a grefei este rar întâlnit, afectând doar 3-4% din pacienții adulți menținuți pe imunoterapie bazată pe tacrolimus [13].

### **Perspective asupra rezistenței alogrefelor hepatice la leziuni mediate de anticorpi**

#### *Incidența ADS după transplantul hepatic (TH).*

Una dintre explicațiile potențiale pentru frecvența relativă a respingerii de greafă mediată imun în TH este incidența mai mică a ADS observată în rândul beneficiarilor de TH. Cu toate că cca 25% dintre recipienții de TH pot fi sensibilizați în timpul intervenției de transplant, la marea majoritate ADS preformați dispar la patru luni de la TH [11]. Incidența ADS *de novo* este de aproximativ 5-14% post TH [13, 15, 18, 19], în timp ce formarea ADS *de novo* a fost raportată la 28% dintre pacienți după transplantul renal [35]. Cauza incidenței mai mici a ADS *de novo* în TH nu este complet elucidată, dar îi pot fi atribuite aceleași mecanisme care conferă proprietăți tolerogenice ficatului, incluzând capacitatea de a absorbi sau neutraliza aloanticorpii [10], precum și mediul imunomodulator reprezentat de celulele hepatice nonparenchimale, incluzând celulele endoteliale sinusoidale, celulele Kupffer, celulele dendritice rezidente și celulele stelate [8].

*Arhitectura celulară unică a ficatului.* Ficatul are câteva caracteristici anatomice și imunologice unice, care îi conferă capacitatea de a preveni leziunile mediate de anticorpi. În primul rând ficatul primește o dublă alimentare cu sânge din două căi de circulație distincte, de la circulația sistemică prin artera hepatică și din sistemul mezenteric prin vena portă. La nivel microscopic, hepatocitele sunt aranjate în foi înconjurate de sinusoidale vasculare, care sunt capilare mărite, captușite de un endoteliu fenestrat fără o membrană bazală. Sângele colectat în aceste sinusoidale se scurge în vena centrală, care apoi returnează sângele în circulația sistemică. Leziunile patologice care indică RMA au fost clar definite în transplantul renal și sunt caracterizate prin leziuni ale celulelor endoteliale microvasculare, manifestate prin capilarită peritubulară,

glomerulită și duplicarea membranei bazale [3]. Morfologia distinctă a endoteliului hepatic sinusoidal, cu un diametru luminal mai mare, endoteliu fenestrat și lipsa unei membrane bazale poate conferi rezistență la apariția leziunilor microvasculare. În consecință, majoritatea dovezilor histopatologice ale RMA în ficat au fost observate în vasele mici cu endoteliu continuu, cum ar fi capilarele vaselor portale capilarele arterei hepatice și capilarele plexului peribiliar și nu în sinusoidale hepatice. Capilare plexului peribiliar este considerat a fi derivat din ramificațiile arteriale hepatice și sunt în mod excepțional susceptibile la ischemie și la agresiunile imunologice [1, 2]. Distrugerea plexului peribiliar prin ADS provoacă insuficiență arterială, care, la rândul său, provoacă apariția leziunilor epitelului biliar și predispune la formarea structurilor ductului biliar [4]. Aceste mecanisme pot explica probabil atrofia ductului biliar și ductopenia care se observă de obicei în rejetul acut sau cronic tardiv de greafă [3, 4]. Legătura dintre rejet, lezarea endoteliului celular și lezarea ducturilor biliare au fost descrise de *Matsumoto și colab.*, atât în rejetul acut, cât și cel cronic de greafă a fost observată o reducere a structurilor microvasculare portale. Ei au demonstrat în continuare că componentele microvasculare au fost distruse înainte de dispariția conductelor biliare. Luate împreună, arhitectura celulară unică a ficatului joacă probabil un rol important în rezistența sa la inflamația mediată de anticorpi și la fibroză.

*Proprietățile imunomodulatoare ale parenchimului hepatic.* Circulația portală hepatică este în mod constant expusă produselor microbiene și antigenelor străine venite din intestin. În acest sens ficatul a dobândit o serie de mecanisme moleculare de adaptare la factorii de agresiune. Celulele endoteliale sinusoidale hepatice (CESH), împreună cu celulele Kupffer și celulele dendritice rezidente găsite în sinusoidale hepatice, joacă un rol esențial în menținerea toleranței imunologice. Ficatul are proprietatea de a secreta molecule HLA solubile de clasă I, care pot forma complexe Ag-Ac fiind eliminate ulterior de celule Kupffer în sinusoidale hepatice [4]. În plus, prezentarea antigenului prin CESH duce deseori la eliberarea citokinelor antiinflamatorii și la extinderea preferențială a subseturilor de celule T tolerogenice, creând un micromediu imunomodulator în ficat. Acest model de toleranță poate fi distrus de stimulii patogeni, cum ar fi microorganismele infecțioase și endotoxina, precum și de patternurile moleculare asociate leziunilor endogene. Ca urmare a răspunsului inflamator are loc activarea complexului major de histocompatibilitate (CMH) clasa II pe epitelul celulelor biliare, endoteliul portal și al arterei hepatice ducând la formarea ADS cu stimularea imună ulterioară. Datorită

pragului ridicat de tolerogenitate în ficat, imunitatea umorală nu produce în mod obișnuit leziuni tisulare fără consecințe evidente. Acest lucru este cel mai bine ilustrat de biopsiile normale fără semne histologice de leziuni tisulare care pot fi obținute de la pacienții cu TH stabili din punct de vedere clinic cu ADS circulanți [11]. Pe baza acestor dovezi, *Kim și colab.*, au propus ipoteza „celor două lovituri”, în care este necesară o leziune care cauzează inflamația alogrefei pentru ca aloanticorpii să suporte disfuncții observabile [4, 8]. Suportul suplimentar pentru „ipoteza celor două lovituri” provine din studii epidemiologice privind rejetul cronic în rândul primitorilor TH [9]. Dintre pacienții cărora li se administrează imunoterapie bazată pe tacrolimus, riscul de respingere cronică este crescut în urma rejetului celular acut de greafă, vârstei avansate a donatorilor, infecțiilor virale B și/sau C, colangita biliară primitivă și hepatită autoimună (afecțiuni care au necesitat TH). Fiecare dintre acești factori etiologici introduce o sursă alternativă de leziune a grefei, cum ar fi imunitate mediată de celulele T. Leziunile create duc la dezechilibrul imunitar delicat din ficat cu formarea unui mediu pro-inflamator și pot acționa în unison cu aloanticorpii pentru a promova fibroza și pierderea grefei.

### Concluzii

În comparație cu alte transplanturi de organe solide, alogrefa ficatului apare în mod excepțional tolerantă la activitatea imună celulară și umorală. În timp ce proprietățile anatomice și funcționale unice ale ficatului contribuie cel puțin parțial la capacitățile sale tolerogenice. Protecția conferită de aceste atribute nu este complet elucidată. Inflamația mediată de anticorpi a grefei hepatice poate să apară, în special în prezența ADS de clasa II și împreună cu leziunile coexistente care, dacă sunt lăsate netratate, vor ajunge probabil la leziuni tisulare și deteriorări grave. În mod evident, sunt necesare mai multe eforturi de cercetare pentru a stabili legătura dintre căile imunitare umorale și trăsăturile histopatologice ale leziunii mediate de anticorpi în grefele hepatice.

### Bibliografie

1. P. I. Terasaki. *Humoral theory of transplantation*. American Journal of Transplantation. 2003, 3(6), p. 665–673.
2. M. Mengel, B. Sis, M. Haas et al. *Banff 2011 meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection*. American Journal of Transplantation. 2012, 12(3), p. 563–570.
3. M. Haas, B. Sis, L. C. Racusen et al. *Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions*.

- American Journal of Transplantation. 2014, 14(2), p. 272–283.
4. G. J. Berry, M. M. Burke, C. Andersen et al. *The 2013 international society for heart and lung transplantation working formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation.* Journal of Heart and Lung Transplantation. 2013, 32(12), p. 1147–1162.
  5. M. R. Morrell, J. M. Pilewski, C. J. Gries et al. *De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation.* Journal of Heart and Lung Transplantation. 2014, 33(12), p. 1288–1294.
  6. S. Mittal, S. L. Page, P. J. Friend, E. J. Sharples, S. V. Fuggle. *De novo donor-specific HLA antibodies: biomarkers of pancreas transplant failure.* American Journal of Transplantation. 2014, 14(7), p. 1664–1671.
  7. R. Y. Calne, R. M. Binns, P. R. Millard et al. *Prolonged survival of liver transplants in the pig.* British Medical Journal. 1967, 4(5580), p. 645–648.
  8. E. Y. Cheng, P. I. Terasaki. *Tolerogenic mechanisms in liver transplantation.* SOJ Immunology. 2015, 3(4), p. 1–13.
  9. H. F. S. Davies, S. G. Pollard, R. Y. Calne. *Soluble-HLA antigens in the circulation of liver graft recipients.* Transplantation. 1989, 47(3), p. 524–527.
  10. J. Gugenheim, L. Amorosa, M. Gigou et al. *Specific absorption of lymphocytotoxic alloantibodies by the liver in inbred rats.* Transplantation. 1990, 50(2), p. 309–313.
  11. T. Taner, M. J. Gandhi, S. O. Sanderson et al. *Prevalence, course and impact of HLA donor-specific antibodies in liver transplantation in the first year.* American Journal of Transplantation. 2012, 12(6), p. 1504–1510.
  12. J. G. O’Leary, A. J. Demetris, L. S. Friedman et al. *The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation.* American Journal of Transplantation. 2014, 14(4), p. 779–787.
  13. H. Kaneku, J. G. O’Leary, N. Banuelos et al. *De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients.* American Journal of Transplantation. 2013, 13(6), p. 1541–1548.
  14. W. Dar, A. Agarwal, C. Watkins et al. *Donor-directed MHC class I antibody is preferentially cleared from sensitized recipients of combined liver/kidney transplants.* American Journal of Transplantation. 2011, 11(4), p. 841–847.
  15. J. G. O’Leary, H. Kaneku, N. Banuelos, L. W. Jennings, G. B. Klintmalm, P. I. Terasaki. *Impact of IgG3 subclass and C1q-fixing donor-specific HLA alloantibodies on rejection and survival in liver transplantation.* American Journal of Transplantation. 2015, 15(4), p. 1003–1013.
  16. L. J. Wozniak, M. J. Hickey, R. S. Venick et al. *Donor-specific HLA antibodies are associated with late allograft dysfunction after pediatric liver transplantation.* Transplantation. 2015, 99(7), p. 1416–1422.
  17. E. Grabhorn, T. M. C. Binder, D. Obrecht et al. *Long-term clinical relevance of de novo donor-specific antibodies after pediatric liver transplantation.* Transplantation. 2015, 99(9), p. 1876–1881.
  18. A. Del Bello, N. Congy-Jolivet, M. Danjoux et al. *De novo donor-specific anti-HLA antibodies mediated rejection in liver transplant patients.* Transplant International. 2015, 28(12), p. 1371–1382.
  19. J. Levitsky, H. Kaneku, C. Jie, R. C. Walsh, M. Abecassis, A. R. Tambur. *Donor-specific HLA antibodies in living versus deceased donor liver transplant recipients.* American Journal of Transplantation. 2016, 16(8), p. 2437–2444.
  20. A. J. Demetris, A. Zeevi, J. G. O’Leary. *ABO-compatible liver allograft antibody-mediated rejection.* Current Opinion in Organ Transplantation. 2015, 20(3), p. 314–324.

## DIABETIC CARDIOMYOPATHY AND DIASTOLIC HEART FAILURE

**Diana SASU** - assistant professor, Ph. D.,  
**Svetlana GAVRILIUC** – assistant professor,  
**Valeriu ISTRATI** - university professor

Department of Internal Medicine and semiotics, Nicolae Testemitan State University of Medicine and Pharmacy  
 tel: + 37369290004, s\_dianna2002@yahoo.com

### Summary.

Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a distinct condition with a pathogenesis that is independent from coronary artery disease and can lead to heart failure in diabetic patients. In some patients, diastolic dysfunction may progress to heart failure with reduced ejection fraction and results in systolic heart failure. Since DCM is highly prevalent in the asymptomatic diabetic patients, screening for its presence and the diagnosis of functional myocardial abnormalities (echocardiography and other cardiac imaging techniques) in diabetic populations can have a favorable impact on the progression to chronic heart failure.

**Key-words:** diabetic cardiomyopathy, heart failure, diabetes mellitus.



**Rezumat. Cardiomiopatia diabetică și insuficiența cardiacă diastolică.**

Cardiomiopatia diabetică este o afecțiune particulară prin mecanisme de instalare independente de aterosleroza coronariană și în evoluție conduce la instalarea insuficienței cardiace. La unii pacienți disfuncția diastolică poate progresa spre insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată și ulterior spre insuficiența cardiacă sistolică. Deoarece cardiomiopatia diabetică are o prevalență înaltă la pacienții cu diabet zaharat, screening-ul populației și diagnosticarea anomaliilor miocardice (examen ecocardiografic și alte teste imagistice) pot duce la prevenirea progresiei insuficienței cardiace.

**Cuvinte-cheie:** cardiomiopatia diabetică, insuficiența cardiacă, diabetul zaharat.

**Резюме. Диабетическая кардиомиопатия и диастолическая сердечная недостаточность.**

Диабетическая кардиомиопатия это особенная патология, характеризующаяся независимыми механизмами развития коронарного атеросклероза, и в результате эволюции ведет к установлению сердечной недостаточности. У некоторых пациентов диастолическая дисфункция может прогрессировать до сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, и в последующем развитие систолической сердечной недостаточности. Поскольку диабетическая кардиомиопатия очень часто встречается у больных с сахарным диабетом, скрининг популяции и диагностика аномалий миокарда (ультразвуковое исследование и другие тесты) могут позволить раннюю диагностику прогрессирования сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** диабетическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность, сахарный диабет

**Introduction**

The close association between diabetes mellitus and heart failure is well-known and is clearly supported by data from many epidemiological studies [1]. Approximately 40% of patients hospitalized with heart failure (HF) and reduced ejection fraction (EF) have diabetes mellitus (DM) with an important epidemiologic, economic and clinical impact [1, 2].

Diabetic heart disease is a growing and important public health risk. It affects the heart in three ways: cardiac autonomic neuropathy (CAN), coronary artery disease (CAD) due to accelerated atherosclerosis, and diabetic cardiomyopathy (DCM) [3].

In 1881, Leyden first reported that diabetic cardiomyopathy is a typical complication of diabetes mellitus. In 1888, Mayer asserted that diabetes mellitus is a metabolic disorder that can induce heart disease. The term “diabetic cardiomyopathy” was proposed in 1972 by Rubler after postmortem studies in diabetic patients with heart failure, but without hypertension or coronary artery disease and has been confirmed by large epidemiological studies [4].

In 2013, the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, and the European Society of Cardiology in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes defined diabetic cardiomyopathy as a clinical condition of ventricular dysfunction that occurs in the absence of coronary atherosclerosis and hypertension in patients with diabetes mellitus [5]. In its early stages, diabetic cardiomyopathy includes a hidden subclinical period characterized by structural and functional abnormalities, including left ventricular hypertrophy, fibrosis, and cell signaling abnormalities. The pathological changes of cardiac fibrosis, stiffness and associated subclinical diastolic dysfunction progress

to heart failure with normal ejection fraction and to heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) [6, 7].

**Epidemiology**

Clinical trials showed that the prevalence of HF in diabetic patients ranging from 19-26%. The Framingham Heart Study reported that 19% of patients with HF have type 2 diabetes mellitus (T2DM) and that the risk of heart failure increases 2- to 8-fold in the presence of T2DM [8, 9].

The prevalence of diastolic dysfunction in patients with T2DM was up to 30% in some studies. However, there are other studies that reported a prevalence rate as high as 40% to 60% [9].

Epidemiological studies have affirmed that impaired glucose tolerance, increased serum glucose levels and glycated haemoglobin levels are associated not only with incidence of systolic HF but also with the prevalence of diastolic dysfunction [10].

**Pathophysiological mechanism**

Patients with HF and DM show specific metabolic, neurohormonal and structural heart abnormalities which potentially contribute to worse outcomes compared to those without comorbid DM. The relationship between DM and HF is bidirectional, with each disease independently increasing the risk for the other [11].

The most frequent abnormality in the diabetic heart is impaired diastolic compliance, setting the stage for HF with normal EF. Diastolic dysfunction has been detected in up to 75% of asymptomatic patients with DM [11].

Diabetic cardiomyopathy is manifested by heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) at an early stage. In some patients, diastolic dysfunction

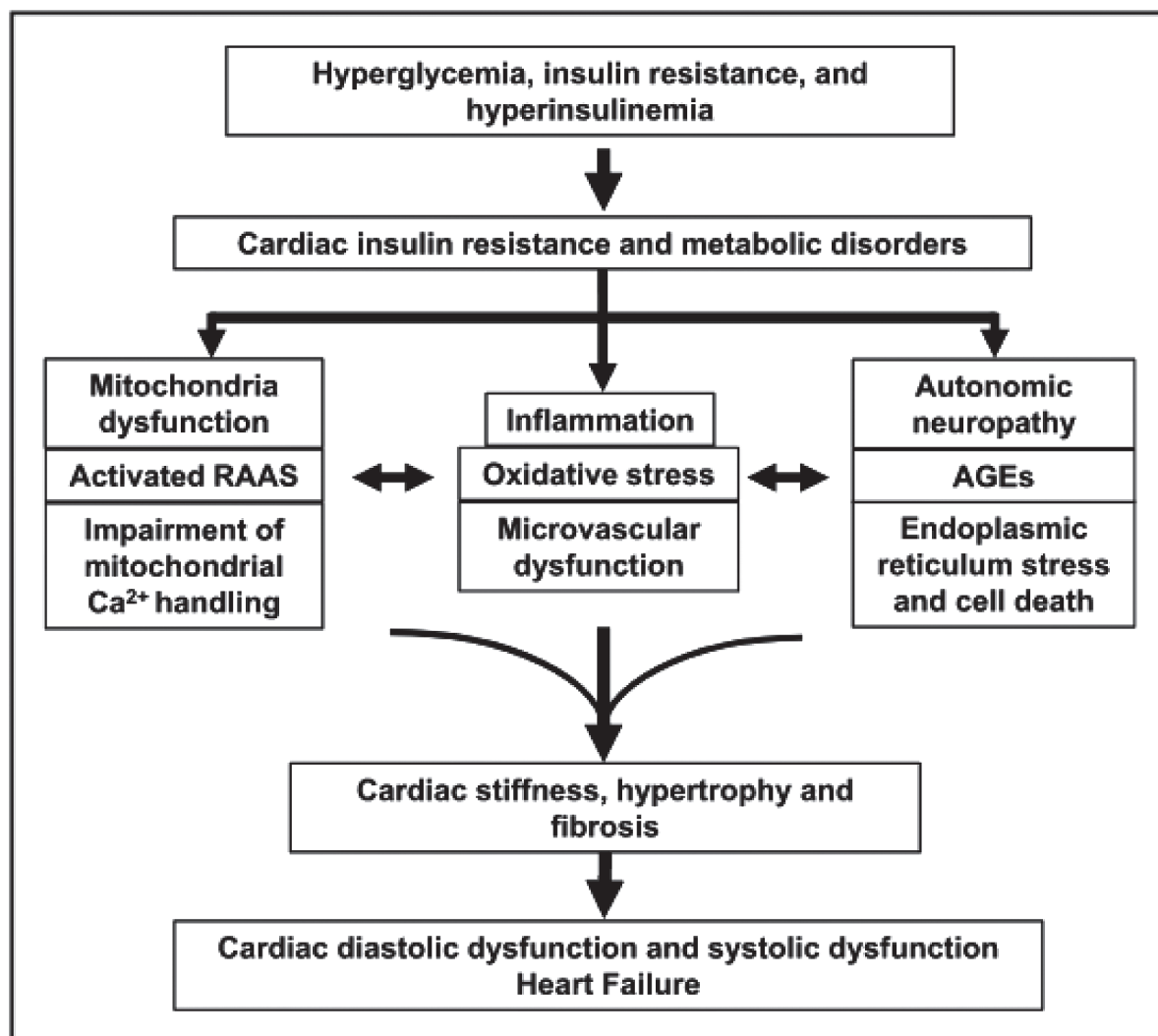


Fig.1. Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy [13].

may progress to compromised left ventricular function and result in overt HFrEF [11].

Hyperglycemia is one of the main pathogenic factor leading to diabetic cardiomyopathy, initiating a series of adaptive and maladaptive processes (fig.1). Also, hyperglycemia contributes to the activation of free radicals, to consecutive tissue damage in different organs, local renin-angiotensin-aldosterone system activation, endothelial dysfunction and hypertrophy [12, 13].

Hyperglycemia, insulin resistance, and hyperinsulinemia induce cardiac insulin resistance and metabolic disorders that increase mitochondria dysfunction, oxidative stress, advanced glycation end products (AGEs), impairment of mitochondria  $Ca^{2+}$  handling, inflammation, activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), autonomic neuropathy, endoplasmic reticulum stress, cardiomyocyte death, as well as microvascular dysfunction. These pathophysiological abnormalities promote

cardiac stiffness, hypertrophy, and fibrosis, resulting in cardiac diastolic dysfunction, systolic dysfunction, and heart failure [13, 14].

Increased glucose metabolism due to hyperglycemia increases oxidative stress via the development of nitrogen species or reactive oxygen species from the mitochondria [15]. Oxidative stress caused by the overproduction of superoxide in the mitochondrial respiratory chain leads to reduced myocardial contractility and eventually induces myocardial fibrosis [16]. Oxidative stress and reactive oxygen species can accelerate cardiomyocyte apoptosis and cellular DNA damage. Oxidative stress-induced DNA damage also activates DNA repair enzymes such as poly ADP ribose polymerase (PARP) [17]. PARP redirects glucose metabolism from its usual glycolytic pathway to an alternative biochemical pathway that results in the development of various mediators and causes hyperglycemia-induced cellular injury. These injuries include increased hexosamine and polyol flux, pro-

tein kinase C activation, and advanced glycation end product (AGE) levels [18].

AGEs are a stable form of cross-linked collagen that accumulate in vessel walls and in myocardial tissue and increase diastolic stiffness of the heart and contribute to endothelial dysfunction [16].

### **Renin Angiotensin Aldosterone System Activation**

Increased activation of the systemic and tissue renin-angiotensin-aldosterone in states of hyperglycemia and insulin resistance plays an important role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and HF (Fig 1) [13].

Intracellular angiotensin II levels were 3.4-fold higher in the myocardial cells of diabetic patients compared with non-diabetics. Cytoplasmic angiotensin II promotes cell growth in animal models. Experimental evidence also supports a role for increased mineralocorticoids in systemic and tissue insulin resistance [18]. Both angiotensin II and aldosterone cause increased production of reactive oxygen species and the activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, and the increase of cytosolic oxidative stress. Aldosterone also worsens cardiac fibrosis by triggering pro-inflammatory factors through activation of metalloproteinases and the transforming growth factor  $\beta$  [20].

Large randomized controlled trials have shown that inhibition of the aldosterone signaling pathway reduces morbidity and mortality in diabetic patients with both mild and moderately severe heart failure [19].

Cardiac autonomic neuropathy is a common microvascular complication of DM affecting almost 17% of the patients with type 1 diabetes and 22% of those with type 2 diabetes. Diabetic autonomic neuropathy may result in changes of the sympathetic innervation, through disturbed expression of adrenoceptors and altered catecholamine levels in the myocardium [11].

The increased expression of  $\beta$  1-adrenoceptors intensifies apoptosis, fibrosis and hypertrophy, resulting in restricted myocardial function [21].

Cardiac autonomic neuropathy is associated with depressed baroreflex function that leads to impaired regulation in the heart rate control, stroke volume and blood pressure that have been associated with both systolic and diastolic dysfunction [22].

Sympathetic overactivity is a common feature in DM and HF with different causal chains. In non-diabetic HF, sympathetic activation occurs in the later HF stages leading to insulin-resistance, whereas cardiac autonomic neuropathy is a central determinant

of the diabetes-induced microvascular complication worsening metabolic and functional alterations in diabetic cardiomyopathy [21].

### **Evolution of Diabetic Cardiomyopathy to Clinical Heart Failure**

Diabetic cardiomyopathy is usually asymptomatic in the early stage of its evolution. The first stage is characterized by increased fibrosis and stiffness, reduction of early diastolic filling and increase in atrial filling and enlargement, and an elevated LV end-diastolic pressure [23].

The second stage of diabetic cardiomyopathy is characterized by LV hypertrophy, cardiac remodeling, advancing cardiac diastolic dysfunction. With the progression of diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction and reduced cardiac compliance may coexist with systolic dysfunction which leads to reduced ejection fraction, prolonged pre-ejection performance, an enlarged LV chamber and shortened ejection period [19, 23].

The Cardiovascular Health Study found that, in a cohort of 5201 men and women, the ventricular septal and left posterior myocardial wall thicknesses were greater in diabetic patients than in nondiabetic individuals and this was associated with compromised systolic or diastolic function [24].

According to echocardiographic studies, approximately 40-75% of diabetic patients without coronary heart disease present with diastolic dysfunction. Isolated diastolic dysfunction in the presence of normal left ventricular ejection fraction can be found in 30-50% of the patients with clinical symptoms of heart failure [24].

The restriction of cardiac output in HFpEF is due to impaired diastolic ventricular filling, especially under stress. LV dysfunction in diabetic heart can be unmasked during exercise even in asymptomatic subjects [25]. Patients with type 2 DM with normal myocardial function at rest but an abnormal response to exercise stress had significantly reduced longitudinal diastolic functional reserve index compared to those with a normal stress response, highlighting the important role of myocardial diastolic relaxation in maintaining normal myocardial function and exercise capacity. These findings suggest that impaired cardiac performance after exercise could be a potential tool to detect early contractile dysfunction in DM [24].

Subjects with type 2 DM are more susceptible to preclinical diastolic and systolic dysfunction compared to type 1 patients, supporting a role of insulin resistance-mediated alterations in the determination of early cardiac dysfunction. Diastolic dysfunction was associated with the presence of mild complica-

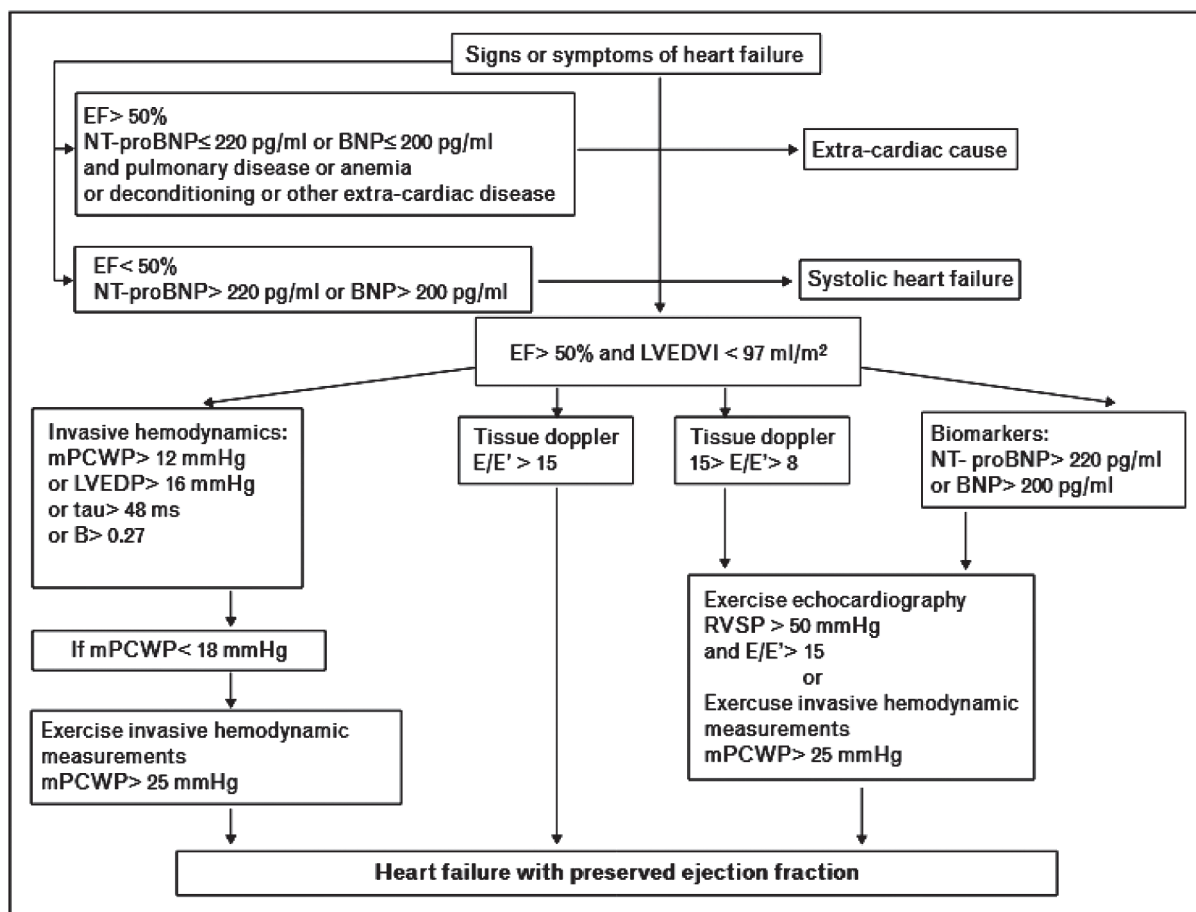


Fig. 2. Algorithm for the diagnosis of diastolic heart failure [29,31].

mPCWP- mean pulmonary capillary wedge pressure; LVEDP- left ventricular end-diastolic pressure, tau- time constant of left ventricular relaxation; B- constant of left ventricular chamber stiffness; E- maximum velocity of early diastolic transmitral flow; E' - early tissue Doppler lengthening velocity

tions, suggesting that the extent of systolic dysfunction may depend more on the magnitude and duration of hyperglycemia [26].

The prognostic significance of elevated blood glucose levels was shown in a study with 454 patients who had been hospitalized for decompensated heart failure. The patients with heart failure with concomitant impaired glucose tolerance or diabetes mellitus died in 50% of cases compared with 36.6% of patients with normal blood glucose levels [27]. In a large cohort study of diabetic patient was shown that glycemic control is an important prognostic factor, in which each 1% increase in glycosylated hemoglobin was associated with 8% increased risk of HF [28].

### Diagnosis of diastolic dysfunction

Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction are early and characteristics but not specific for diabetic cardiomyopathy.

The European Society of Cardiology has suggested criteria for the diagnosis of diastolic dysfunction [29]:

1. Signs or symptoms of heart failure;
2. Preserved left ventricular systolic function and normal left ventricular volume indices;
3. Evidence of diastolic dysfunction.

The combination of two assessments such as Doppler index E/E' by echocardiography and the measurement of the heart failure marker like brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal- pro- brain natriuretic peptide (NT-proBNP in diabetic patients may confirm the diagnosis of diastolic heart failure (Fig.2) [26, 31]:

BNP and pro-BNP levels tend to be lower in patients with diastolic heart failure (DHF) when compared with patients with systolic heart failure and may be within normal limits. BNP showed a sensitivity of 92% and specificity of 72 % for LV systolic dysfunction [30]. Furthermore, plasma brain natriuretic peptide levels have been found significantly higher in HF patients with DM than in non-diabetic patients at the same HF score.

Cardiac catheterization is the gold standard to assess abnormal left ventricular relaxation, filling, di-

astolic distensibility and stiffness. An end-diastolic pressure  $>16\text{mmHg}$  measured in the left ventricle provides an evidence of diastolic dysfunction (Fig.2) [29,31].

Patients with DHF have a high prevalence of structural heart disease such as concentric LV remodeling and concentric hypertrophy. Left ventricular (LV) hypertrophy and mass can be easily identified by echocardiography, and it is recommended as the primary noninvasive test in the diagnosis of DHF. Echocardiograms obtained in patients enrolled in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial before initiation of randomized therapy found that 14% had normal LV geometry, 34% concentric remodeling, 43% concentric hypertrophy, and 9% eccentric hypertrophy [32]. The echocardiographic substudy of the Irbesartan for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial found that 46% of the patients enrolled had normal LV geometry [33].

The development of new ultrasound techniques such as echo strain imaging and the use of magnetic resonance imaging has proved to be effective in the measurements of diastolic functional status [32]. The Doppler measurement of trans mitral blood flow during left ventricular filling is widely used. The velocity ratio (E/A) of the passive, early diastolic inflow (E wave) to the active influx as a result of atrial contraction (A wave) is simple to determine. Impaired compliance of the left ventricle results in an increased proportion of active filling by atrial contraction and the E/A ratio is reversed ( $E/A < 1$ ) [34]. Color Doppler M-mode is a method for measuring mitral to apical early diastolic flow propagation.

The time delay of apical filling is related to left ventricular relaxation. A velocity of flow propagation (V)  $>50\text{ cm/s}$  is considered normal, while a velocity  $<45\text{ cm/s}$  reflects diastolic dysfunction. Tissue Doppler techniques allow the measurement of myocardial velocities at the level of the mitral ring. The E/e- ratio correlates well with the end-diastolic filling pressure [34, 35].

Another structural indicator of diastolic dysfunction is the assessment of left atrial size and function. Left atrial (LA) enlargement was present in the majority of patients with DHF; 53% of patients enrolled in the TOPCAT trial and 66% of patients enrolled in the I-PRESERVE trial had some degree of left atrial enlargement [32,33].

## References

- Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P., Polak J.F., Tracy R.P., Kitzman D.W. et al. *Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study*. J Am Coll Cardiol. 2000, 35(6), p. 1628–37.
- Sarma S., Mentz R.J., Kwasny M.J., Fought A.J., Huffman M., Subacius H. et al. on behalf of the EVEREST investigators. *Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial*. Eur J Heart Fail. 2013, 15, p. 194-202.
- Wang Z.V., Hill J.A. *Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism*. Circulation. 2015, 131, p. 771–773.
- Trachanas K., Sideris S., Aggeli C. et al. *Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment*. Hellenic J Cardiol. 2014, 55, p. 411–421.
- Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. Eur Heart J. 2013, 4, p. 3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/eh1108
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol. 2013, 62, p. 147–239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
- Guanghong Jia, Michael A. Hill, James R. Sowers. *Diabetic Cardiomyopathy*. Circulation Research. 2018, 122, p. 624-638.
- Maisch B., Alter P., Pankuweit S. *Diabetic cardiomyopathy: fact or fiction?* Herz. 2011, 36, p. 102–115.
- Witteles R.M., Fowler M.B. *Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options*. J Am Coll Cardiol. 2008, 51, p. 93–102.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. Circulation. 2013, 128, p. 1810–52.
- Lindman B.R., Dávila-Román V.G., Mann D.L. et al. *Cardiovascular Phenotypes in HFpEF Patients with and without Diabetes*. JACC. 2014, 64, p. 541-549.
- Boyer J.K., Thanigaraj S., Schechtman K.B., Pérez J.E. *Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus*. Am J Cardiol. 2004, 93, p. 870-5.
- Teupe C., Rosak C. *Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure, Difficulties with relaxation*. Diabetes Research and Clinical Practice. 2012, 97, p. 185-194.
- Jia G., De Marco V.G., Sowers J.R. *Insulin resistance and hyperinsulinemia in diabetic cardiomyopathy*. Nat Rev Endocrinol. 2016, 12, p. 144-153.

15. Aragno M., Mastrocola R., Medana C. et al. *Oxidative stress-dependent impairment of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes*. *Endocrinology*. 2006, 147, p. 5967–5974.
16. Cai L., Li W., Wang G., Guo L., Jiang Y., Kang Y.J. *Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway*. *Diabetes*. 2002, 51, p. 1938–1948.
17. Letonja M., Petrovic D. *Is diabetic cardiomyopathy a specific entity?* *World J Cardiology*. 2014, 6(1), p. 8-13.
18. Guanghong Jia, Michael A. Hill, James R. Sowers. *Diabetic Cardiomyopathy*. *Circulation Research*. 2018, 122, p. 624-638.
19. Tate M., Deo M., Cao A.H., Hood S.G., Huynh K., Kiriazis H., Du X.J., Julius T.L., Figtree G.A., Dusting G.J., Kaye D.M., Ritchie R.H. *Insulin replacement limits progression of diabetic cardiomyopathy in the low-dose strepto-izotocin-induced diabetic rat*. *Dab Vasc Dis Res*.
20. Catena C., Colussi G., Brosolo G. et al. *Aldosterone and aldosterone antagonists in cardiac disease: what is known, what is new*. *Am J Cardiovasc Dis*. 2012, 2, p. 50-57.
21. Falcao-Pires I., Leite-Moreira A.F. *Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment*. *Heart Fail Rev*. 2012, 17, p. 325–344.
22. Kumar R., Yong Q.C., Thomas C.M., Baker K.M. *Intracardiac intracellular angiotensin system in diabetes*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012, 302, p. 510-517.
23. Lee M., Gardin J.M., Lynch J.C., Smith V.E., Tracy R.P., Savage P.J., Szklo M., Ward B.J. *Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: the Cardiovascular Health Study*. *Am Heart J*. 1997, 133, p. 36–43.
24. Brooks B.A., Franjic B., Ban C.R., Swaraj K., Yue D.K., Celermajer D.S. et al. *Diastolic dysfunction abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*. 2008, 10(9), p. 739–46.
25. Poulsen M.K., Henriksen J.E., Dahl J., Johansen A., Gerke O., Vach W. et al. *Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease*. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010, 3(1), p. 24–31.
26. Astorri E., Fiorina P., Contini G.A., Albertini D., Magnati G., Astorri A. et al. *Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients*. *Clin Cardiol*. 1997, 20, p. 536-40.
27. Berry C., Brett M., Stevenson K., McMurray J.J., Norrie J. *Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance diabetes in acute heart failure*. *Heart*. 2008, 94(3), p. 296–304.
28. Iribarren C., Karter A.J., Go A.S., Ferrara A., Liu J.Y., Sidney S. et al. *Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes*. *Circulation*. 2001, 103, p. 2668-73.
29. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E., Rusconi C., Flachskampf F.A., Rademakers F.E. et al. *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology*. *Eur Heart J*. 2007, 28(20), p. 2539–50.
30. Bhalla M.A., Chiang A., Epshteyn V.A., Kazanegra R., Bhalla V., Clopton P. et al. *Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus*. *J Am Coll Cardiol*. 2004, 44, p. 1047-52.
31. Zile M.R., Baicu C.F., Gaasch W.H. *Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle*. *N Engl J Med*. 2004, 350(19), p. 1953–9.
32. Shah A.M., Shah S.J., Anand I.S. *Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial*. *Circ Heart Fail*. 2014, 7, p. 104–115.
33. Zile M.R., Gottdiener J.S., Hetzel S.J. et al. *Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction*. *Circulation*. 2011, 124, p. 2491 – 2501.
34. Mandinov L., Eberli F.R., Seiler C., Hess O.M. *Diastolic heart failure*. *Cardiovasc Res*. 2000, 45(4), p. 813–25.
35. Santos A.B., Kraigher-Krainer E., Gupta D.K. et al. *Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction*. *Eur J Heart Fail*. 2014, 16, p. 1096 – 1103.

## EVALUAREA PERFORMANȚEI CHESTIONARELOR EPWORTH ȘI STOP-BANG ÎN PROGNOSTICAREA SASO

Victoria SÎRCU, Diana SREBNEAC, Elena ZATIC, Alexandru CORLĂTEANU

Disciplina Pneumologie/Alergologie, Departamentul Medicina Internă,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Republica Moldova, Chișinău, str. Ștefan cel Mare, 165

Tel. +00(373)079571600, e-mail: alexandru\_corlateanu@yahoo.com, alexandru.corlateanu@usmf.md

**Rezumat. Introducere:** În ultimii ani prevalența sindromului de apnee obstructivă în somn (SAOS) este în creștere însă o mare parte din acești bolnavi rămân nediagnosticați. Chestionarul STOP-Bang și scala de evaluare a somnolenței Epworth sunt metode de screening eficiente și pe larg răspândite în diagnosticul SAOS. **Scop:** Evaluarea performanței chestionarelor Epworth și STOP-Bang în prognosticarea SAOS. **Material și Metodă:** 422 pacienți au fost incluși în studiu. Au fost determinate: sexul, vârsta, datele antropometrice și datele poligrafiei cardiorespiratorii. Toți pacienții au fost anchetați conform chestionarelor STOP-Bang și scala Epworth. **Rezultate:** Vârsta medie a pacienților cu SAOS și fără SAOS este de  $58 \pm 10,1$  ani și  $40 \pm 13,1$  ani, IMC  $36 \pm 8$  și  $30 \pm 6,6$ , circumferința gâtului  $44 \pm 5$  cm și  $39 \pm 3,3$  cm, SpO<sub>2</sub>  $91,66 \pm 5,65$  % și  $95,71 \pm 1,09$  %, scorul Epworth  $12 \pm 5$  și  $5 \pm 2,25$  puncte, AHI =  $39,90 \pm 27,13$  evenimente / oră și  $1,13 \pm 1,26$  evenimente / oră respectiv. În urma analizei curbelor ROC pentru chestionarul STOP-Bang și a scalei Epworth s-a determinat că valorile ariei de sub curbă (AUC) sunt de 0,938 și 0,914 respectiv. **Concluzii:** Chestionarul STOP-Bang și scala Epworth au demonstrat o performanță înaltă în prognosticarea SAOS.

**Cuvinte-cheie:** Sindromul de apnee obstructivă în somn, SAOS, chestionarul STOP-Bang, scala Epworth.

### Summary. Evaluation of the performance of questionnaires EPWORTH and STOP-BANG in prognosis SASO

**Introduction:** In recent years, the prevalence of obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is increasing, though many of these patients remain undiagnosed. The STOP-Bang questionnaire and the Epworth sleepiness scale are efficient and widespread screening methods in OSA diagnosis. **Aim:** Evaluation of predictive value of Epworth and STOP-Bang questionnaires in SAOS prognosis. **Methods:** 422 patients were enrolled in the study. Gender, age, anthropometric data and cardiorespiratory polygraphy data were examined. All patients were investigated according to the STOP-Bang questionnaires and the Epworth scale. **Results:** The mean age of patients with OSA and without OSA was  $58 \pm 10,1$  years and  $40 \pm 13,1$  years, BMI  $36 \pm 8$  kg/m<sup>2</sup> and  $30 \pm 6,6$  kg/m<sup>2</sup>, neck circumference  $44 \pm 5$  cm and  $39 \pm 3,3$  cm, SpO<sub>2</sub>  $91.66 \pm 5,65\%$  and  $95,71 \pm 1,09\%$ , Epworth score  $12 \pm 5$  and  $5 \pm 2,25$  points, AHI  $39,90 \pm 27,13/h$  and  $1,13 \pm 1,26/h$  respectively. The analysis of the ROC curves for the STOP-Bang questionnaire and the Epworth scale showed that the area under the curve (AUC) was 0,938 and 0,914 respectively. **Conclusions:** STOP-Bang questionnaire and the Epworth scale have shown a high performance in prognosis of OSA

**Key-words:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSA, STOP-Bang questionnaire, SBQ, Epworth sleepiness scale, ESS.

### Резюме. Оценка эффективности вопросов EPWORTH и STOP-BANG в прогностике SASO.

**Вступление:** В последние годы распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне (ОАС) увеличивается, но всё-таки большая часть этих пациентов остается не диагностированной. Анкета STOP-Bang и шкала оценки сонливости Epworth являются эффективными и широко используемыми методами скрининга в диагностике ОАС. **Цель:** Оценка эффективности анкеты STOP-Bang и шкалы Epworth в прогнозе ОАС. **Материал и методы.** В исследование было включено 422 пациента. Пол, возраст, антропометрические данные и данные кардиореспираторной полиграфии были определены. Все пациенты были исследованы согласно анкете STOP-Bang и шкале Epworth. **Результаты:** Средний возраст пациентов с ОАС и без ОАС составляет  $58 \pm 10,1$  лет и  $40 \pm 13,1$  лет, ИМТ  $36 \pm 8$  кг/м<sup>2</sup> и  $30 \pm 6,6$  кг/м<sup>2</sup>, окружность шеи =  $44 \pm 5$  см и  $39 \text{ см} \pm 3,3$ , SpO<sub>2</sub>  $91,66 \pm 5,65\%$  и  $95,71 \pm 1,09\%$ , балл по шкале Epworth  $12 \pm 5$  и  $5 \pm 2,25$ , АИИ  $39,90 \pm 27,13/ч$  и  $1,13 \pm 1,26/ч$  соответственно. После анализа кривых ROC для анкеты STOP-Bang и шкалы Epworth было определено, что значения под кривой (AUC) составляли 0,938 и 0,914 соответственно. **Выводы:** Анкета STOP-Bang и шкала Epworth продемонстрировали высокую эффективность в прогнозе ОАС.

**Ключевые слова:** синдром обструктивного апноэ во сне, ОАС, анкета STOP-Bang, шкала Epworth.

### Introducere

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SAOS) se definește ca prezența a 5 episoade de apnee/hipopnee sau mictotreziri legate de efortul respirator pe oră de somn însoțite de somnolență diurnă excesivă

neexplicată de alți factori și  $\geq 2$  simptome cum ar fi: sforăitul puternic, apnei semnalate de anturaj, micro-treziri nocturne recurente datorate „gasping-ului” în timpul somnului sau senzației de înecare, somn neodihnit, oboseală diurnă, lipsă de concentrare. De

asemenea SAOS se stabilește în prezența a  $\geq 15$  evenimente obstructive pe oră de somn [1].

Prevalența SAOS în populația generală este de 9-38% cu toate acestea maladia rămâne a fi frecvent nedagnosticată [2]. Pentru depistarea precoce, scăderea mortalității și preîntâmpinarea cazurilor severe de boală ca metode de screening au fost implementate câteva chestionare ce permit cuantificarea anumitor parametri și identificarea pacienților cu risc crescut de SAOS.

Cu ajutorul chestionarului STOP-Bang se evaluează criteriile ca: sforăitul, oboseala, pauzele respiratorii, hipertensiunea arterială, indicele masei corporale, vârstă, circumferința gâtului, sexul. Chestionarul poate fi autoadministrat de către pacient, el răspunzând la aceste întrebări cu „Da” sau „Nu” acumulează un scor de 0-8 puncte în baza căruia se stabilește riscul de SAOS [3, 4].

În chestionarul de evaluare a somnolenței Epworth pacientul evaluează de la 0 la 3 diverse situații alese ce reprezintă diverse nivele de somnolență pe care persoanele le întâlnesc în viața cotidiană. Scorul acumulat de pacient poate fi de la 0 la 24, scorul mai mare de 10 puncte indicând o somnolență diurnă semnificativă [5, 6].

Standardul de aur în diagnosticul SAOS este polisomnografia (PSG), însă ea necesită echipament special, utilizează multe resurse și este costisitoare [7]. Dispozitivele portabile sunt utilizate ca o alternativă a PSG la pacienții cu o probabilitate pre-test înaltă de un SAOS moderat sau sever [8], nu ar trebui utilizate dacă este suspectată o altă tulburare de somn sau dacă pacientul are maladii (comorbidități) care predispun la tulburări de respirație legate de somn non-SAOS. Aceste condiții includ unele comorbidități, dar nu se limitează la boli pulmonare moderate până la severe, boli neuromusculare, insuficiență cardiacă congestivă, tulburări de mișcare în timpul somnului, parasomnii, convulsii legate cu somnul etc.

Scopul lucrării este determinarea sensibilității și specificității chestionarelor STOP-Bang și scalei de evaluare a somnolenței Epworth utilizând metoda curbilor ROC și determinarea corelației între rezultatele chestionarelor și datele poligrafiei cardio-respiratorii (indicele apnee-hipopnee (AHI), saturația cu oxigen al sângelui (SpO<sub>2</sub>)).

### Material și metode

În studiu au fost înrolați 422 pacienți cu risc de SAOS

Criteriile de includere: pacienții la care traseele de poligrafie au îndeplinit criteriile de calitate pentru interpretare corectă; vârsta peste 18 ani, pacienții cărora li s-au putut efectua: anamneza, chestionarul de

somnolență Epworth (ESS), chestionarul Stop-Bang, examenul fizic și au semnat consimțământul informat pentru includerea în studiu. Criterii de excludere: pacienții cu parasomnie, hipersomnie; afecțiuni neuromusculare; insuficiență cardiacă congestivă.

Inițial pacienții au fost selectați conform datelor anamnestice, pacienții acuzând: simptome diurne (somnolență diurnă excesivă, oboseală, cefalee matinală, scăderea capacității de concentrare, iritabilitate, depresie); simptome nocturne (sforăit, apnee relate de către anturaj, senzație de sufocare și „gaspung” nocturn, insomnii, somn neodihnit, nicturie). Pentru determinarea gradului de somnolență diurnă pacienții au îndeplinit scala Epworth. Au mai fost analizate: vârsta, sexul, date antropometrice (indicele masei corporale (IMC), circumferința gâtului). Simptomele și datele examenului fizic au fost cuantificate cu ajutorul chestionarului STOP-Bang pentru determinarea riscului de SAOS. Toți pacienții au fost supuși unei înregistrări poligrafice, conform standardelor în vigoare, cu ajutorul unui aparat portabil (SOMNO-Lab2, Weinmann, Germania). Prin poligrafia cardio-respiratorie s-au înregistrat următorii parametri:

- Flux oronazal: s-a utilizat canula nazala, prin intermediul căreia s-a înregistrat și sforăitul;
- Efortul respirator toracic și abdominal (util pentru diferențierea apneei centrale, mixte sau obstructive) a fost înregistrat cu ajutorul unor centuri prevăzute cu senzori de întindere;
- Poziția corpului a fost înregistrată printr-un senzor atașat în dispozitiv;
- Saturația în oxigen a sângelui arterial periferic a fost înregistrată cu ajutorul unui pulsoximetru încorporat în sistemul de înregistrare;
- Frecvența cardiacă s-a înregistrat prin intermediul aceuiași dispozitiv (pulsoximetru).

Diagnosticul și validarea evenimentelor respiratorii au fost stabilite în conformitate cu criteriile AAMS Version 2.1 (iulie 2,2014) (American Academy of Sleep Medicine).

### Analiza Statistică

Analiza statistica a fost efectuată cu ajutorul aplicației SPSS Statistics v.25 și Microsoft Excel. S-au utilizat statistica descriptivă pentru determinarea valorilor medii, deviațiilor standard. De asemenea a fost analizat modelul regresiei logistice (analiza curbilor ROC). Datele sunt prezentate sub forma valoarea medie  $\pm$  deviația standard. Valoarea  $p \leq 0,05$  a fost considerată statistic semnificativă.

### Aspecte etice

Studiul a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină



și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (numărul de omologare 39/44 din 28.05.2015).

### Rezultatele obținute

Studiul a fost realizat pe 422 pacienți cu SAOS și fără SAOS. Au fost calculate valorile medii ale parametrilor antropometrici și al markerilor clinici (tabelul 1). Predictorii tradiționali precum vârsta, circumferința abdominală, circumferința gâtului, IMC au fost asociați cu prezența SAOS la persoanele incluse în studiu. Pacienții cu SAOS au acumulat un scor Epworth mediu de 12 ce indică o somnolență diurnă excesivă la acest grup de pacienți.

Tabelul 1.

#### Markerii clinici și antropometrici la pacienții cu și fără sindrom de apnee obstructivă în somn

	Pacienți cu SASO	SD	Pacienți fără SASO	SD	p
Vârsta	58	10,1	40	13,1	0,17
Scor Epworth	12	5	5	2,5	0,00
Circumferința gâtului (cm)	44	5	39	3,3	0,00
Circumferința abdominală (cm)	119	18	96	14,1	0,00
Masa (kg)	108	25	88	18,9	0,00
Talia (cm)	173	9	171	8,5	0,18
IMC	36	8	30	6,6	0,00

În urma studiului poligrafic s-a demonstrat că pacienții cu SAOS avînd valoarea medie a AHI =  $39,90 \pm 27,13$  /oră comparativ cu pacienții fără SAOS AHI  $1,13 \pm 1,26$  /oră (tabelul 2).

Tabelul 2.

#### Caracteristicile somnului la pacienții cu și fără sindrom de apnee obstructivă în somn.

	Pacienții cu SASO	SD	Pacienții fără SASO	SD	p
AHI (evenimente/ora)	39,90	27,13	1,13	1,26	0,0001
Cea mai lungă apnee(s)	56,75	27,07	11,84	13,25	0,0001
SpO2 medie (%)	91,66	5,65	95,71	1,09	0,0001
SpO2minimă (%)	72,24	13,53	88,11	3,55	0,0001

În urma analizei curbelor ROC pentru chestionarul STOP-Bang și a scorului Epworth s-a determinat că valorile ariei de sub curbă (AUC) sunt de 0,938 și 0,914 respectiv de unde putem concluda că chestiona-

rul STOP-Bang și scorul Epworth au valori predictive înalte în diagnosticul SAOS (figura 1).

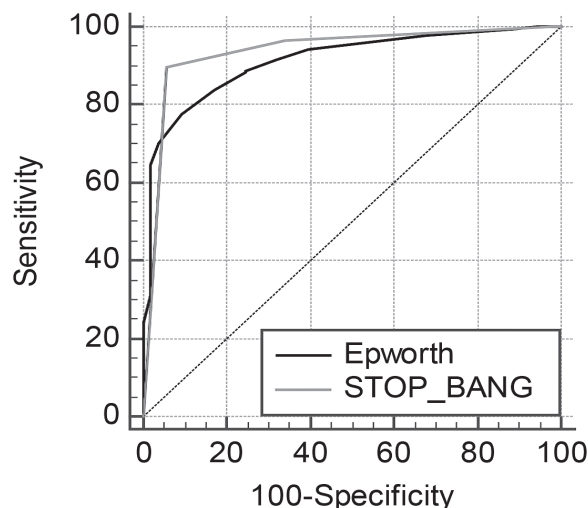


Fig. 1. Evaluarea performanței chestionarelor Epworth și STOP BANG în prognosticarea SASO

### Discuții

Studiul dat demonstrează valoarea predictivă înaltă a parametrilor cel mai frecvent folosiți în diagnosticul SAOS. Obezitatea, vârsta, valorile crescute ale circumferinței gâtului sunt factori de risc importanți în dezvoltarea SAOS [1, 2]. Scorul Epworth înalt prezent la pacienții cu SAOS indică prezența somnolenței diurne excesive, el fiind unul din principalele simptome ale bolii.

Hipoxia intermitentă prezentă la pacienții cu SAOS joacă un rol major în fiziopatologia bolii ducând la apariția complicațiilor cardio-metabolice precum sindromul metabolic, diabet zaharat, hipertensiune arterială, aritmii [9]. Analiza curbelor ROC pentru chestionarul STOP-Bang și Epworth a demonstrat o valoare a AUC mai mare de 0,9 ceea ce demonstrează ca ambele chestionare sunt eficiente pentru prognosticarea SAOS, iar diferența AUC de 0,0244 indică că chestionarul STOP-Bang are o eficiență mai înaltă.

O metodă de screening ideală pentru SAOS ar trebui să includă evaluarea simptomelor maladiei, să fie fezabil și cu o valoare diagnostică înaltă. Chestionarul STOP-Bang evaluează atât simptomele SAOS (sforăit, oboseală etc.) cât și datele clinice ale pacientului (IMC, vârstă etc.), pe cînd scala Epworth evaluează doar somnolența diurnă. Din această cauză chestionarul STOP-Bang ar demonstra un scor predictiv mai înalt.

Selectarea unei metode de screening eficiente în diagnosticul SAOS ar permite reducerea morbidității, frecvenței complicațiilor, cât și a costurilor pentru îngrijirile medicale.

În studiu de meta-analiză publicat de Hsiao-Yean

Chiu et. al. [10] s-a determinat că sensibilitatea și specificitatea chestionarului STOP-Bang este de 90%, 36% iar a scorului Epworth de 47%, 62%.

### Concluzii

Chestionarul STOP-Bang și scorul Epworth au demonstrat o performanță înaltă în screening-ul SAOS. În urma analizei curbei ROC chestionarul STOP-Bang a demonstrat o sensibilitate și specificitate mai înaltă comparativ cu scala de evaluare a somnolenței Epworth.

### Bibliografia

1. V. Botnaru, A. Corlateanu, I. Moldovanu. *Sindromul de apnee obstructivă în somn*. Protocol clinic național, 2017.
2. C. V. Senaratna et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review*. Sleep Med. Rev. 2017, 34, p. 70–81.
3. M. Nagappa, P. Liao, J. Wong, D. Auckley. *Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS ONE. 2015, 10(12).
4. F. Chung, H. R. Abdullah, P. Liao. *STOP-Bang Questionnaire A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea*. Chest. 2016, 149(3), p. 631–638.
5. T. B. Kendzerska, P. M. Smith, R. Brignardello-Petersen, R. S. Leung, G. A. Tomlinson. *Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: A systematic review*. Sleep Med. Rev. 2013, p.1-11.
6. M. W. Johns. *A New Method for Measuring Day-time Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale*. Sleep. 1991, 14(6), p. 540–5.
7. P. Shekelle, J.-E. C. Holty, T. D. Denberg, A. Qaseem. *Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults*. Ann. Intern. Med. 2015, 162(6), p. 456.
8. M. Foroughi, H. Razavi, M. Malekmohammad, P. A. Naghan, H. Jamaati. *Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in adults: A brief review of existing data for practice in Iran*. Tanaffos. 2016, 15(2), p. 70–74.
9. S. Ryan Kimoff. *Obstructive Sleep Apnea*. International Encyclopedia of Public Health. Sixth Edition. Elsevier Inc. 2016, p. 308-314. ISBN 9780128037089.
10. H. Chiu et al. *Diagnostic Accuracy of the Berlin Questionnaire, STOP-Bang, STOP, and Epworth Sleepiness Scale in Detecting Obstructive Sleep Apnea: A Bivariate Meta-analysis*. Sleep Med. Rev. 2016.

## RĂSPÂNDIREA DISLIPIDEMIEI ȘI A OBEZITĂȚII ÎN RÂNDUL FEMEILOR TINERE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Svetlana GAVRILIUC<sup>1</sup> - asistent universitar; Oxana SÂRBU<sup>1</sup> - asistent universitar;  
Diana SASU<sup>1</sup> - asistent universitar; Majd OMARY<sup>2</sup> - student anul VI;  
Awawdi RAJEH<sup>2</sup> - student anul VI; Valeriu ISTRATI<sup>1</sup> - profesor universitar

<sup>1</sup>Disciplina Medicina Internă Semiologie, Departamentul de Medicină Internă, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Facultatea Medicină 2, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 79 161 999, svetlana.gavriliuc@usmf.md

**Rezumat.** În pofida progreselor semnificative în promovarea sănătății cardiovasculare, în Republica Moldova, bolilor cardiovasculare li se atribuie 59% în structura mortalității generale. Dislipidemia și obezitatea sunt recunoscute ca factori de risc cardiovascular modificabili, astfel impactul impetuos al acestora poate fi influențat. Delimitarea timpurie a grupurilor de pacienți cu risc cardiovascular sporit va optimiza diagnosticul la etapele presimptomatice, ceea ce conferă importanță pentru strategiile individualizate de profilaxie în rândul tinerilor. *Scopul.* Estimarea ratei obezității și a dislipidemieii în lotul femeilor tinere din Republica Moldova. *Materiale și metode.* Studiul transversal a fost realizat cu participarea a 302 femei tinere (17-29 ani), aparent sănătoase, înmatriculate la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu” în 2011. S-au analizat următorii parametri biochimici și antropometrici: HDL colesterol, colesterol total, trigliceride, non-HDL colesterol, indicele masei corporale, circumferința abdominală. *Rezultate.* Rezultatele studiului au demonstrat că peste 47% (143 subiecți) din populația tânără studiată au prezentat cel puțin un parametru lipidic modificat (hipertrigliceridemie (23%), hipercolesterolemie (28,6%), concentrația serică de non-HDL colesterol mărită (23%) și reducerea concentrației serice a HDL colesterolului (57%)). Obezitatea de tip abdominal a fost documentată la 86 de participante de sex feminin (28,5%), iar 19,5% au fost supraponderale / obeze conform parametrului IMC (criterii OMS), dintre care 15 tinere au fost obeze. *Concluzii.* În rândul femeilor tinere din Republica Moldova s-a constatat o rată alarmantă a dislipidemie și a obezității asimptomatice. Constatările noastre susțin necesitatea aplicării precoce a unor strategii personalizate în acest grup de vârstă.

**Cuvinte-cheie:** obezitate, dislipidemie, factor de risc cardiovascular.

**Summary. The rate of obesity and dyslipidemia among young moldovan women.**

Despite significant advances in the promotion of cardiovascular health, cardiovascular diseases in the Republic of Moldova are responsible for 59% of the overall mortality rate. Dyslipidaemia and obesity are recognized modifiable cardiovascular risk factors, thus their tremendous impact can be influenced. Early identification of patient groups at high risk will optimize the diagnosis at preclinical stages and is important for potential individualized preventive interventions in the young people. *The aim:* to estimate the rate of obesity and dyslipidaemia in the cohort of female population in the Republic of Moldova. *Materials and methods.* The cross-sectional study was performed, involving 302 women (17 – 29 years old), apparently healthy, enrolled at State University of Medicine and Pharmacy „N. Testemitsu” in 2011. The following biochemical and anthropometric parameters were analyzed: HDL cholesterol, total cholesterol, triglycerides, non-HDL cholesterol, body mass index, abdominal circumference. *Results.* The results of the study showed that over 47% (143 subjects) of the young study population had at least one lipid parameter (hypertriglyceridemia (23%), hypercholesterolaemia (28,6%), increased serum non-HDL cholesterol (23%) and decreased serum HDL cholesterol (57%). Abdominal obesity was documented in 86 female participants (28,5%), 19,5% were overweight/obese according to the IMC parameter (WHO criteria) but only 15 with obesity. *Conclusions.* An alarming rate of dyslipidemia and asymptomatic obesity was found among young women in the Republic of Moldova. Our findings support the need for early implementation of personalized strategies for prevention at this age group.

**Key-words:** obesity, dyslipidaemia, cardiovascular risk factor, young.

**Резюме. Распространенность ожирения и дислипидемии среди молодых женщин Республики Молдова.**

Несмотря на значительные успехи в области сердечно-сосудистого здоровья, 59% общего уровня смертности в Республике Молдова приходится на сердечно-сосудистые заболевания. Дислипидемия и ожирение считаются модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска, поэтому на их воздействие можно повлиять. Раннее определение групп пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском позволит оптимизировать диагностику на субклинической стадии, что придает большое значение индивидуальным стратегиям профилактики среди молодых людей. *Цель:* определение распространенности ожирения и дислипидемии в группе молодых женщин Республики Молдова. *Материалы и методы.* Исследование проводилось с участием 302 здоровых женщин (17-29 лет), поступившие в 2011 в ГМФУ имени Николае Тестемицану. Были проанализированы следующие биохимические и антропометрические параметры: холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов низкой плотности, индекс массы тела, окружность живота. *Результаты.* Результаты исследования показали, что более 47% (143 субъекта) из молодого исследуемого населения имели, по крайней мере, один измененный липидный параметр (гипертриглицеридемия (23%), гиперхолестеринемия (28,6%), повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (23%) и снижение уровня ЛПВП (57%). Абдоминальное ожирение было зарегистрировано у 86 участницы (28,5%) и 19,5% имели избыточный вес / ожирение в соответствии с параметром индекса массы тела (критерии ВОЗ) из которых с ожирением только 15. *Выводы.* Тревожный уровень дислипидемии и бессимптомного ожирения был обнаружен среди молодых женщин в Республике Молдова. Наши результаты подтверждают необходимость раннего внедрения персонализированных стратегий профилактики в этой возрастной группе.

**Ключевые слова:** ожирение, дислипидемия, сердечно-сосудистый фактор риска.

**Introducere.**

În pofida succeselor semnificative în domeniul profilaxiei bolilor cardiovasculare (BCV) conform datelor Biroului Național de Statistică, BCV reprezintă cauza principală de morbiditate și mortalitate în Republica Moldova [1]. Prin urmare, rolul strategiilor personalizate de profilaxie rămâne evident, iar influențarea impactului factorilor de risc cardiovascular modificabili ar optimiza reducerea considerabilă a poverii bolilor cardiovasculare. Resursele limitate și costurile înalte ale managementului acestor afecțiuni au determinat redirecționarea studiilor științifice spre estimarea biomarkerilor cardiovasculari de risc și stratificarea acestuia în vederea inițierii măsurilor personalizate de profilaxie la etapa presimptomatică.

Deși, obezitatea și dislipidemia sunt studiate exhaustiv la anumite categorii de subiecți (copil, adolescent, adult, bătrân), profilul acestor factori de

risc la tineri este documentat insuficient. În categoria persoanelor tinere rata de adresabilitate este destul de joasă, deoarece ei sunt la etapa asimptomatică, motiv ce prezintă interes sporit pentru studierea acestor particularități în vederea optimizării stratificării riscului cardiovascular. Anume la această vârstă apar tendințele de a adopta un mod de viață nesănătos, potențând susceptibilitatea pentru obezitate și toate consecințele morbide ale acesteia.

**Material și metode**

Studiul a fost realizat în IMSP Clinica Universitară de Asistență Medicală Primară a USMF „Nicolae Testemițanu”, obținând aprobarea Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (21.02.2011) și reprezintă parte integrantă a proiectelor instituționale #11.817.09.21A, 2011-2014 „Polimorfismul molecular genetic al factorilor me-

Tabelul 1

## Valorile prag pentru spectrul lipidic

Valoarea prag	TC	HDLc	nonHDLc	TG
Nivel optim	<5,0 mmol/l	≥1,0* mmol/l ≥1,2** mmol/l	<3,8 mmol/l	<1,7 mmol/l
Nivel de risc	≥5,0 mmol/l	<1,0* mmol/l <1,2** mmol/l	≥3,8 mmol/l	≥1,7 mmol/l

tabolici de risc cardiovascular la persoanele tinere” și #15.817.04.42A, 2015-2018 „Identificarea și validarea Biomarkerilor Genetici și Epigenetici în bolile cronice Non-Transmisibile cu impact major asupra sănătății publice”. Conducătorul proiectelor a fost Curocichin Ghenadie, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar. Lotul de studiu a constituit 302 de studenți tineri, aparent sănătoși, înmatriculați la anul I la USMF „Nicolae Testemițanu”.

Au fost analizați următorii parametri biochimici și antropometrici: HDL colesterol (HDLc), colesterol total (CT), trigliceride (TG), non-HDL colesterol (non-HDLc), indicele masei corporale (IMC), circumferința abdominală (CA). Subiecții de sex feminin cu valorile IMC >25kg/m<sup>2</sup> au fost incluse în categoria celor supraponderale/obeze, iar tinerele femei cu valorile CA >80 cm au fost considerate cu obezitate de tip central. Modificările spectrului lipidic au fost estimate conform recomandărilor Societății Europene de Cardiologie și a Protocolului clinic național (tabelul 1). Dislipidemia a fost interpretată starea când la subiect se atestă cel puțin un parametru lipidic modificat.

Datele colectate au fost analizate prin intermediul Programului Statistica, v.6.0 (StatSoft).

### Rezultate și discuții

În general, mediile indicilor de interes în lotul de studiu au fost sub valorile prag, ceea ce denotă faptul că majoritatea lotului se caracterizează prin valori în limita de referință a parametrilor studiați ceea ce nu exclude existența subiecților cu valori ale profilului lipidic modificate proaterogen. Lotul s-a caracterizat prin următoarele valori medii: CA 74,44±0,1 cm; IMC 22,42±0,12 kg/m<sup>2</sup>; HDLc 1,30±0,05 mmol/l; colesterol total 4,39±0,05 mmol/l; trigliceride 1,43±0,02 mmol/l; non-HDLc 3,23±0,02 mmol/l. Dintre toți subiecții de sex feminin studiați cu cel puțin un parametru lipidic modificat au fost 143 paciente (47,3%), dintre ele 102 (71,3%) cu un parametru modificat, 37 paciente (25,87%) cu doi parametri modificați, 3 paciente (2%) cu 3 parametri modificați și o singură pacientă cu patru parametri proaterogen modificați (figura 1). Rezultatele studiului au demonstrat că cel mai frecvent parametru lipidic modificat documentat

a fost reducerea concentrației serice de HDL colesterol - 57%. În structura dislipidemiei urmează hipercolesterolemie cu 28,6%, hipertrigliceridemie în 23% cazuri și concentrația serică de non-HDL colesterol mărită -23%. Obezitatea de tip abdominal a fost documentată la 86 de participante de sex feminin (28,5%), iar 19,5% au fost supraponderale / obeze conform parametrului IMC (criterii OMS), dintre care 15 tinere au fost obeze, ceea ce reprezintă aproximativ 5%.

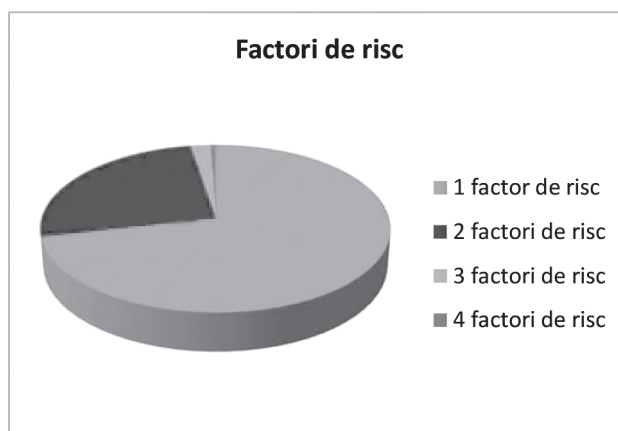


Fig. 1. Ponderea parametrilor lipidici modificați

Utilizând circumferința abdominală în calitate de indicator antropometric de risc cardiovascular, au fost identificate mai multe femei obeze în comparație cu aplicarea criteriilor IMC (clasificarea OMS). Prin urmare, putem presupune că obezitatea evaluată cu indicatorul CA a fost un factor predictor mai robust pentru bolile cardiovasculare. Ashwell M. și colab. au demonstrat că utilizarea IMC drept indicator unic de risc cardiovascular, poate duce la „clasificări eronate” ale persoanelor cu masa corporală în limitele de referință [2]. Ponderea studenților supraponderali/obezi, în funcție de parametrul IMC în studii similare, efectuate în Slovacia și Turcia, a variat de la 17,0% la 47,4% [3, 4] Prevalența obezității de tip central la tinerii studenți italieni a fost mai mică decât în studiul nostru, reprezentând 11% [5]. În Rusia prevalența obezității în rândul tinerilor cu vârsta medie 20,1±1,9 a fost 3,7%, iar 24,4% dintre participanți au fost supraponderali [6]. Analizând rezultatele primului studiu național STEPS consacrat evaluării factorilor de risc pentru bolile cronice netransmisibile, putem

conchide că populația Republicii Moldova duce un mod de viață nesănătos, deoarece 56% din populație este supraponderală, 23% din subiecți fiind obezi, iar 29,4% din populație prezintă nivelul seric al colesterolului total depășind valorile de referință [7].

### Concluzii

În rândul femeilor tinere din Republica Moldova s-a constatat o rată alarmantă a dislipidemie și a obezității asimptomatice. Constatările noastre susțin necesitatea aplicării precoce a unor strategii personalizate în acest grup de vârstă. Inițierea intervenției profilactice timpurii la etapa presimptomatică ar reduce considerabil povara bolilor cardiovasculare.

### Bibliografie

1. Riley L., M. Cowan. *Noncommunicable diseases country profiles 2014*. Geneva: World Health Organization, 2014.
2. Ashwell M., Gibson S. *Waist-to-height ratio as an indicator of "early health risk": simpler and more predic-*

*tive than using a „matrix” based on BMI and waist circumference*. BMJ. 2016, 6(3), p. 010159.

3. Hujova Z. *The prevalence of obesity and hypertension among first-year students at Trnava University in Slovakia*. International Journal of Medicine and Medical Sciences. 2013, 5(8), p. 361-367.

4. Kutlu R., Memetoglu M. *Evaluation of cardiovascular risk factors among university students in Turkey: a cross-sectional survey*. Russian Open Medical Journal. 2013, 2(3), p. 1-5.

5. Zanini G., Magro F., Okunuga B., Pasini F. et al. *Cardiovascular risk factors, diet and lifestyle among a group of italian young adults students*. Int. J. Clin. Cardiol. 2015, 2, p. 018.

6. Peltzer K. et al. *Prevalence of overweight/obesity and its associated factors among university students from 22 countries*. International journal of environmental research and public health. 2014, 11(7), p. 7425-7441.

7. Nichols M. et al. *Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update*. European heart journal. 2014, 35(42), p. 2950-2959.

## INFECȚIA PROTEZELOR ÎN HERNIOPLASTILE ABDOMINALE

Gheorghe POPA, Vladimir IACUB, Tudor ABABII, Luminița VESCU

Catedra de Chirurgie Generală și Semiologie nr.3  
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Rezumat.** Infectarea meșelor sintetice în chirurgia herniilor abdominale reprezintă o problemă majoră în managementul postoperator al bolnavilor operați, care necesită un tratament complex, cu riscul apariției recurenței herniei și dezvoltării complicațiilor sistemice. Studiul reprezintă rezultatele tratamentului chirurgical a 322 pacienți, cu diferite tipuri de hernii abdominale, prin implantarea plaselor sintetice.

**Cuvinte-cheie:** hernioplastie, plasă sintetică, infecție chirurgicală.

### Summary. Prosthesis infection in abdominal hernioplasty

Infection of synthetic meshes in abdominal hernia surgery represents a major problem in the postoperative management of operative patients, requiring a complex treatment with the risk of recurrence of the hernia and the development of systemic complications. The study is the results of the surgical treatment of 322 patients, with different types of abdominal hernia, by implanting synthetic meshes

**Key-words:** hernioplasty, synthetic mesh, surgical infection.

### Резюме. Инфекция протезов при брюшной герниопластике

Инфекция синтетических протезов в брюшной хирургии грыж является сложной проблемой в послеоперационном лечении оперированных пациентов, требующих комплексного лечения, учитывая возможный риск развития рецидива грыж и системных осложнений. В нашем исследовании представлены результаты хирургического лечения 322 пациентов, с различными видами брюшной грыжи, которым имплантировали синтетические протезы.

**Ключевые слова:** герниопластика, синтетическая сетка, хирургическая инфекция.

### Introducere

Tendința firească, din ultima perioadă, de abord mininvaziv în tratamentul chirurgical al diferitor afecțiuni viscerale a contribuit la descreșterea ratei herni-

ilor incizionale. Totuși, acestea, de rand cu alte tipuri de hernii abdominale sunt destul de frecvente și deseori apar probleme majore de tratament chirurgical. Nu este de neglijat nici rata complicațiilor care survin

după tratamentul acestor hernii. Apariția infecției de plagă cu o eventuală infectare a protezei implantate rerezinată una dintre cele mai serioase complicații în chirurgia hernioplastiilor (HP). În literatura de specialitate există date contradictorii referitoare la rata mai mare de infectare în repararea defectelor herniare cu plase sintetice în comparație cu HP fără utilizarea lor. Dar, rezultatele la distanță, vis-a-vis de recidiva herniei, cu mult mai mici, și soluționarea defectelor mari de țesut prin folosirea protezelor, face ca utilizarea acestora să fie mult mai argumentată. Infectarea meșelor sintetice în chirurgia herniilor abdominale reprezintă o problemă majoră în managementul postoperator al acestor bolnavi, care necesită o abordare deosebită cu necesitatea de a efectua multiple operații de etapă și cu riscul apariției recurenței herniei și dezvoltării complicațiilor sistemice. Incidența survenirii infecției de plagă în hernioplastiile abdominal este destul de mare și variază după datele a mai multor autori de la 5-16% [9, 12, 18]. Factorii de risc asociați pacienților și operației includ obezitatea, boala pulmonară obstructivă cronică, repararea aneurismului aortic abdominal, infecția chirurgicală anterioară, efectuarea altor proceduri prin aceeași incizie la momentul operației, timpul mai îndelungat de operare, delimitarea defectuoasă a țesuturilor cu meșe sterile de plasa propriu zisă, enterotomia și fistula enterocutanată [19, 21]. Factorii de risc legați de proteză includ folosirea plaselor microporoase sau a plaselor polytetrafluoroethylen (PTFE) [2]. Există controverse și cu privire la faptul dacă plasele sintetice nedegradabile sunt, de asemenea, sigure de utilizat într-un câmp infectat [2, 8]. Mijloacele degradabile sintetice, par a fi mai promițătoare și sunt prezentate ca o alternativă potențială celor biologice pentru a fi utilizate în câmpuri complexe sau infectate [24].

### Material și metode

Acest studiu reprezintă experiența clinicii de chirurgie a IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 din Chișinău pe parcursul anului 2018, unde au fost operați 322 pacienți care au suferit o implantare a plaselor sintetice prin tehnică deschisă pentru diferite tipuri de hernii abdominale: Hernii inghinale – 173 (53,7%), hernii ombilicale – 59 (18,3%), hernii incizionale – 90 (27,9%). Toți pacienții au fost evaluați din punct de vedere al vârstei, sexului, indicelui de masă corporală (IMC), comorbidităților, materialului sintetic folosit, tehnicii chirurgicale utilizate pentru reparația herniei, duratei timpului de operație, materialului de sutură utilizat pentru închiderea abdominală, cantității și dozei de antibiotic utilizat pentru profilaxie, utilizării drenajelor, zilei postoperatorii de dezvoltare a infecției, tipurilor de culturi microbiene patogene

proliferative în țesuturi, tratamentelor medicale și chirurgicale aplicate după diagnosticarea infecției, utilizării sistemului vacuum-assisted closure (VAC), recurenței pe termen scurt, înlăturării meșelor și mortalității. Toți pacienții au primit profilaxie antibacteriană înainte de a intra în sala de operație (2 g cefalosporină de generația a treia (cefazidina, cefotaxima). Pentru toți pacienții s-au folosit plase de polipropilenă macroporoasă. Toate plasele utilizate în tratamentul herniilor au fost fixate cu suturi nonabsorbabile de monofilament din polipropilenă. Toate operațiile au fost considerate curate (aseptice). Sutura de pe piele au fost eliminate la a 7-14-a zi după operație. Diagnosticul infecției superficiale și profunde incizionale a fost făcut în baza existenței semnelor cardinale de infecție inclusiv hiperemia pielii, edem tisular, temperatură crescută locală, eliminări purulente, puncție și ultrasonografie (USG). O clasificare mai avansată a infecțiilor a fost efectuată în conformitate cu criteriile curente *Centers for Disease Control and Prevention 2018* [5] și a inclus infecția plăgii chirurgicale (Surgical Site Infection (SSI)): SSI-1; (superficial); SSI-2, (profund) și SSI-3 (cavități/organe). În cazul infecției, suturile erau îndepărtate, se preleva o cultură celulară din rană pentru examinare bacteriologică atât în vederea identificării agenților microbieni patogeni, cât și pentru efectuarea antibioterapiei adaptate la sensibilitatea microbilor. Toți pacienții au fost tratați cu schimbări periodice de pansamente, irigare a plăgilor cu soluții antiseptice. O rană deschisă de dimensiuni mari, însoțită de o infecție de grefă sau o grefă în mod clar infectată, a fost tratată prin utilizarea de VAC, înlăturarea totală sau parțială a grefei. Ca regulă generală, închiderea secundară a plăgilor a fost evitată deoarece o rană deschisă poate provoca activarea infecției. Terapia cu antibiotice a fost continuată în mod regulat și ajustată în funcție de rezultatele culturii.

### Rezultate

Astfel, 322 pacienți au suportat implantări de plase sintetice prin tehnică deschisă pentru diferite tipuri de hernia abdominale: hernia inghinale – 173 (53,7%); hernia ombilicale – 59 (18,3%); hernii incizionale – 90 (27,9%). Raportul bărbați/femei – 193/129 (1,45/1), vârsta a variat între 30-79 ani, comorbidități au fost înregistrate la 91 (28,3%) pacienți, 22 (6,8%) pacienți au avut mai mult de o comorbiditate, iar 6 au avut diabet zaharat. IMC <30 a fost înregistrat la 241 (74,8%) și IMC >30 - la 81 (25,2%) pacienți. Utilizarea preparatelor hormonale sau imunosupresoare nu a fost documentată nici la un pacient. Parametrii pre- și postoperatorii sunt prezentați în tabelul nr. 1. Datele studiului au scos în evidență complicații infecțioase la nivelul plăgilor postoperatorii la 15 (4,7%) paci-

Tabelul 1.

## Parametri intra și postoperatorii

Parametri	Hernii inghinale	Hernii ombilicale	Hernii incizionale	Total
<b>Regimul intervenției</b>				
Urgent, n(%)	2(0.6%)	3(0.9%)	4(1.2%)	9(2.8%)
Programat, n(%)	171(53.1%)	56(17.4%)	86(26.7%)	313(97.2%)
<b>Tehnici chirurgicale</b>				
Onlay, n(%)	1(0.31%)	2(0.62%)	3(0.93%)	6(1.9%)
Sublay, n(%)	172(53.4%)	57(17.7%)	87(27%)	317(98.4%)
Durata operației min (mediană)	75 (50-110)	125 (70-240)	130 (85-260)	130 (50-260)
Utilizare dren, n(%)	2(0.6%)	3(0.93%)	38(11.8%)	43(13.35%)
Utilizare suture nonabsorbabile, n(%)	173(53.7%)	59(18.3%)	90(27.9%)	322(100%)
<b>Tipul protezei, n(%)</b>				
Polypropylene mesh	173(53.7%)	59(18.3%)	90(27.9%)	322(100%)
<b>Infecția plăgii</b>				
SSI 1, n(%)	1(0.31%)	2(0.62%)	3(0.93%)	6(1.9%)
SSI 2, n(%)	2(0.62%)	2(0.62%)	5(1.55%)	9(2.8%)
Revizia plăgii, n(%)	2(0.62%)	3(0.93%)	6(1.86%)	11(3.4%)
Utilizare VAC, n(%)	-	1(0.31%)	3(0.93%)	4(1.24%)
<b>Înlăturarea protezei, n(%)</b>				
Parțial	1(0.31%)	2(0.62%)	3(0.93%)	6(1.9%)
Total	-	1(0.31%)	2(0.62)	3(0.93)
Utilizare antibiotic postoperator, n(%)	5(1.5%)	7(2.2%)	12(7.45%)	24(7.45%)

enți. Infecția plăgii de tip SSI-2 a fost constatată la 9 (2,8%) și SSI-1, la 6 (1,9%) pacienți. Ratele generale de complicații infecțioase nu au fost semnificativ diferite între diferite tipuri de hernii. La 11 (3,4%) pacienți (9 cu infecții de rana tip SSI-2 și 2 cu SSI-1) la care a fost efectuată revizia plăgii, concomitent au fost prelevate probe biologice pentru determinarea agentului patogen și sensibilității microbilor la antibiotic. Astfel, 10 dintre ei au avut proliferarea culturii, iar la un pacient proliferarea culturii nu a fost atestată. Agenții patogeni care au proliferat în cultură au fost următorii: *Pseudomonas aeruginosa* - 3 (27,3%); *Staphylococcus aureus* - 3 (27,3%); *Proteus mirabilis* - 2 (18,2%); *Escherichia coli* - 1 (9%). *Staphylococcus aureus* + *Escherichia coli* - 1 (9%) cazuri. Cei 11 pacienți au fost comparați cu populația generală de pacienți cu privire la vârstă, timpul mediu de operare, IMC, și nu s-a observat o diferență semnificativă. Dintre 9 pacienți care au dezvoltat infecție de tip SSI-2, 6 au avut serom și 1 a avut sângerări din plagă înainte de dezvoltarea infecției. Reviziei plăgii au fost supuși toți pacienții cu infecție de tip SSI-2 și 2 pacienți cu infecție SSI-1. Șapte dintre aceștia au avut mai mult de o operațiune de revizuire a plăgii. Numărul mediu de revizuirii a fost de 2,2. Patru pacienți au fost tratați

prin metoda VAC. Plasa sintetică a fost îndepărtată în totalitate la 3 și parțial la 6 pacienți toți cu infecție SSI-2. Proteza sintetică a fost păstrată prin urmărirea conservatoare la 7 pacienți, 6 dintre ei cu infecție SSI-1 și un pacient cu infecție SSI-2. Nici unul dintre pacienți nu a murit.

### Discuții

Incidența infectării meșelor sintetice variază de la 5-16% conform datelor mai multor autori [9, 12, 18]. Există date contradictorii referitoare la rata de infecție cu utilizarea meșelor sintetice și fără utilizarea lor. Incidența infecției de plagă în caz de plasticie fără utilizare de meșă fiind mai mica și variind de la 0 la 6% [20]. Rezultatele la distanță, cu mult mai bune, în vederea apariției recidivei hernie în HP abdominale cu implantare de greșă, precum și soluționarea plasticiei în cazul deficienței de țesut, face ca utilizarea grefelor să fie mult mai argumentată. Într-un alt studiu efectuat de Bueno-Liedo și coaut. 2017 asupra 3470 de HP cu plase sintetice, doar 2% din pacienți au dezvoltat infecția meșelor sintetice cu o necesitate de explantare a meșelor la 73% de pacienți, astfel, fiind constatați factorii predictori al explantării meșelor: Folosirea meșelor din polytetrafluoroethylen; Tehnica onlay de po-

ziționare a meșei și operația asociată cu proceduri de enterotomii [3]. Rezultatele acestor și altor cercetări au stat la baza stabilirii factorilor predictor ai infecției meșelor: Folosirea preparatelor steroidiene sau altor imunopresoare; intervenția efectuată în mod urgent. Infecția protezelor sintetice care apare după implantarea lor în țesuturi, în HP abdominale provoacă complicații grave, incluzând creșterea morbidității pacienților, ratelor de re-operare, costului spitalizării și recurenței herniei [11]. Aceasta, de asemenea, duce la revizuirea plăgilor, eliminarea protezelor și la operații repetate abdominale [17]. Astfel, determinarea metodelor mai eficiente din punct de vedere al costurilor, disponibilității protezelor sintetice, modului de utilizare a lor în practica de rutină, pentru a reduce infecțiile de plasă pot oferi rezultate mai bune pentru pacienții supuși HP abdominale. Majoritatea infecțiilor de plasă sunt cauzate de agenții patogeni găsiți în flora normală a pielii. *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis* sunt cele mai frecvente bacterii din flora pielii [14]. *Staphylococcus aureus* este responsabil pentru mai mult de 75% din toate infecțiile plaselor sintetice [6]. În studiul nostru *Staphylococcus aureus* a fost agentul cauzator la 4 din 10 pacienți (40%) cu proliferarea culturii. Infectarea protezei cu agenți patogeni din flora normală a pielii dictează o dezinfectare minuțioasă a pielii din zona câmpului operator, reducerea contactului cu plasa și utilizarea preoperatorie a antibioticelor, măsuri importante pentru reducerea încărcăturii bacteriene. Prin urmare, în studiul nostru, toți pacienții au primit terapie profilactică cu antibiotice, s-a efectuat o dezinfecție corectă a câmpului operator iar marginile plăgii erau acoperite cu material steril imediat ce plasa era adusă în câmpul operator. Atunci când bacteriile se încadrează în incizia chirurgicală, dezvoltarea infecției de plasă depinde de adeziunea bacteriană la materialul sintetic. Infecția de obicei conține floră de piele și, prin urmare, probabil apare în timpul plasării grefelor. Rata de adeziune variază în funcție de plasa sintetică folosită [22]. În studiul nostru, toți pacienții au primit o plasă sintetică de polipropilenă. Acest lucru a asigurat un grup omogen în ceea ce privește aderența bacteriană. Riscul survenirii unei infecții de proteză nonresorbabilă este legat de reacția inflamatoare care aceasta o induce, de capacitatea de apărare imunitară a organismului și de comportamentul bacteriilor [1]. Toate corpurile străine induc o liză tisulară prin inflamația care o provoacă, favorizând acțiunea bacteriilor. Mai mult, leucocitele pierd din capacitatea lor bactericidă, venind în contact cu proteza [10]. Fileurile microporoase permit trecerea nu numai a bacteriilor, dar nu și a tuturor formelor leucocitare. Bacteriile măsoară circa 1 micron în diametru, în timp ce celulele po-

limorfonucleare – 100-150 microni [10]. În realitate nici o proteză existentă actualmente pe piață nu poate rezista la o infecție activă și, deci, ea nu poate fi utilizată în mediu septic. În toate cazurile infecția unei proteze survine precoce, deoarece o proteză colonizată de țesut cicatricial nu este accesibilă bacteriilor [7]. Diferiți factori de risc pot juca un rol în infecțiile de plasă. Un studiu a scos în evidență boala coronariană, boala pulmonară obstructivă cronică, albumina serică preoperatorie redusă, utilizarea preparatelor steroidice, cât și timpul prelungit de operare ca factori de risc pentru infecțiile chirurgicale [17]. Dintre cei 9 pacienți care au prezentat infecție de tip SSI-2, în studiul nostru, 3 au avut mai mult de o comorbiditate, inclusiv diabet zaharat. Doi au avut boală pulmonară obstructivă cronică, unul a prezentat boală coronariană și 2 au avut hipertensiune arterială. Niciunul dintre pacienții noștri nu folosea steroizi sau medicamente imunopresoare. Evaluarea factorilor de risc ce țin de variabilele operatorii de asemenea este foarte importantă. Un studiu retrospectiv cuprinzând 13 centre a demonstrat că rata infecției de plagă a fost legată de tehnica de operație, infecția preoperatorie a plăgilor, enterotomia, rezecția intestinală, regimul de intervenție, durata de timp prelungită a operației și timpul de spitalizare totală [16, 4]. În studiul nostru majoritatea bolnavilor au fost operați în mod programat (97,2%), iar cei 9 (2,8%) pacienți operați în regim de urgență, enterotomie sau rezecție intestinală nu au avut. Cu toate acestea, dintre cei 15 (4,7%) pacienți la care au survenit infecții de plagă 3 au fost operați în regim de urgență, iar 4 au avut o durată de operație mai mare de 180 min. Efectul utilizării drenajului asupra riscului de infectare este încă controversat [15]. În studiul nostru, am utilizat drenarea la 43 (13,35%) pacienți, la care nu am atestat complicații infecțioase de plasă. Plasele sintetice utilizate pentru HP abdominale pot fi plasate în 3 câmpuri anatomice separate: onlay, sublay (preperitoneal) și intraperitoneal. Rate mai mari de complicații au fost relatate în tehnicile onlay și intraperitoneale [13]. Preferăm reparația defectelor herniare prin plasarea protezei tip sublay. Majoritatea pacienților din studiul nostru 98,4% au suportat reparații de tip sublay și doar 1,9% – tip onlay. Dintre cei 15 pacienți cu infecție de plagă unul a avut reparație onlay la care plasa a fost ulterior înlăturată. Deși există unele studii care sugerează că o abordare conservatoare ar fi mai eficace în tratarea infecțiilor de plasă [23], tendința generală a chirurgilor este de a elimina plasa sintetică infectată. Unele studii susțin efectele benefice ale utilizării terapiei VAC în timpul abordării conservatoare [23]. În studiul nostru, am eliminat total plasa sintetică la 3 pacienți și parțial la 6 toți fiind cu infecție SSI-2. Patru pacienți au primit



terapie VAC în cadrul terapiei conservatoare, dar la 2 a fost necesară înlăturarea ulterioară a plasei. Majoritatea factorilor de risc al pacienților, din păcate, nu pot fi eliminați, în ciuda tuturor eforturilor. În aceste condiții, variabilele intraoperatorii devin foarte importante. Condițiile de sterilizare a sălilor de operare, pregătirea personalului, expertiza chirurgicală, pregătirea câmpului chirurgical, contactul redus cu plasa, cu câmpul operator și utilizarea profilactică a antibioticelor constituie factorii de prevenție.

### Concluzii

În tratamentul herniilor abdominale cu plase sintetice se va ține cont de factorii de risc ai infecției de plasă pre-operatorii, operatorii, precum și de selectarea plasei și a materialului de sutură întru asigurarea profilaxiei infecției de plasă. Survenirea infecției meșei sintetice ridică probleme majore în managementul post-operator al acestor bolnavi. Sunt necesare studii de viitor pentru o evaluare mai bună a factorilor de risc a infecției de plasă.

### Bibliografie:

1. Arnaud J.P., Eloy R., Adloff M. et al. *Critical evaluation of prosthetic materials in repair of abdominal wall hernias. New criteria of tolerance and resistance.* Am J Surg. 1977, 133, p. 338-45.
2. Brahmabhatt R., Martindale R., Liang M.K. *Jumping the gun? Evaluating the evidence for synthetic mesh in contaminated hernia repairs.* J Am Coll Surg. 2014, 218, p. 498-9.
3. Bueno-Lledó J. et al. *Predictors of mesh infection and explanation after abdominal wall hernia repair.* Am J Surg. 2017, 213, p. 50.
4. Blatnik J.A., Krpata D.M., Novitsky Y.W., Rosen M.J. *Does a history of wound infection predict postoperative surgical site infection after ventral hernia repair?* Am J Surg. 2012, 203(3), p. 370-374.
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Procedure-associated Module: Surgical Site Infection (SSI).* Event, 2018.
6. Cobb W.S., Carbonell A.M., Kalbaugh C.L., Jones Y., Lokey J.S. *Infection risk of open placement of intraperitoneal composite mesh.* Am Surg. 2009, 75(9), p. 762-768.
7. Champetier J., Russier Y., Zattaria A. et al. *Les prothèses synthétiques dans la chirurgie réparatrice de la paroi abdominale (hernies de l'aîne exceptées). Caractéristiques, comportement in situ et applications.* J Chir. 2003, 129, p. 375-83.
8. Cross W., Kumar A., Chandru Kowdley G. *Biological mesh in contaminated fields--overuse without data: A systematic review of their use in abdominal wall reconstruction.* Am Surg. 2014, 80, p. 3-8.
9. Den Hartog D., Dur A.H., Tuinebreijer W.E., Kreis R.W. *Open surgical procedures for incisional hernias.* Cochrane Database Syst Rev. 2008, 3, p. 006438.
10. Dougherty S.H. *Pathobiology of infection in prosthetic devices.* Rev Infect Dis. 1988, 10, p. 1102-117.
11. Engelsman A.F., Ploeg R.J., Busscher H.J. *The phenomenon of infection with abdominal wall reconstruction.* Biomaterials. 2007, 28(14), p. 2314-2327.
12. Finan K.R., Vick C.C., Kiefe C.I., Neumayer L., Hawn M.T. *Predictors of wound infection in ventral hernia repair.* Am J Surg. 2005, 190(5), p. 676-681.
13. Halm J.A., de Wall L.L., Steyerberg E.W., Jeekel J., Lange J.F. *Intraperitoneal polypropylene mesh hernia repair complicates subsequent abdominal surgery.* World J Surg. 2007, 31(2), p. 423-430.
14. Hetrick E.M., Schoenfisch M.H. *Reducing implant-related infection: active release strategies.* Chem Soc Rev. 2006, 35(9), p. 780-789.
15. Jezupovs A., Mihelsons M. *The analysis of infection after polypropylene mesh repair of abdominal wall hernia.* World J Surg. 2006, 30(12), p. 2270-2280.
16. Krpata D.M., Blatnik J.A., Novitsky Y.W., Rosen M.J. *Evaluation of high-risk, comorbid patients undergoing open ventral hernia repair with synthetic mesh.* Surgery. 2013, 153(1), p. 120-125.
17. Liang M.K., Li L.T., Nguyen M.T., Berger R.L., Hicks S.C., Kao L.S. *Abdominal reoperation and mesh explantation following open ventral hernia repair with mesh.* Am J Surg. 2014, 208(4), p. 670-676.
18. Machairas A., Misiakos E.P., Liakakos T., Karatzas G. *Incisional hernioplasty with extraperitoneal onlay polyester mesh.* Am Surg. 2004, 70(8), p. 726-729.
19. Mariette C., Briez N., Denies F. et al. *Use of biological mesh versus standard wound care in infected incisional ventral hernias, the SIMBIOSE study: A study protocol for a randomized multicenter controlled trial.* Trials. 2013, 14, p. 131.
20. Neumayer L. et al. *Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia.* N Engl J Med. 2004, 350, p. 1819.
21. Sanchez V.M., Abi-Haidar Y.E., Itani K.M. *Mesh infection in ventral incisional hernia repair: Incidence, contributing factors, and treatment.* Surg Infect (Larchmt). 2011, 12, p. 205-10.
22. Sadava E.E., Krpata D.M., Gao Y., Novitsky Y.W., Rosen M.J. *Does presoaking synthetic mesh in antibiotic solution reduce mesh infections? An experimental study.* J Gastrointest Surg. 2013, 17(3), p. 562-568.
23. Stremitzer S., Bachleitner-Hofmann T., Gradl B., Gruenbeck M., Bachleitner-Hofmann B., Mittlboeck M. *Mesh graft infection following abdominal hernia repair: risk factor evaluation and strategies of mesh graft preservation. A retrospective analysis of 476 operations.* World J Surg. 2010, 34(7), p. 1702-1709.
24. Sutton P.A., Evans J.P., Uzair S., Varghese J.V. *The use of Gore Bio-A in the management of the open abdomen.* BMJ Case Rep. 2013.

## ANALIZA DIFERITOR SCORURI PENTRU ESTIMAREA SUPRAVIEȚUIRII POST-TRANSPLANT

Vladislav IURCIUC - student anul V, Medicină 1, Inesa TOACĂ<sup>1</sup> - studenta anul V, Medicină 1, Diana BUGA<sup>1</sup> – doctorand anul II, Natalia TARAN<sup>3</sup> – dr. șt. med., cercet. șt., Grigorie IVANCOV<sup>2</sup> - drd., ș/s chirurgie septică SCR, Victor PÎRVU<sup>2</sup> – rezident anul III, Angela PELTEC<sup>1</sup>- dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie,

<sup>2</sup>Catedra de chirurgie nr. II,

<sup>3</sup>Laboratorul Gastroenterologie,

IP USMF "Nicolae Testemițanu"

Tel 068719880, vladislav.iurciuc24@gmail.com

**Rezumat.** Numărul de pacienți care necesită transplant hepatic este mult mai mare, decât numărul de intervenții efectuate, ce duce la creșterea mortalității celor din lista de așteptare. Există modele de prognostic de supraviețuire a pacienților din lista de așteptare, care prezic mortalitatea la 90 zile. Prezicerea supraviețuirii post-transplant a devenit necesară pentru o gestionare mai bună a organelor disponibile pentru transplant și pentru o selecție mai corectă a pacienților. Până în prezent cel mai utilizat scor pentru acordarea priorității transplanturilor hepatice este Modelul pentru boala hepatică în stadiu final (MELD). La momentul actual, cercetătorii încearcă aplicarea scorurilor noi cu mai multe variabile și compararea rezultatelor obținute cu valorile MELD, pentru crearea unui scor ce ar prezice cu siguranță supraviețuirea post-transplant. În acest review am analizat performanța scorului MELD și a altor 2 scoruri: Modelul pentru supraviețuirea transplantului hepatic (MLTS) și Indexul riscului donatorului (DRI), în calitate de modele prognostice pentru supraviețuirea post-transplant.

**Cuvinte-cheie:** transplant hepatic, modele predictive, MELD, DRI, MLTS, supraviețuire post-transplant.

### Summary. Analysis of different scores for post-transplant survival estimation.

The number of patients who need a liver transplant is much higher than the number of surgical interventions performed, thereby increasing mortality among those who are on the waiting list. There are survival prognosis models for waiting patients, predicting mortality at 90 days. The prediction of posttransplant survival has become necessary for a better management of organs available for transplantation and for a more accurate patient selection. To date, the most commonly used score for giving priority to liver transplants is the Model for End-Stage Liver Disease (MELD). Currently, researchers try to apply new scores with multiple variables and compare the results obtained with MELD values to create a score that would certainly predict post-transplant survival. In this review we analyzed the performance of MELD and other 2 scores: the Model for Liver Transplantation Survival and the Donor Risk Index, as prognostic models for survival after liver transplantation.

**Key-words:** liver transplantation, models predicting, MELD, DRI, MLTS, survival after liver transplantation.

### Резюме. Анализ различных систем оценок для расчета выживания после трансплантации.

Число пациентов, которым требуется пересадка печени, намного превышает количество выполненных хирургических вмешательств, что увеличивает смертность среди тех, кто находится в листе ожидания. Существуют модели прогноза выживаемости для пациентов, прогнозирующие смертность в течении 90 дней. Прогнозирование выживаемости после трансплантации стало необходимым для лучшего управления органами, доступными для трансплантации, и для более точного отбора пациентов. На сегодняшний день наиболее часто используемая оценка для того, чтобы отдавать приоритет трансплантации печени, представляет собой Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD). В настоящее время исследователи пытаются применить новые оценки с несколькими переменными и сравнить полученные результаты со значениями MELD, чтобы создать оценку, которая, несомненно, прогнозировала бы выживаемость после трансплантации. В этом обзоре мы проанализировали показатели MELD и 2 других показателей: модель выживания при трансплантации печени (MLTS) и индекс донорского риска (DRI), как прогностические модели выживания после трансплантации печени.

**Ключевые слова:** Трансплантация печени, прогнозирующие модели, MLTS, DRI, MELD, выживание после трансплантации печени.

### Introducere

Transplantul hepatic este opțiunea de tratament pentru multe patologii hepatice terminale, care crește speranța de viață și îmbunătățește calitatea vieții. Rata de supraviețuire post-transplant în primul și următorii

5 ani este în prezent de 80% și 50% respectiv [1]. Îmbunătățirea progresivă a rezultatelor transplantului hepatic a condus la creșterea numărului pacienților la care este indicat transplantul. Totuși, disponibilitatea insuficientă a organelor donate limitează intervențiile

care pot fi efectuate [2]. Din cauza creșterii discrepanței dintre numărul organelor donate disponibile și necesitățile existente (numărul mare de recipienți potențiali) a fost necesar de stabilit criterii operaționale pentru selectarea pacienților și donatorilor. Prin urmare, a fost introdus un sistem standardizat de scorificare a severității stării pacientului, pentru ameliorarea prognosticului post-transplant.

Diverse scoruri sunt utilizate ca modele prognostice a severității bolii. Pentru patologia hepatică cel mai răspândit model folosit este clasificarea Child-Turcotte modificată de Pugh. Scorul MELD (The Model for End-Stage Liver Disease) a fost adoptat în SUA pentru stabilirea priorităților la accesul transplantului hepatic în 2002 [3]. În majoritatea statelor din Europa a fost implementat principiul *sickest first* pentru stabilirea priorităților alocării grefei în baza scorului MELD. Deși, MELD este un scor pentru prezicerea mortalității pacienților în lista de așteptare pentru transplant, rămân câteva întrebări, în special în ceea ce privește riscul de deces și relația dintre scorul MELD și supraviețuirea post-transplant [4, 5]. The Donor Risk Index (DRI) model [6], care a fost creat printr-o analiză a 90882 donatori (United Network for Organ Sharing), a identificat 7 factori de risc semnificativi independenți pentru rejețul transplantului la recipienții adulți. Un alt scor privind supraviețuirea post-transplant - the Model for Liver Transplantation Survival (MLTS) a fost elaborat ca un predictor puternic care aplică diferiți factori din perioada pre-transplant, privind: donatorul, recipientul și echipa chirurgicală [7].

Alocarea de organe ar trebui să fie proiectată nu doar pentru a evita moartea înainte de transplant, ci și pentru a preveni moartea prematură post-transplant și, prin urmare, pierderea resurselor limitate. Elaborarea unui model capabil să prezică supraviețuirea post-transplant a devenit o chestie de interes vital pentru comunitatea de transplant, deoarece un sistem de alocarea organelor care echilibrează severitatea bolii cu rezultatele anticipate poate maximaliza beneficiile de supraviețuire pentru pacienții cu transplant. La momentul actual este esențială elaborarea unui model ce cu siguranță ar prezice supraviețuirea post-transplant. Scopul acestei lucrări este analiza modelelor existente capabile să prezică supraviețuirea post-transplant.

### MELD

Inițial, scorul MELD a fost stabilit pentru prezicerea mortalității la 3 luni a pacienților ce au urmat șuntarea transjugulară intrahepatică porto-sistemică (TIPS), bazându-se pe 3 parametri biochimici obiectivi ce includ: concentrația serică de creatinină, con-

centrația totală de bilirubină în ser și rata internațională a normalizării timpului protrombinic (PT-INR) [3]. Se calculează în baza ecuației:  $MELD = (0,957 \times \ln[SCr] + 0,378 \times \ln[TB] + 1,120 \times \ln[PT-INR] + 0,643) \times 10$ . Scorul MELD este de asemenea o metodă bine stabilită pentru estimare asupra viețuirii la 3 luni a pacienților care nu au beneficiat de transplant [3-8].

Scorul MELD prezice mortalitatea la 3 luni pentru majoritatea candidaților din lista de așteptare pentru transplant, reducând rata mortalității cu aproximativ 3,5%, crescând numărul de transplantări pentru carcinomul hepatocelular cu aproximativ 10% [12, 13]. În ciuda multor avantaje, MELD nu prezice cu exactitate supraviețuirea în 15-20% din cazuri. Unii pacienți cu patologie hepatică severă obțin un scor MELD mic: cei cu patologie colestatică, care au INR și nivelul de creatinină în limitele de referință; pacienții cu ascită refractară și funcția hepatică conservată; pacienții cu encefalopatie determinată de șunturile porto-cavale și cei cu sindrom hepatopulmonar. Astfel, acestor pacienți trebuie să li se ofere puncte de excepție MELD ca ei să obțină posibilitatea la accesul de transplant hepatic [14]. Adăugarea de variabile care sunt determinante bune ale funcției hepatice și renale pot îmbunătăți precizia acestui model [12].

După ce hiponatriemia a fost recunoscută factor independent a mortalității la pacienții cu ciroză hepatică, a fost creat scorul MELD-Na care prezice cu o acuratețe mai mare mortalitatea pacienților în lista de așteptare pentru transplant hepatic comparativ cu scorul MELD standard.

### DRI

Caracteristicile donatorului sunt factori importanți în determinarea rezultatelor transplantului. DRI evaluează 7 caracteristici ale donatorilor, utilizând modelul de regresie Cox. Un scor DRI mic indică un organ care este mai apropiat de cel ideal pentru transplant [15]. *Feng* și coautorii [6] au prezentat caracteristicile ideale ale unui donator în moarte cerebrală. Donatorul ideal trebuia să fie tânăr (<40 ani), fără antecedente patologice, înalt ( $\geq 1,70m$ ), cu antecedent de traumatism cranio-cerebral și grefa să nu fie utilizată pentru transplant hepatic de tip *split*. În plus, un donator ideal nu trebuie să se afle mai mult de 4 zile în unitate de terapie intensivă, tensiunea arterială sistolică să fie mai mare de 60 mmHg, să nu fie aplicată medicația vasoactivă și să prezinte următoarele date de laborator - bilirubina  $\leq 35 \mu\text{mol/l}$ , ALAT <170 U/L, ASAT <140 U/L și Na <160 mEq/L [4, 15].

Interacțiunea dintre DRI și scorul MELD a fost examinată de câțiva autori. Într-un studiu ce a inclus 1090 transplanturi, *Bonney* și coaut. [16] au identificat că pacienții cu un scor MELD mic sau interme-

diar beneficiau de un efect pozitiv a transplantului, doar atunci când primeau un organ corespunzător cu un DRI mic, în timp ce pacienții cu un scor MELD înalt aveau beneficiu de la transplant indiferent de corespundere a unui DRI scor jos sau înalt [23]. Aceste rezultate au confirmat parțial cele ale lui *Schaubel și coaut.* [17], care a demonstrat că pacienții cu DRI scor înalt care au beneficiat de un transplant, au avut o rată a mortalității de 3,5 ori mai mare decât cei care au rămas pe lista de așteptare [24].

### MLTS

Rezultatul transplantului depinde de interacțiunea dintre următorii 3 factori: donator, recipient și perioada preoperatorie. MLTS este un model matematic creat de *Ghobrial și coaut.* [7] ce se bazează pe următorii factori: vârsta recipientului, vârsta donatorului, log-creatinina (mg/dL), log-bilirubina totală (mg/dL), durata ischemiei reci (ore), durata ischemiei calde (min), log-timp protrombinic, retransplant. Pentru scorul MLTS cei mai importanți determinanți factori sunt bilirubina totală, durata ischemiei reci și calde și statutul retransplant. MLTS utilizează analiza statistică multivariată pentru a determina independent impactul acestor factori în supraviețuire a recipientului.

În studiul din Sao-Paulo, Brazilia, cu un lot de 1006 pacienți post-transplant, s-a analizat supraviețuirea post-transplant în baza scorurilor: MELD, DRI și MLTS. Dintre cei 1006 pacienți, 274 au decedat (27%). Analiza unifactorială a supraviețuirii cu utilizarea modelului riscurilor proporționale Cox a evidențiat un raport al riscurilor de 1,02 și 1,43 pentru MELD și MLTS respectiv ( $p < 0,001$ ). Aria curbei ROC pentru DRI a fost întotdeauna mai mică de 0,5, în timp ce MELD și MLTS au fost semnificativ mai mari de 0,5 ( $p < 0,001$ ). Cutoff pentru MELD  $\geq 29,5$  (calculat înainte de transplant) - sensibilitate 39,1%; specificitate 75,4% și MLTS  $\geq 1,9$  (calculat înainte de transplant) - sensibilitate 63,9%, specificitate 54,5%, sunt predictorii buni de supraviețuire post-transplant ( $p < 0,001$ ). Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire au evidențiat diferențe semnificative la pacienții cu scor mic sau egal și cei cu scor mai mare față de Cutoff pentru MELD și MLTS. Rata mortalității pacienților cu scor MELD și MLTS egal sau mai mare de Cutoff a fost mai scăzută, decât la cei cu scoruri mai mici de Cutoff.

În baza articolelor analizate am ajuns la concluzia că scorurile MELD și MLTS manifestă o abilitate similară de precizie a morții post-transplant hepatic. În principiu, ar fi de așteptat că un model care utilizează variabilele recipientului, donatorului și echipei chirurgicale, cum ar fi MLTS, să fie preferabil unui model bazat exclusiv pe variabilele donatorului

(DRI) sau pe variabilele recipientului (MELD). Cu toate acestea nu s-a observat ca MLTS să furnizeze informații mai sigure decât MELD în studiile analizate. Din aceste considerente, fiecare scor trebuie testat în mai multe centre pentru validarea eficacității sale.

### Bibliografie

1. Bilbao I., Armadans L., Lazaro J.L., Hidalgo E., Castells L., Margarit C. *Predictive factors for early mortality following liver transplantation.* Clin Transplant. 2003, 17(5), p. 401–11. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-0012.2003.00068.x>.
2. Brandão A., Fuchs S.C., Gleisner A.L., Marroni C., Zanotelli M.L., Cantisani G. *MELD and other predictors of survival after liver transplantation.* Clin Transplant. 2009, 23(2), p. 220–7. <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.2009.23.issue-2>.
3. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D., Peine C.J., Rank J., Borg P.C. *A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts.* Hepatology. 2000, 31(4), p. 864–71. <http://dx.doi.org/10.1053/he.2000.5852>.
4. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L. et al. *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.* Hepatology. 2001, 33(2), p. 464–70. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2001.22172>.
5. Northrup P.G., Wanamaker R.C., Lee V.D., Adams R.B., Berg C.L. *Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis.* Ann Surg. 2005, 242(2), p. 244–51. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000171327.29262.e0>.
6. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L., Dykstra D.M., Punch J.D., DeRoy M.A. et al. *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index.* Am J Transplant. 2006, 6(4), p. 783–90. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.2006.6.issue-4>.
7. Ghobrial R.M., Gornbein J., Steadman R., Danino N., Markmann J.F., Holt C. et al. *Pretransplantation model to predict posttransplant survival in liver transplant patients.* Ann Surg. 2002, 236(3), p. 315–23. <http://dx.doi.org/10.1097/00000658-200209000-00008>.
8. Jacob M., Copley L.P., Lewsey J.D., Gimson A., Toogood G.J., Rela M. et al. *Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland.* Liver Transpl. 2004, 10(7), p. 903–7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-6473](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-6473).
9. Jacob M., Lewsey J.D., Sharpin C., Gimson A., Rela M., van der Meulen J.H. *Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation.* Liver Transpl. 2005, 11(7), p. 814–25. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-6473](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-6473).
10. Habib S., Berk B., Chang C.C., Demetris A.J., Fontes P., Dvorchik I. et al. *Meld and prediction of post-liver transplantation survival.* Liver Transpl. 2006, 12(3), p. 440–7. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-6473](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-6473).
11. Cholongitas E., Marelli L., Shusang V., Senzolo

M., Rolles K., Patch D., et al. *A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation*. Liver Transp. 2006, 12(7), p. 1049–61. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-6473](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-6473).

12. Kamath P.S., Kim W.R. *The model for end-stage liver disease (MELD)*. Hepatology. 2007, 45(3), p. 797–805. [http://dx.doi.org/10.1002/\(ISSN\)1527-3350](http://dx.doi.org/10.1002/(ISSN)1527-3350).

13. Freitas A.C.T., Parolin M.B., Stadnik L., Coelho J.C.U. *Hepatocellular carcinoma: impact of waiting list and pre-operative treatment strategies on survival of cadaveric liver transplantation in pre-MELD era in one center in Brazil*. Arq Gastroenterol. 2007, 44(3), p. 189–94. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032007000300002>.

14. Northup P.G., Intagliata N.M., Shah N.L., Pelletier S.J., Berg C.L., Argo C.K. *Mortality on the liver transplant waiting list: unintended policy consequences*

*and model for end stage liver disease (MELD) inflation*. Hepatology. 2015, 61, p. 285–91.

15. Axelrod D.A., Schnitzler M., Salvalaggio P.R., Swindle J., Abecassis M.M. *The economic impact of the utilization of liver allografts with high donor risk index*. Am J Transplant. 2007, 7(4), p. 990–7. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.2007.7.issue-4>.

16. Bonney G.K., Aldersley M.A., Asthana S., Toogood G.J., Pollard S.G., Lodge J.P. et al. *Donor Risk Index and MELD Interactions in predicting Long-Term Graft Survival: A Single-Center Experience*. Transplantation. 2009, 87(12), p. 1859–63. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181a75b37>.

17. Schaubel D.E., Sima C.S., Goodrich N.P., Feng S., Merion R.M. *The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality*. Am J Transplant. 2008, 8(2), p. 419–25. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02086.x>.

## KERATIN-18 ȘI MICRO-ARN – BIOMARKERII LEZIUNILOR HEPATICE DE ORIGINE MEDICAMENTOASĂ

Ana VESELOVSKAIA, Anatolie VIȘNEVȘCHI

Catedra de medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Rezumat.** Leziunile hepatice induse de medicamente (LHIM) sunt patologii care se dezvoltă independent de doza de medicament (pentru unele medicamente), calea sau durata administrării. Leziunile hepatice induse de medicamente fac parte din cauzele care stau la baza dezvoltării insuficienței hepatice acute. Diagnosticul se face după excluderea altor cauze ale patologiei hepatice și, prin urmare, morbiditatea prin LHIM este deseori subestimată. Studiile privind noi biomarkeri serici, cum ar fi glutamat dehidrogenaza, protein box-1 cu mobilitate înaltă, keratina-18 și microARN-122 ar putea oferi informații suplimentare pentru diagnosticare și utilizare prognostică și ar oferi perspective importante asupra mecanismului de patogeneză a leziunii hepatice induse de droguri. Aproximativ 1000 preparate farmaceutice sunt implicate în leziunile hepatice medicamentoase. În prezent, există un interes tot mai mare în dezvoltarea „medicamentelor personalizate” în care un anumit medicament este furnizat unui anumit pacient pe baza eficacității sale furnizate de datele genomice ale pacientului și/sau expresia genelor tisulare specifice. Hepatocitele exprimă polipeptidele keratin 8 și 18 (K8/K18), în timp ce colangiocitele exprimă K8/K18 și keratina 7 și 19 (K7/K19). Un studiu recent demonstrează că microARN-122 și keratina-18 sunt biomarkeri mai sensibili și mai specifici pentru LHIM comparativ cu biomarkerii standard ai proteinei utilizați în prezent.

**Cuvinte-cheie:** biomarker, leziuni hepatice induse de medicamente, ALT, miRNA-122, keratina-18, APAP

### Summary. Keratin-18 and micro-RNA - biomarkers of drug-induced liver injury

Drug-induced liver injury (DILI) are pathologies that develop independently from the drug dose (for some drugs), route, or duration of administration. Drug-induced liver damage is part of the underlying causes in the development of acute liver failure.

Diagnosis is made after excluding other causes of liver pathology, and therefore morbidity through DILI is often underestimated. Studies on new serum biomarkers, such as glutamate dehydrogenase, high-mobility group box-1 protein, keratin-18 and microRNA-122 could provide additional information for diagnostic and prognostic use and would provide important insights into the mechanism of hepatic lesion pathogenesis induced by drugs. Approximately 1000 pharmaceutical preparations are involved in hepatic drug lesions. At present, there is increasing interest in the development of “personalized medicine” in which a particular drug is provided to a particular patient based on its efficacy provided by the patient’s genomic data and / or the expression of specific tissue genes. Hepatocytes express keratin polypeptides 8 and 18 (K8/K18), while the cholangiocytes express K8 / K18 and keratin 7 and 19 (K7/K19). A recent study demonstrates that microARN-122 and keratin-18 are more sensitive and specific biomarkers for DILI compared to standard protein biomarkers currently used.

**Key-words:** biomarker, drug-induced liver injury, ALT, miRNA-122, keratin-18, APAP.

### Rezюме. Кератин-18 и микро-РНК - маркеры лекарственного повреждения печени

Поражения печени лекарственными препаратами представляют собой патологию, которая развивается независимо от дозы (для некоторых препаратов), пути или продолжительности введения препарата. Лекарственные поражения печени являются основной причиной острой печеночной недостаточности. Диагноз подтверждается после исключения других причин патологии печени, поэтому заболеваемость данной патологией часто оказывается неучтённой. Изучение новых биомаркеров, таких как глутамат дегидрогеназа, box-1 белок из группы с высокой подвижностью, кератин-18 и микро-РНК-122, может предоставить дополнительную информацию для постановки диагноза и определения прогноза, а также важную информацию о механизме патогенеза поражения печени вызванных лекарственными препаратами. Около 1000 фармацевтических препаратов могут вызвать поражения печени. В настоящее время возрастает интерес к «персонализированной медицине», в которой конкретный лекарственный препарат предоставляется конкретному пациенту на основании его эффективности и геномных данных пациента и/или экспрессии генов определенных тканей. Отмечается экспрессия кератина-8 и 18 (K8/K18) гепатоцитами, тогда как холангиоциты экспрессируют и K8/K18 и кератин-7 и 19 (K7/K19). Недавнее исследование показывает, что микроРНК-122 и кератин-18 являются более чувствительными и специфическими биомаркерами при поражениях печени лекарственными препаратами по сравнению со стандартными биомаркерами, которые используются в настоящее время.

**Ключевые слова:** биомаркер, поражения печени лекарственными препаратами, АЛТ, микроРНК-122, кератин-18, ацетоминофен.

### Introducere.

Leziunile hepatice induse de medicamente (LHIM) sunt patologii care se dezvoltă independent de doza (pentru unele medicamente), calea sau durata administrării preparatelor medicamentoase. Mai mult, LHIM nu este o singură entitate a bolii, dar mai degrabă un spectru de boli cu manifestări clinice, histologice și de laborator variate [15]. Leziunile hepatice induse de medicamente sunt parte a cauzelor de bază în dezvoltarea insuficienței hepatice acute. S-a constatat o rată a mortalității în jur de 10% la pacienții care au fost examinați în primele 6 luni după înregistrarea patologiei respective [14].

Studiile privind noi biomarkeri serici, cum ar fi glutamat dehidrogenaza, high-mobility group box-1 protein, keratin-18 și microARN-122, ar putea furniza informații suplimentare pentru utilizarea în diagnostic și prognostic și ar oferi perspective importante asupra mecanismelor patogenezei leziunilor hepatice induse de medicamente [7, 15]. Patologia ficatului indusă de medicamente este o provocare pentru specialiști în evaluarea pacienților, nu numai din cauza gravității sale potențiale, dar și din incapacitatea de a stabili un diagnostic definitiv în majoritatea cazurilor [7].

Cu toate acestea, aproximativ 40% din cazurile LHIM nu pot fi apreciate în studiile preclinice, motiv pentru care este necesar aprecierea de noi biomarkeri mai sensibili și cu specificitate mai înaltă [14].

### Material și metode.

A fost efectuat un studiu a literaturii de specialitate din baza de date MEDLINE utilizând motorul de căutare PubMed. În procesul de căutare au fost utilizate următoarele cuvinte cheie – „leziuni hepatice induse de medicamente“, „markeri ai leziunilor hepatice“, „micro-ARN“ și „keratin-18“.

### Rezultatele obținute.

Leziunile hepatice induse de medicamente (LHIM) sunt cauza principală a insuficienței hepatice acute și reprezintă o problemă importantă în ceea ce privește siguranța medicamentelor și este cea mai frecventă cauză a retragerilor medicamentelor de pe piață [15]. Incidența LHIM este estimată, în funcție de autori diferiți, de la 10 la 19 cazuri la 100.000 de persoane pe an. În acest caz, între anii 1969 și 2012 au fost retrase 76 de tipuri de medicamente din practica clinică, dintre care numai 12 - s-au datorat dezvoltării hepatotoxicității [10].

LHIM reprezintă aproximativ 10% din toate cazurile de hepatită acută și este cea mai frecventă cauză a insuficienței hepatice acute [17]. Leziunile hepatice induse de medicamente reprezintă până la 5% din toate bolile hepatobiliare, aproximativ 10% dintre cazurile de hepatita au origine medicamentoasă [12, 14]. Pacienții cu LHIM au rate ridicate de morbiditate și mortalitate: 53% dintre pacienți necesită spitalizare, 2% necesită transplant de ficat, iar rata mortalității este estimată la 5%. Diagnosticul se face după excluderea altor cauze ale patologieilor hepatice și, prin urmare, morbiditatea prin LHIM este adesea subestimată [1].

Leziunile hepatice induse de medicamente sunt definite ca o leziune sau patologie hepatică cauzată de medicamente, plante medicinale sau alte substanțe toxice. LHIM implică două categorii principale, intrinseci (medicamente care pot provoca leziunile hepatice în doze mari) și idiosincratice (reacție neobișnuită a medicamentelor la persoanele sensibile [7, 17, 10, 16].

Aproximativ 1000 de preparatele farmaceutice sunt implicate în apariția leziunilor hepatice medicamentoase [2, 5]. Conform datelor unui studiu realizat

în SUA (2012), au fost stabilite principalele grupele de medicamente care pot induce diverse leziuni hepatice [2, 7, 9, 17]:

1. preparatele antimicrobiene – 45,5% - anti-TB și antivirale: augmentin, nitrofurantoin, bactrim, ciprofloxacina, levofloxacina, terbinafin;
2. preparatele utilizate în tratamentul afecțiunilor SNC – 15% - antiepileptice, antidepresive, antipsihotice: duloxetin, valproat, phenytoin, lamotrigin;
3. imunomodulatorii și analgezice – 10,5% - interferon- $\beta$ , diclofenac;
4. suplimentele alimentare – 9%.

Petra Thulin et al., [15] confirmă că alanin aminotransferaza serică (ALT), parametru de rutină, se utilizează pentru detectarea leziunilor hepatice de la introducerea în procesul de monitorizarea clinică mai mult de 50 de ani. ALT este o enzimă intracelulară cu localizare bogată în ficat. Leziunile hepatocelulare provoacă o creștere a ALT în ser, care reflectă eliberarea enzimei din celulele lezate. Nivelurile ridicate ale ALT serice sunt asociate cu semne ale leziunilor hepatice cum ar fi steatoza hepatică, necroza și inflamație. Există mai multe motive pentru care ALT nu este un biomarker ideal pentru leziuni hepatice. Nu este specifică numai pentru ficat, dar și pentru rinichi, inimă, mușchi scheletici și pancreas. De aceea, ALT plasmatică crescută poate fi și consecința leziunilor țesutului muscular sau a infarctului miocardic. De asemenea, inducția enzimatică a genei ALT se manifestă în timpul perturbărilor metabolice, cum ar fi inaniția, diabetul zaharat sau în timpul tratamentului cu medicamente care modifică metabolismul. În plus, ALT nu corelează întotdeauna cu datele histopatologice preclinice, ceea ce duce la probleme în interpretarea datelor clinice, deoarece țesutul hepatic nu este de obicei disponibil. Prin urmare, sunt necesari biomarkeri adiționali pentru evaluarea studiilor preclinice și clinice. Biomarkerii care indică LHIM mai precoce decât ALT, precum și markerii de diagnostic ce identifică răspunsurile la tratament la pacienți ar fi instrumente utile pentru diagnosticul clinic. Astfel, descoperirea și calificarea noilor biomarkeri a LHIM, care dau o perspectivă și permit predicția LHIM, este un obiectiv important pentru diagnosticul și monitorizarea LHIM [2,4,7,10,15].

În prezent crește interesul în dezvoltarea “medicinii personalizate” în care un anumit medicament este oferit pentru un anumit pacient pe baza eficacității sale prevăzute din datele genomice a pacientului și/sau expresia genelor țesuturilor specifice. Exemple personalizării respective include: genotiparea IL28-B înainte de terapia cu interferon pentru infecția cu virusul hepatitei C (HCV) și utilizarea expresiei CD117

în tumorile stromale gastro-intestinale pentru a alege varianta de chimioterapie. Abordările genomice și transcriptomice pot, de asemenea, să îmbunătățească siguranța pacienților prin evitarea utilizării medicamentelor potențial periculoase la persoanele sensibile. De exemplu, evitarea utilizării de abacavir la indivizii cu HLA-B5701 pozitivi la pacienți cu infecție HIV a redus incidența unei reacții de hipersensibilitate potențial severe de la 15% la aproape 0% [15].

Actualmente, biomarkeri serici care se utilizează mai frecvent pentru detectarea și monitorizarea leziunilor hepatice acute și cronice sunt: alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), fosfataza alcalină (FA) și bilirubina totală [6, 7, 15]. Actualmente, se depun eforturi în identificarea de noi biomarkeri cu sensibilitatea și specificitatea înaltă a leziunilor hepatice de origine medicamentoasă [2, 5, 7, 10].

Rezultatele mai multor studii demonstrează că keratinele 8 (K8) și 18 (K18) sunt componente principale ale celulelor epiteliale și ale tumorilor derivate din aceste celule. Modificările structurale ale celulelor în timpul apoptozei sunt mediate de proteaze din familia caspazei-6, -3 și -7 [1, 7, 9, 15, 18]. Ku NO et al., [9] precizează că keratinele, cunoscute anterior sub denumirea de citokeratine, fac parte din subgrupul proteinelor intermediare fibrilare. Hepatocitele exprimă polipeptidele de keratin 8 și 18 (K8/K18), în timp ce colangiocitele exprimă K8/K18 și keratinele 7 și 19 (K7/K19). Funcția principală a keratinelor este protejarea hepatocitelor de apoptoză și necroză, care a fost demonstrată utilizând mai multe modele experimentale genetice la șoareci. Această funcție citoprotectoare a fost elucidată de Church R.J. et al. [2] mai târziu prin identificarea variantelor fiziologice de keratină umană care sunt în concentrații normale, dar devin crescute în timpul leziunilor hepatice acute sau cronice mediate de toxine, infecții virale sau stres metabolic. În timpul apoptozei, caspazele scindează K18 și K19 la locul locației aspartatului (K18/K19: (235) Val-Glu-Val-Asp (↓)), după ce epitopul este expus și recunoscut de anticorpii M30 în sânge și țesuturi. În timpul necrozei, pierderea integrității membranei celulare va duce la eliberarea proteinelor intracelulare, inclusiv a CK18, în compartimentul extracelular. Apoptoza reprezintă o formă activă de moarte celulară care păstrează inițial integritatea membranei plasmactice, dar care este frecvent urmată de „necroza secundară” în care componentele intracelulare sunt eliberate [1, 2, 5, 7].

Krauskopf J. et al. [8] dovedesc că microARN-urile (miARN) se consideră ca biomarker promițător ale țesuturilor afectate. Aceste ARN-uri mici necodificate de aproximativ 22 de nucleotide reglea-

ză expresia genei post-transcripţionale. Este cunoscut faptul că microARN-urile reglează majoritatea transcriptelor care codifică proteinele şi, prin urmare, sunt implicate în multe procese biologice. Mai mult, unele tipuri de miARN au fost identificate pentru diferite ţesuturi. După afectarea tisulară miARN-urile sunt eliberate în fluxul sanguin. În sânge, miARN-urile sunt stabile deoarece sunt incorporate (modificate) în microvesicule sau sunt legate cu proteine care le protejează de descompunerea de ribonucleazele. Prima dată, s-a demonstrat că miARN este biomarker promiţător al leziunilor hepatice induse de medicamente, când s-a efectuat un studiu la şoareci care au primit doze toxice de acetaminofen (APAP), ca rezultat a fost determinat creşterea nivelului seric al miARN specifice pentru ficat, în special miARN-122 şi miARN-192. Creşterile ale miARN-122 induse de APAP au fost confirmate ulterior în studii pe oameni. Studiul respectiv generează un fundal pentru dezvoltarea unui test non-invaziv de screening pentru diagnosticarea patologiei hepatice, capabil să furnizeze informaţii relevante clinic privind efectele toxice ale substanţelor chimice şi patogeneza bolilor în ficat. Determinarea secvenţelor specifice de acizi nucleici a devenit o metodă importantă în cercetări ştiinţifice, în diagnosticul şi tratamentul diferiţilor patologii. Domeniul de diagnostic molecular - detectarea secvenţelor specifice permite diagnosticul cancerului, bolilor infecţioase şi bolilor ereditare - a apărut din aceste tehnologii. În ultimii ani, utilizarea şi determinarea în special a secvenţelor scurte (<100 de nucleotide) de ARN, s-a dovedit că este utilă şi importantă pentru mai buna înţelegere a sistemelor biologice de control.

De exemplu, microARN circulantă (miARN) (~22 nucleotide) reglează expresia genelor şi este propusă ca biomarker de diagnostic pentru mai multe tipuri de cancer şi alte patologii. Reacţia de polimerizare în lanţ (PCR) şi tehnologiile de secvenţiere de generaţie următoare (NGS) domină în detectarea acizilor nucleici. Aceste metode au unele limite în detectarea acizilor nucleici, în special a lungimilor scurte de ARN. Detectarea secvenţelor scurte este o provocare care necesită molecule multiple de legare, de exemplu, primeri de analiză PCR sau de legare de tip sandwich. Determinarea miARN, la om şi rozătoare este de aproximativ 22 de nucleotide în lungime, a prezentat provocări analitice atunci când este nevoie de o foarte mare precizie şi cuantificare exactă în scopul de diagnostic [13]. Valoarea determinării a miARN pentru diagnostic şi prognostic ca biomarker a fost totuşi recunoscută în multe publicaţii ştiinţifice. În special, s-a arătat că microARN-122 (miARN-122) este un biomarker mai sensibil şi specific pentru leziunile hepatice în comparaţie cu biomarkerii proteici stan-

dard care se utilizează în prezent. Un studiu recent, care a fost efectuat de un grup mare de cercetători, s-a bazat pe sensibilitatea şi specificitatea metodei pentru determinarea miARN-122 [2, 6]. A fost determinată miARN-122 în serul pacienţilor cu supradozaj de acetaminofen (paracetamol) care au suferit leziunile hepatice semnificative clinic şi în serul indivizilor sănătoşi. Acetaminofenul este cea mai frecventă cauză a leziunilor hepatice induse de medicamente în lume, dar metodele actuale pentru stratificarea pacienţilor cu patologia respectivă sunt inadecvate. Recent, totuşi, s-a demonstrat că determinarea miARN-122 cu sensibilitate şi specificitate înaltă la prima adresare a pacienţilor permite stratificarea riscului de insuficienţa hepatică. Datele obţinute în acest studiu sugerează că determinarea miARN-122 poate fi utilizată în stările de urgenţă şi la etapele iniţiale de testare a medicamentelor [3, 4, 7, 11, 13].

Un studiul recent cu acetaminofen demonstrează concentraţiile serice ale keratin-18 (biomarkerul M65) şi microARN-122 au crescut semnificativ mai precoce decât ALT. Mai mult, creşterea maximă a keratinei-18 şi a microARN-122 a depăşit creşterea ALT. În studiul efectuat pe un grup de pacienţi care au primit tratamentul specific pentru HIV/TB, toţi biomarkerii noi analizaţi au crescut după o săptămână de tratament. Spre deosebire de ALT, biomarkerii noi au rămas nemodificaţi într-o cohorta umană cu leziuni musculare induse de efortul fizic [15].

### Concluzii.

1. Cazurile de leziuni hepatice de origine medicamentoasă reprezintă una dintre problemele sănătăţii publice.

2. Keratin-18 şi microARN-122 sunt biomarkeri potenţiali a LHIM superior ALT în ceea ce priveşte sensibilitatea şi specificitatea.

3. Pentru a îmbunătăţi diagnosticul şi prognosticul leziunilor hepatice de origine medicamentoasă este necesar implementarea biomarkerilor noi cu sensibilitate şi specificitate înaltă în practică clinică.

### Bibliografia.

1. Caulín C., Salvesen G. *Caspase Cleavage of Keratin 18 and Reorganization of Intermediate Filaments during Epithelial Cell Apoptosis*. Journal of Cell Biology, 1997, 138(6), p. 1379.
2. Church R., Kullak-Ublick G. *Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort*. Hepatology. 2019, 69(2), p. 760-773.
3. Church R., Watkins P. *The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury*. Liver Int. 2017, 37(11), p. 1582-1590.



4. Clarke J.I., Dear J.W. *Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety - false dawn or new horizon?* Expert Opin Drug Saf. 2016, 15(5), p. 625-34.
5. Daniel J. Antoine D., Jenkins R. *Molecular forms of HMGB1 and Keratin-18 as mechanistic biomarkers for mode of cell death and prognosis during clinical acetaminophen hepatotoxicity.* J Hepatol. 2012, 56(5), p. 1070-1079.
6. Dear J., Platt V. *Circulating microRNAs as potential markers of human drug-induced liver injury.* Hepatology. 2011, 54(5), p. 1767-76.
7. Fontana R. *Pathogenesis of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Clinical Perspectives.* Gastroenterology. 2014, 146(4), p. 914-928.
8. Krauskopf Ju., Kok T. *Serum microRNA signatures as "liquid biopsies" for interrogating hepatotoxic mechanisms and liver pathogenesis in human.* PLoS One. 2017, 12(5), p. 0177928.
9. Ku N.O., Strnad P. *Keratins: Biomarkers and modulators of apoptotic and necrotic cell death in the liver.* Hepatology. 2016, 64(3), p. 966-76.
10. Kullak-Ublick G., Andrade R. *Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment.* Gut. 2017, 66(6), p. 1154-1164.
11. Mercedes Robles-Díaz M., Inmaculada Medina-Caliz I. *Biomarkers in DILI: One More Step Forward.* Front Pharmacol. 2016, 7, p. 267.
12. Munz M., Grummich H. *Severe Drug-Induced Liver Injury as an Adverse Drug Event of Antibiotics: A Case Report and Review of the Literature.* Chemotherapy. 2017, 62, p. 367-373.
13. Rissin D., López-Longarela B. *Polymerase-free measurement of microRNA-122 with single base specificity using single molecule arrays: Detection of drug-induced liver injury.* PLoS One. 2017, 12(7), p. 0179669.
14. Teschke R., Danan G. *Drug-induced liver injury, mortality, and liver transplantation: is it reasonable to use a global introspection causality assessment?* AME Medical Journal, 2017, 2, p. 144.
15. Thulin P., Nordahl G. *Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts.* Liver International, 2014, 34(3), p. 367-378.
16. Sarges P., Steinberg J.M. *Drug-Induced Liver Injury: Highlights from a Review of the 2015 Literature.* Drug Saf. 2016, 39(9), p. 801-21.
17. Касимова А.Р., Филиппова А.В. *Генотоксичность новых оральных антикоагулянтов.* Рациональная фармакотерапия в кардиологии, Москва, 2018, 14(4), с. 621-628.
18. <http://www.medicina-interna.ro/articol.php?articol=844&lang=ro>.

## IMPACTUL SOCIO-ECONOMIC ÎN MIOPATIILE INFLAMATORII IDIOPATICE

Natalia LOGHIN-OPREA<sup>1</sup>, Snejana VETRILĂ<sup>1</sup>, Lucia MAZUR-NICORICI<sup>1</sup>,  
Virginia ȘALARU<sup>2</sup>, Victoria SADOVICI-BOBEICA<sup>1</sup>, Minodora MAZUR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departmentul Medicină internă, Disciplina de medicină internă-semiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Departmentul medicina de familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova

**Rezumat.** *Introducere.* Miopatiile inflamatorii idiopatice (MII) sunt un grup eterogen de tulburări, caracterizat prin slăbiciune musculară cronică, rezistență musculară scăzută și prin prezența infiltrațiilor celulelor inflamatorii în țesutul muscular, cu leziuni ale organelor și handicap. Obiectivul studiului a fost de a determina statutul socio-economic și gradul de dizabilitate la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice. *Metode.* Am efectuat un studiu transversal, din decembrie 2015 până în decembrie 2018, în care au fost incluși pacienții cu MII. Datele demografice și clinice au fost colectate utilizând un chestionar special, inclusiv statutul de angajare și profesional, care susține doza de corticosteroizi. Pentru a estima gradul de invaliditate funcțională la momentul cercetării, am aplicat scara Rankin modificată, cu posibile scoruri de la 0 - nici o dizabilitate la 5 - total dependentă. *Rezultate.* În studiu au fost incluși 65 de pacienți cu MII. Raportul dintre bărbați și femei a fost de 1:3,3, vârsta medie a pacienților a fost de 50,2±11,7 ani, durata medie a bolii fiind de 95,2±6,89 luni. Conform scalei Rankin modificate, gradul I a fost găsit în 20 de cazuri (30,77%), gradul II la 24 pacienți (36,92%), 11 pacienți (16,92%) au gradul III, 8 pacienți (12,31%) gradul IV și gradul V a fost determinat la 2 pacienți (3,08%). Statutul salariatului în grupul cu MII a fost de 9 (13,85%) dintre cei 65 de pacienți angajați cu normă întreagă, 7 (10,77%) cu jumătate de normă, 7 (10,77%) șomeri, 10 (15,38%, 6 (9,23%) au fost gospodari, iar 26 (40,0%) au fost pensionați cu dizabilități în conformitate cu criteriile și nu au funcționat la momentul cercetării. *Concluzie.* Studiul nostru a arătat că pacienții cu miopatie inflamatorie idiopatică au un statut socio-economic scăzut, cu un loc de muncă redus și cu un handicap semnificativ.

**Cuvinte-cheie:** miopatii inflamatorii idiopatice, handicap, statut socio-economic.

### Summary. Socio-economic impact in idiopathic inflammatory myopathies.

**Introduction.** Idiopathic inflammatory myopathies (IIMs) are a heterogeneous group of disorders, characterized by chronic muscle weakness, low muscle endurance and by the presence of inflammatory cell infiltrates in muscle tissue, with organ damage and disability. The objective of the study was to determine the socio-economic status and the degree of disability in patients with idiopathic inflammatory myopathies. **Methods.** We performed a cross-sectional study, from December 2015 to December 2018, in which were included patients with IIMs. Demographic and clinical data were collected using a special questionnaire, including employment and professional status, upholding dose of corticosteroids. In order to estimate the degree of functional disability at the time of the research, we applied the modified Rankin's scale, with possible scores from 0-no disability to 5-totally dependent. **Results.** 65 IIMs patients were enrolled in the study. Male to female ratio was 1:3,3, the patients' mean age was 50,2±11,7 years, the mean disease duration 95,2±6,89 months. According to modified Rankin's scale, the 1<sup>st</sup> degree was found in 20 cases (30,77%), the 2<sup>nd</sup> degree in 24 patients (36,92%), 11 patients (16,92%) had 3<sup>rd</sup> degree, 8 patients (12,31%) 4<sup>th</sup> degree, and 5<sup>th</sup> degree was determined in 2 patients (3,08%). The employee status in the IIM group was 9 (13,85%) of the 65 patients were full time employees, 7 (10,77%) with part-time, 7 (10,77%) were unemployed, 10 (15,38%) subjects were in the training, 6 (9,23%) were households and 26 (40,0%) subjects had disability retirement according to the Moldovan criteria and did not work at the time of research. **Conclusion.** Our study has shown that Patients with idiopathic inflammatory myopathy have a poor socio-economic status with reduced employment and significant disability.

**Key-words:** idiopathic inflammatory myopathies, disability, socio-economic status

### Резюме. Социально-экономическое воздействие при идиопатических воспалительных миопатиях.

**Введение.** Идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) представляют собой гетерогенную группу расстройств, характеризующихся хронической мышечной слабостью, низкой мышечной силой и инфильтрацией воспалительных клеток в мышечной ткани, повреждением органов и инвалидностью. Целью исследования было определение социально-экономического статуса и степени инвалидности у пациентов с идиопатическими воспалительными миопатиями. **Методы.** Мы провели перекрестное исследование с декабря 2015 года по декабрь 2018 года, в которое были включены пациенты с ИВМ. Демографические и клинические данные были собраны с использованием специальной анкеты, включая данные о занятости и профессиональном статусе, которые подтверждают дозу кортикостероидов. Чтобы оценить степень функциональной нетрудоспособности на момент исследования, мы применили модифицированную шкалу Ранкина с возможными оценками от 0 - нет инвалидности до 5 - полностью зависимы. **Результаты.** В исследование были включены 65 пациентов с ИВМ. Соотношение мужчин и женщин составило 1:3,3, средний возраст пациентов составил 50,2±11,7 года, средняя продолжительность заболевания составила 95,2±6,89 месяца. Согласно модифицированной шкале Ранкина, I степень была обнаружена в 20 случаях (30,77%), вторая степень - у 24 пациентов (36,92%), 11 пациентов (16,92%) - III степень, 8 пациентов (12,31%) - степень IV и степень V было определена у 2 пациентов (3,08%). Статус работника в группе ИВМ был 9 (13,85%) из 65 штатных сотрудников, 7 (10,77%) на полставки, 7 (10,77%) безработных, 10 38%, 6 (9,23%) были домохозяйствами, а 26 (40,0%) были пенсионерами с ограниченными возможностями согласно критериям и не работали на момент исследования. **Заключение.** Наше исследование показало, что пациенты с идиопатической воспалительной миопатией имеют низкий социально-экономический статус, низкую работу и значительную инвалидность.

**Ключевые слова:** идиопатические воспалительные миопатии, инвалидность, социально-экономический статус.

### Introducere

Miopatiile inflamatorii idiopatice (IIM) sunt un grup eterogen de maladii, caracterizat prin slăbiciune musculară progresivă, toleranță scăzută la efort fizic și prezența infiltratelor de tip inflamator în țesutul muscular, care pot duce la dizabilități semnificative și la o calitate redusă a vieții [6]. Deși MII sunt considerate boli ce se supun tratamentului, prognosticul nu este bine stabilit [1, 2, 9]. Deși în literatura de specialitate sa sugerat că mortalitatea a fost mult redusă, mulți pacienți cu miopatii continuă să manifeste dizabilități fizice și leziuni ale organelor multiple 4-6. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, handicapul este definit ca deficiențe, limitări ale activității și restricții de participare. Dizabilitatea nu este doar

o problemă de sănătate. Este un fenomen complex, care reflectă interacțiunea dintre trăsăturile corpului persoanei și caracteristicile societății în care trăiește [13]. Dovezile sugerează că persoanele cu dizabilitate se confruntă cu obstacole în calea accesării serviciilor de sănătate, de reabilitare de care au nevoie în multe situații și inclusiv de reintegrare socio-economică [10, 12]. În literatura de specialitate am identificat puține date publicate privind dizabilitatea la pacienții cu MII. Primul care a aplicat scala Rankin modificată la acest tip de pacienți a fost Bronner et al., în 2006 [1]. În studiul lor, autorii au concluzionat că 34% dintre pacienți au avut dizabilitate ușoară și că a fost asociat cu sexul masculin (OR 3,1, 95% CI 1,2 - 7,9). Evaluarea dizabilității prin scala Rankin modificată

a fost, de asemenea, un obiectiv stabilit de Shu și alții, în 2011; astfel a fost stabilit că 83,4% din pacienții lor nu au avut dizabilitate [10]. Într-un alt studiu, autorii au depistat o corelație statistic semnificativă între Scala Modificată Rankin și numărul de mușchi cu infiltrație de grăsime la RMN ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,03$ ), ceea ce traduce importanța implicării mușchilor cu infiltrație de grăsime, și gradul de dizabilitate funcțională [3]. Evaluarea dizabilității în Republica Moldova se efectuează de către Consiliul Națională pentru Determinarea Dizabilității și Capacității de Muncă în baza criteriilor care acoperă 7 domenii; totuși, aceste criterii sunt generale și nu specifice bolii. Referitor la statutul socio-economic în literatura de specialitate am regăsit date limitate [2, 7, 9].

**Scopul** studiului a fost determinarea statutului socio-economic și gradului de dizabilitate la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice.

### Material și metode

Am efectuat un studiu transversal, în perioada decembrie 2015 până în decembrie 2018. Criteriile de includere în studiu au fost: pacienți adulți cu diagnosticul stabilit de miopatie inflamatorie idiopatică, durata bolii mai mult de 6 luni, consimțământul informat. Criteriile de excludere au fost miopatiile cu altă etiologie. Datele clinico-demografice au fost colectate folosind un chestionar special, incluzând statutul de angajare și profesia, nivelul de educație, doza de corticosteroizi. Pentru aprecierea gradului de dizabilitate funcțională la momentul cercetării, am aplicat scara Rankin modificată cu scorurile posibile 0 - fără dizabilitate, 1 - fără dizabilitate semnificativă, în ciuda simptomelor care nu interferează cu activitatea zilnică a pacienților, 2 - dizabilitate ușoară sau incapacitate de a efectua toate activitățile anterioare, dar pacientul se poate auto îngriji fără ajutor, 3 - dizabilitate

Tabelul 1.

Parametrii demografici la pacienții examinați

Variabile	Pacienți cu MII, N (%)
Sex	
Femei	50 (75.38 %)
Bărbați	15 (24.62 %)
Vârsta medie la momentul cercetării, ani	50.2±11.7 (range 25-78)
Durata medie a bolii, luni	95.2±68.9 (range 6-324)
<b>Statutul matrimonial</b>	
Căsătorit	60 (92.31 %)
Văduv	2 (3.07 %)
Divorțat	1 (1.53%)
Celibatar	2 (3.07%)
<b>Nivelul de educație, ani</b>	
<9	4 (6.15 %)
9-12	29 (44.62 %)
> 12	32 (49.23 %)
<b>Tipul angajării la serviciu</b>	
Normă întreagă	9 (13.85 %)
Timp parțial	7 (10.77 %)
Șomeri	7 (10.77 %)
În instruire	10 (15.38 %)
Casnică	6 (9.23 %)
Pensie de dizabilitate	26 (40.00 %)
<b>Poziția profesională</b>	
Profesie	7 (10.77 %)
Semi-profesie	13 (20.0 %)
Fermier, magazin privat, cleric	17 (26.15 %)
Muncitor calificat	11 (16.92 %)
Muncitor semi-calificat	9 (13.85 %)
Muncitor necalificat	8 (12.31 %)
<b>Doza de corticosteroizi *</b>	
<10 mg	55 (87.30%)
≥10 mg	8 (12.70 %)
<b>Remisia medicamentos-controlată</b>	21 (32.31 %)
<b>Remisie fără medicamente</b>	2 (3.07 %)

\*doza de prednisolon-echivalent

moderată, simptomele limitează în mod semnificativ activitățile obișnuite ale pacientului și îl împiedică să aibă o viață complet independentă (dar poate merge fără ajutor), 4 - dizabilitate moderat-severă, manifestată prin incapacitatea de a avea o viață independentă (nu poate merge fără ajutor, nu poate face față nevoilor personale fără asistență), dar nu necesită îngrijire permanentă, 5 - invaliditate severă cu imobilizare la pat, necesitând îngrijire permanentă, total dependent [13]. Situația profesională a fost considerată starea de angajare la momentul evaluării și a fost clasificată după cum urmează - cu normă întreagă, timp parțial, șomer, în formare, casnică, pensionare în baza gradului de dizabilitate conform criteriilor de dizabilitate din Moldova. Cu scopul de a evalua productivitatea muncii, am utilizat chestionarul privind productivitatea muncii și limitarea activității generale de sănătate (WPAI: GH), care a fost administrat doar subiecților angajați. Calitatea vieții a fost determinată prin aplicarea chestionarului autoadministrat SF-8 cu 2 domenii: fizic și mentale. Studiul a fost realizat în conformitate cu Declarația de la Helsinki privind drepturile omului. Procesarea statistică a datelor a fost efectuată prin programul MedCalc v.1.2 și Excel, media aritmetică și devierea standard au fost calculate. Testul t-Student a fost folosit pentru a testa diferența statistică. Analiza de corelare a fost efectuată prin testul Pearson și riscul relativ cu un interval de încredere de 95%. Valorile  $p < 0,05$  au fost considerate semnificative din punct de vedere statistic.

## Rezultate

Conform obiectivelor trasate în lotul de studiu au fost înrolați 65 pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice care au îndeplinit criteriile de includere prestabilite. Am analizat parametrii demografici la pacienții examinați, rezultatele obținute au fost afișate în tabelul 1.

Datele prezentate în tab. 1 relevă prevalența femeilor, cu un raport de sex feminin la sex masculin de 3,3:1. Vârsta medie la momentul examinării a constituit 50,2 ani, cu un interval cuprins între 25 și 78 de ani. Cu referire la durata bolii, a variat de la 6 luni la 324 luni, în medie 95 de luni. În ceea ce privește statutul matrimonial al pacienților cu miopatii, am constatat că la momentul cercetării căsătorii au fost 60 (92,31 %) pacienți, în câte 2 (3,07 %) cazuri au fost persoane celibatate și divorțate, pacienți văduvi - 1 (1,53 %), locuind singuri respectiv. Analiza anilor educaționali la pacienții cu MII a evidențiat variația de la 9 la 23 de ani, 4 (6,15 %) pacienți au avut 9 ani de studii, 29 (44,62 %) - studii medii, 32 (49,23%) pacienți cu studii universitare, dintre care 5 (7,69 %) cu diplomă de masterat. Am analizat statutul de an-

gajat în lotul pacienților cu MII și am constatat că 9 (13,85%) din 65 pacienți erau angajați cu normă întreagă, 7 (10,77%) cu timp parțial, 7 (10,77%) au fost șomeri, 10 (15,38%) subiecți erau în perioada de instruire/recalificare, 6 (9,23%) persoane au fost casnice și 26 (40,0 %) pacienți cu MII au fost pensionați în baza gradului de dizabilitate în funcție de criteriile moldovenești și nu activau în câmpul muncii la momentul cercetării.

În dependență de activitatea MII și perioada de remisie, conform datelor afișate în literatură ce specifică 3 categorii de evoluție a bolii, am fost interesați să analizăm evoluția bolii la pacienții din lotul de studiu, astfel desprindem că la 7 (10,77%) subiecți s-a decelat tipul monociclic de evoluție a maladiei, când pacientul a rămas în remisiune (fără activitate clinică sau biochimică detectabilă) după 24 de luni de la diagnosticare. În 42 (64,61%) cazuri, s-a constatat evoluția bolii policiclică, atunci când pacientul a avut multiple acutizări determinate prin parametrii clinici sau biochimici, iar 17 (24,62 %) cazuri a fost apreciată evoluția cronică continuă, boală persistentă cu necesitate de administrare a medicamentelor după 24 de luni de la diagnosticare. În contextul celor enunțate am fost interesați să studiem regimul terapeutic de bază al pacienților cu MII. Astfel, în lotul studiat am determinat administrarea de corticosteroizi (63 pacienți), metotrexat (10 pacienți), azatioprină (3 pacienți) și hidroxiclorochină (7 pacienți). Referitor la administrarea de corticosteroizi, doza de întreținere la momentul examinării a variat de la 5 până la 60 mg echivalent de prednisolon pe zi, doza medie fiind de  $10,26 \pm 9,42$  mg. Trebuie remarcat faptul că în 87,3% din cazuri, doza de echivalent de prednisolon a fost de  $< 10$  mg / zi. Remisiunea bolii controlată medicamentos a fost determinată la 21 (32,31%) pacienți cu MII și doar 2 (3,07%) subiecți au remisiune fără medicamente.

Conform datelor disponibile în literatura de specialitate, dizabilitatea este o consecință importantă a bolii, confirmată de rezultatele scalei Rankin. În lotul de studiu, gradul de dizabilitate 0 (care semnifică absența simptomelor) nu a fost identificat, 20 (30,77%) pacienți au avut gradul 1 - fără dizabilitate semnificativă, simptomele nu interferează cu activitatea zilnică obișnuită. Dizabilitate ușoară sau incapacitate de a efectua toate activitățile anterioare, însă cu menținerea funcției de auto-îngrijire (gradul 2), a fost identificată la 24 (36,92%) subiecți. De notat că 11 (16,92%) pacienți au avut dizabilitate moderată, astfel încât simptomele restricționau în mod semnificativ activitățile obișnuite ale pacientului exprimate fără a avea o viață complet independentă. În cazul a 8 (12,31%) pacienți s-a stabilit gradul de dizabilitate moderat-se-

veră (gradul 4) manifestat prin incapacitatea de a avea o viață independentă (nu poate merge fără ajutor, nu poate face față nevoilor personale fără asistență), dar nu necesită îngrijire permanentă. Dizabilitate severă cu imobilizare la pat și necesitate de îngrijire permanentă – gradul 5 s-a determinat la 2 (3,08%) pacienți. De notat că gradul 6, atribuit decesului, nu a fost identificat la momentul examinării în lotul cercetat.

Am continuat analiza datelor obținute și am stabilit că din cei 9 pacienți angajați cu normă întreagă, 6 (37,5%) au avut un gradul 1 conform scalei Rankin și 3 (18,75%) – gradul 2, respectiv. Alți 7 pacienți cu miopatii inflamatorii idiopatice care au fost angajați cu timp redus și au fost evaluați conform scalei Rankin au avut gradul 1 în 4 (25,0%) cazuri, 5 (31,25%) - gradul doi și un pacient cu gradul 3. Cu referire la pacienții angajați, am fost interesați să studiem productivitatea muncii prin intermediul chestionarului WPAI. Datele analizate au demonstrat că pacienții au fost absenți la muncă în ultima săptămână de la 0 la 35 de ore, reprezentând 0-86,5% din timpul de lucru (absenteism) cu o medie de  $17,06 \pm 4,7$  puncte procentuale. În același timp, prezenteismul - pierderea productivității în orele de muncă - a fost de  $26,47 \pm 9,3\%$ , variind de la 0 la 28 de ore, ceea ce reprezintă 0-70% din cazuri. Pierderea productivității generale a fost de  $36,19 \pm 28,09$  (i-v 1 - 93,25%) cazuri. În ceea ce privește limitarea activității în afara locului de muncă, a fost de  $28,82 \pm 22,33\%$ , cu un interval de variație de la 0 la 80% din cazuri. Ținem să precizăm faptul că, la momentul cercetării 26 (40,0%) pacienți erau pensionați în baza gradului de dizabilitate conform criteriilor naționale de dizabilitate; dintre ei, 2

(7,69%) au avut gradul 1, 7 (26,92%) – gradul 2, 10 (38,46%) gradul 3, în 6 (23,08%) cazuri s-a constatat gradul 4 și un pacient a avut gradul 5 conform scalei Rankin.

Ulterior am fost interesați să evaluăm calitatea vieții, acesta fiind un pilon important în examinarea complexă a pacienților cu miopatii, rezultatele obținute au fost prezentate în fig. 1.

Datele prezentate în figura 1 demonstrează distribuția valorilor calității vieții în raport cu valorile medii, ceea ce afișează o repartizare largă a valorilor componentelor mentale în comparație cu cea fizică. Scorul mediu al componentei fizice a fost de 41,69, iar domeniul mental - 36,48, ceea ce reprezintă o calitate redusă a vieții la pacienții cu miopatii, mai ales din aspectul fizic.

În cadrul cercetării au fost analizate mai multe variabile pentru a stabili legături reciproce, astfel am determinat o corelație puternică între gradul de dizabilitate și doza prednisolon-echivalent de întreținere ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ) și o corelație moderată cu durata bolii ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,001$ ). Ulterior, fiind interesați de aceste corelații, am analizat riscul relativ și am stabilit că doza de echivalent de prednisolon  $< 10$  mg (RR 2,2; CI 1,34-3,6,  $p < 0,01$ ) și durata bolii mai mică de 2 ani reprezintă factori de protecție (RR 0,4; 95% CI între 0,2 și 0,9;  $p < 0,05$ ) pentru gradul sever de dizabilitate ( $\geq 3$ ).

### Discuții

În literatură au fost relatate probe care denotă importanța condițiilor socio-economice, a solicitării intelectuale și habituale în declanșarea și evoluția

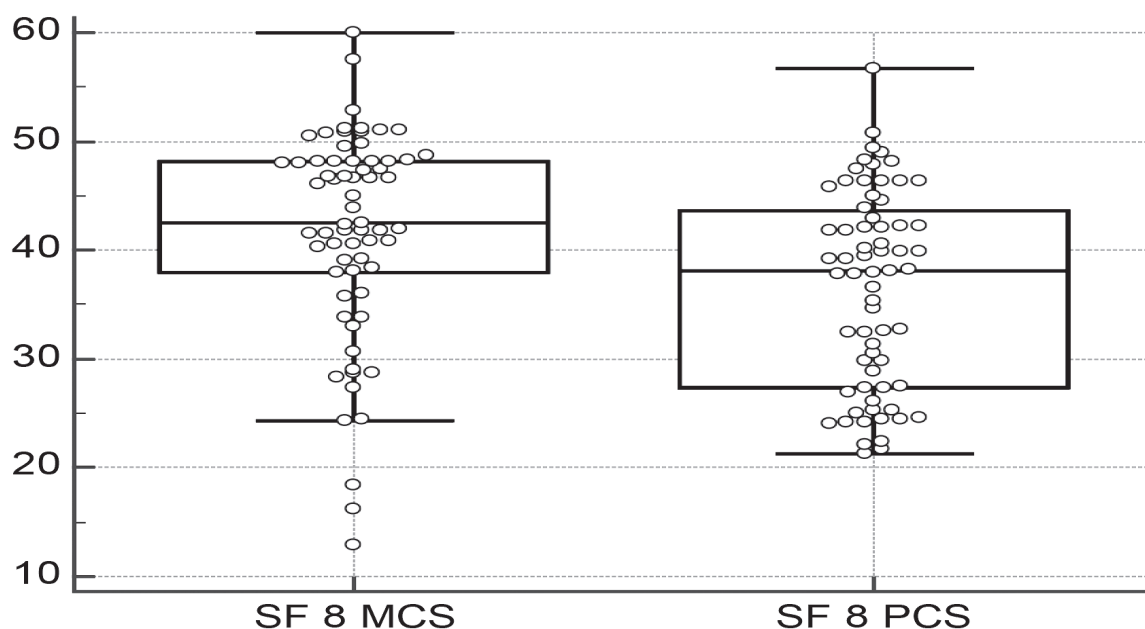


Fig. 1. Calitatea vieții la pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice

unor maladii reumatologice [12]. Rezultatele obținute cu referire la MII, atestă că pacienții din lotul de studiu ce au nivel educațional sub 9 ani au constituit 5 (7,46%), ponderea subiecților cu studii între 9 și 12 ani, ceea ce presupune studii medii, liceale sau colegiale, a fost 29 (43,28%) cazuri, iar nivel de instruire universitară, ce implică mai mult de 12 ani de studii, a fost stabilit în 49,26% cazuri. Un studiu recent efectuat de Poulsen și colab., 2017, în cadrul căruia a fost apreciat și statutul socioeconomic, a relatat date ce ușor diferă, astfel, prevalează pacienții cu nivel mediu de instruire - 60%, iar studii universitare au fost determinate în 14% cazuri [8]. De notat că, în cadrul cercetării sus-menționate, am determinat un raport invers cu privire la pensionarea în baza gradului de dizabilitate, stabilit în 28% și statutul de angajat- 24%, spre deosebire de datele noastre, în care am apreciat pensionare prin dizabilitate la 41,79%, iar persoane angajate au fost circa 28% cazuri. Această diferență poate fi interpretată din aspectul unei durate a bolii mai mici 6,7 vs 8,2 ani, dar și prin forța musculară mai mare determinată la acești pacienți 76 versus 53 puncte [8].

Trasând o paralelă între datele proprii și cele afișate în literatură, am dedus coincidențe cu referire la ponderea tipul de evoluție a bolii, și mai exact predominarea tipului policiclic, astfel în lotul cercetat a fost apreciat la 62,68%, Bronner et al., relatează cea mai mică rată - 20%, Kalluru et al. - 40%, iar în studiul efectuat de Shu și colab., evoluția bolii policiclică s-a determinat de la 75,9% din subiecți [1, 5, 10]. Astfel putem concluziona că în ceea ce privește stratificarea pacienților conform evoluției bolii, datele obținute sunt în concordanță cu direcția la nivel mondial.

Potrivit studiului nostru, pacienții cu MII au diferite grade de dizabilitate conform scalei Rankin modificată. La majoritatea pacienților cu IIM, am determinat un grad de invaliditate secundar, ceea ce corespunde unor date disponibile în literatură. Bronner și colab. au constatat că 34% dintre pacienții cu MII nu au avut sau au o dizabilitate ușoară (gradul 0-1) [1]. O constatare interesantă a fost dezvăluită de Shu și colab., astfel rezultatele prezentate au afirmat că 84% dintre pacienții nu aveau dizabilitate și doar 16% aveau diferite grade conform Rankin [10]. Potrivit datelor publicate de Sugiyama et al., după 2 ani de tratament, la 22 (27%) din 81 de pacienți au fost apreciate gradele scalei Rankin de la 3 la 5 [11]. Un studiu recent realizat de Guimaraes, grad 2 pe scala Rankin a fost identificat la 33,33%, gradul 3 - 41,67% și gradul 4 la 25% dintre pacienți, aceste date fiind diferite de cele identificate în cohorta noastră [3].

## Concluzie.

Pacienții cu miopatii inflamatorii idiopatice un statut socio-economic precar, cu încadrare în câmpul muncii redusă și dizabilitate semnificativă.

## Bibliografie

1. Bronner I.M., van der Meulen M.F., de Visser M. et al. *Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis*. Ann Rheum Dis. 2006, 65(11), p. 1456-61.
2. Dobloug G.C., Svensson J., Lundberg I.E., Holmqvist M. *Mortality in idiopathic inflammatory myopathy: results from a Swedish nationwide population-based cohort study*. Ann Rheum Dis. 2018, 77(1), p. 40-47.
3. Guimaraes J.B., Zanoteli E., Link T.M. et al. *Sporadic inclusion body myositis: MRI findings and correlation with clinical and functional parameters*. Am J Roentgenol. 2017, 209(6), p. 1340-1347.
4. <https://www.who.int/topics/disabilities/en/> (accessed on 21 December, 2019).
5. Kalluru R. et al. *Long-term follow-up of patients with idiopathic inflammatory myopathy at Waitemata District Health Board*. N Z Med J. 2016, 129(1429), p. 50-6.
6. Lundberg I.E., Miller F.W., Tjärnlund A., Bottai M. *Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies*. J Intern Med. 2016, 280(1), p. 39-51.
7. Mazur-Nicorici L., Sadovici-Bobeica V., Loghin-Oprea N. et al. *Disability in systemic lupus erythematosus*. Arch Balk Med Union. 2018, 53(1), p. 35-40.
8. Poulsen K.B., Alexanderson H., Dalgård C., Jacobsen S., Weile L., Diederichsen L.P. *Quality of life correlates with muscle strength in patients with dermatomyositis*. Clin Rheumatol. 2017, 36(10), p. 2289-2295.
9. Rider L.G., Lachenbruch P.A., Monroe J.B. et al. *IMACS Group. Damage extent and predictors in adult and juvenile dermatomyositis and polymyositis as determined with the myositis damage index*. Arthritis Rheum. 2009, 60(11), p. 3425-35.
10. Shu X.M., Lu X., Xie Y., Wang G.C. *Clinical characteristics and favorable long-term outcomes for patients with idiopathic inflammatory myopathies: a retrospective single center study in China*. BMC Neurol. 2011, 11, p. 143.
11. Sugiyama Y., Yoshimi R., Tamura M. et al. *The predictive prognostic factors for polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease*. Arthritis Res Ther. 2018, 20(1), p. 7.
12. Taborda A.L., Azevedo P., Isenberg D.A. *Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study*. Clin and exp rheum. 2014, 32, p. 188-193.
13. [www.mdcalc.com/modified-rankin-scale-neurologic-disability](http://www.mdcalc.com/modified-rankin-scale-neurologic-disability).

## SCORURILE PROGNOSTICE A RISCULUI DE MORTALITATE LA PACIENȚII DIN LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANTUL HEPATIC

Veronica SPINEI – studentă anul VI, facultatea Medicină 1, Eugen TCACIUC<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ.,  
Elina BERLIBA - dr. șt. med., conf. univ., Adela ȚURCANU<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ.,  
Natalia TARAN<sup>2</sup> – dr. șt. med., cercet. șt., Grigore IVANCOV<sup>3</sup> – drd., ș/s chirurgie septică SCR,  
Adrian HOTINEANU<sup>3</sup> – dr. hab. șt. med., prof. univ., Șef echipă transplant hepatic SCR,  
Diana BUGA<sup>1</sup> – doctorand, anul II, Victor PÎRVU – rezident, anul III, Catedra Chirurgie II,  
Angela PELTEC<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă, Disciplina gastroenterologie,  
IP USMF "Nicolae Testemițanu"

tel.: 069766846, [veron4ik\\_3@mail.ru](mailto:veron4ik_3@mail.ru)

**Rezumat.** La nivel mondial prevalența patologiei hepatice este în creștere semnificativă în ultimul deceniu, înregistrând în Rep. Moldova o rată de 75% din decese cauzate de patologia tractului gastro-intestinal. Tratamentul medicamentos administrat în hepatite cronice și ciroză hepatică are funcția de a stopa evoluția bolii și de a ameliora simptomatice, dar nu de a trata definitiv boala. Așadar, cea mai eficientă metodă de tratament este transplantul hepatic. Pentru stratificarea pacienților incluși în lista de așteptare pentru , au fost introduse câteva scoruri, care evaluează care sunt șansele de a obține un organ . Astfel, ne-am propus să evaluăm multitudinea de scoruri prognostice, pentru a le alege pe cele mai reprezentative și mai eficiente în vederea studierii eficienței or în prognoza mortalității pe termen scurt. În urma analizei literaturii de specialitate, MELD s-a dovedit a fi mai eficient și mai exact în prognozarea mortalității la 3 luni în comparație cu scorul Child-Pugh, care are totuși o precizie indiscutabilă în stabilirea severității patologiei hepatice. Totuși, parametrii calculați de MELD nu sunt suficient de eficienți în prezența complicațiilor cirozei hepatice. Așadar, precizie mai bună au demonstrat-o scorurile MELD-Na și MELD-AS, ce au inclus în calcul și hiponatremia și prezența ascitei, care sunt factori predictivi în evoluția cirozei hepatice. Scorul iMELD (ce are în vedere și vârsta pacienților) a prezentat rezultate bune, luând în considerație că vârsta înaintată prezintă în sine un factor de risc esențial. Mai puțin eficiente s-au dovedit a fi UKELD și upMELD.

**Cuvinte-cheie:** transplant hepatic, Scorul MELD, Scorul Child-Pugh.

### **Summary. Prognostic scores of mortality risk for patients included in the waiting list for liver transplantation.**

Liver disease knows an alarming growth worldwide in the last decade, accounting 75% of deaths from gastro-intestinal pathology in Republic of Moldova. The aim of the drug treatment for chronic hepatitis and liver cirrhosis has the function of stopping disease progression and improve the symptoms, but not treating the disease. Therefore, the most efficient treatment method is liver transplant. In order to predict the survival in patients from the waiting list for liver transplantation, several scores were added to assess the chances of survival before transplantation. Thus, we set out to evaluate the multitude of scores to choose the most representative and most efficient in predicting of short-term mortality. Based on the analysis data from literature, MELD proved to be more effective and accurate in predicting the 3-month mortality compared to the Child-Pugh score, which however has an indisputable precision in determining the severity of the liver disease. However, the parameters computed by MELD are not sufficiently effective in the presence of complications of liver cirrhosis. Therefore, MELD-Na and MELD-AS scores, including hyponatremia and the presence of ascites (which are predictive factors in the evolution of cirrhosis), have shown better accuracy. iMELD score has shown good results, taking into consideration that advanced age itself presents an essential risk factor. Less effective were UKELD and upMELD, which are an adapted versions of MELD score.

**Key-words:** liver transplantation, MELD score, Child-Pugh score.

### **Резюме. Прогностические показатели риска смертности для пациентов включенных в лист ожидания для трансплантации печени.**

В последнее десятилетие наблюдается непрерывный тревожный рост заболеваемости печеночной патологией во всем мире, в Республики Молдова на её долю приходится 75% смертей из всех вызванной патологий желудочно-кишечного тракта. Медикаментозное лечение, применяемое при гепатите и циррозе печени, направлено при торможении прогрессирования заболевания и на купирование симптомов, но не способно окончательно излечить от болезни. Именно поэтому, наиболее эффективным методом лечения является пересадка печени. Для того, чтобы определить вероятность выживаемости пациентов, находящихся в списке ожидания для трансплантации печени, было предложено несколько прогностические шкал, позволяющих точнее оценить шансы на выживаемость до пересадки печени. Таким образом, мы изучили множество подобных шкал, чтобы выбрать наиболее репрезентативные и эффективные в прогнозировании краткосрочной смертности. На основании анализа данных литературы, шкала MELD показала себя более эффективной и точной в прогнозировании смертности в течение

3 месеца, по сравнению со шкалой Child-Pugh, которая, однако, обладает неоспоримой точностью в том, что касается определения тяжести заболевания печени. Впрочем, параметры, рассчитанные по шкале MELD, недостаточно репрезентативны при наличии осложнений цирроза печени. В таком случае, наиболее точными показали себя шкалы MELD-Na и MELD-AS, которые берут в расчёт гипонатриемия и наличие асцита, которые являются прогностическими факторами в развитии цирроза печени. Шкала iMELD, которая включает и возраст показала хорошие результаты, особенно учитывая, что сам по себе пожилой возраст реципиента представляет собой существенный фактор риска. Наименее эффективными оказались шкалы UKELD и upMELD, которые, по сути, являются адаптированными версиями шкалы MELD.

**Ключевые слова:** пересадка печени, шкала MELD, шкала Child-Pugh.

## Introducere

Patologia hepatică înregistrează o creștere semnificativă a prevalenței în ultimul deceniu, atât în Republica Moldova, cât și la nivel mondial. Creșterea numărului de pacienți cu patologie hepatică se reflectă în numărul de decese, 75% din decesele cauzate de patologia tractului gastro-intestinal (TGI) în Rep. Moldova se datorează hepatitelor cronice și cirozelor hepatice.[8]

Peste 800.000 de persoane decedează anual de ciroză hepatică, dintre care marea majoritate sunt cuprinși între vârsta de 40-60 ani. În fiecare an în Republica Moldova peste 5.000 de persoane se îmbolnăvesc de hepatită și ciroză hepatică, 200 de oameni devin invalizi ca urmare a patologiei hepatice și peste 2.000 de oameni decedează din cauza complicațiilor cirozei hepatice. Rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu ciroză hepatică este de 14-35% [8].

Tratamentul medicamentos administrat în hepatitele cronice și ciroza hepatică are funcția mai mult de a frâna evoluția bolii și de a ameliora simptomatologia, fără să ofere șansa de tratament definitiv al bolii. În plus, necesitatea de administrare îndelungată a tratamentului medicamentos diminuează calitatea vieții pacientului, care și așa este proastă în contextul bolii.

Așadar, cea mai eficientă metodă de tratament este transplantul hepatic (TH). În acest moment, transplantul este singurul remediu pentru insuficiența hepatică acută sau cronică de orice etiologie, deoarece nici un dispozitiv sau aparat nu înlocuiește în mod fiabil toate funcțiile ficatului. Apariția unor noi remedii imunosupresoare, dar și datorită îmbunătățirii tehnicii chirurgicale, TH capătă o amploare deosebită în ultimii ani, întrucât succesul acestuia extinde speranța de viață și îmbunătățește calitatea vieții.

În scopul predicției supraviețuirii pacienților cu ciroză hepatică care sunt incluși în lista de așteptare, au fost introduse câteva scoruri, care evaluează șansele de supraviețuire până la transplant. În baza parametrilor clinici și biochimici aceste scoruri prognozează rata de supraviețuire în următoarele 3 luni. Deficitul organelor pentru transplant duce la creșterea duratei de așteptare a intervenției, astfel scorurile prognostice ar facilita alocarea pacienților în dependență

de gravitatea bolii. Cei cu prognostic mai rezervat au prioritate conform regulii „sickest first”.

## SCORURILE PROGNOSTICE

### Scorul Child-Turcotte-Pugh

Scorul **Child-Pugh (CP)** a fost introdus cu scopul de a indica gradul de severitate al patologiei hepatice. Parametrii care se iau în considerație la calculul scorului CP sunt: bilirubina totală, albumina, INR, prezența ascitei și a encefalopatiei (tab. 1)

În dependență de punctajul obținut scorul se va clasa: A (5-6 puncte), B (7-9 puncte) și C (10-15 puncte). Supraviețuirea la 1 an și la 2 ani este reprezentată în tabelul 2.

### Limitările pe care le prezintă scorul CTP sunt:

- Interpretarea subiectivă a parametrilor (ascita și encefalopatia hepatică);
- Variabilitatea parametrilor de laborator.

Scorul Child-Pugh pierde din veridicitate din mai multe considerente. În primul rând unii parametri ai scorului sunt calculați subiectiv, cum sunt ascita și encefalopatia. Ascita de cele mai dese ori e descrisă conform examenului clinic, cantitatea exactă de lichid fiind imposibil de a calcula fără examenul ultrasonografic. La fel este și cu detectarea encefalopatiei, care este dependentă de examinător, întrucât nu există noțiuni clare care ar stratifica cu exactitate encefalopatia refractară. Deci, scorul pentru ascită și encefalopatie e greu de standardizat. Mai mult ca atât, acești parametri se pot modifica pe parcursul tratamentului. În al doilea rând scorul Child-Pugh oferă un interval prea mare pentru 1 punct alocat. De exemplu, un pacient ce are valorile bilirubinei de 34  $\mu\text{mol/L}$  primește aceleași 2 puncte ca și un pacient ce prezintă valori ale bilirubinei de 51  $\mu\text{mol/L}$ , deși starea celui de-al doilea e vădit mai gravă. [14]. Același lucru se întâmplă și în cazul albuminei serice, care la fel primește 2 puncte fie că valorile sunt de 28 g/L, fie că sunt egale cu 35 g/L, deși e evident că severitatea patologiei diferă. În al treilea rând, elementele scorului Child-Pugh, ca albumina, timpul de protrombină pot varia de la un laborator la altul [14]. De exemplu, unele laboratoare dau coridorul de valori normale pentru albu-



Tabelul 1.

## Parametrii și punctajul pentru scorul Child-Pugh

Parametrul	1 punct	2 puncte	3 puncte
Bilirubina totală, $\mu\text{mol/L}$	<34	34–50	>50
Albumina serică, g/L	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.7–2.3	>2.3
Ascita	Absentă	Moderată (sau compensată prin administrarea diureticelor)	Moderată spre severă (sau refractară)
Encefalopatia hepatică	Absentă	Gradul I–II	Gradul III–IV

Tabelul 2.

## Supraviețuirea pacienților cu ciroză hepatică în dependență de clasa scorului Child-Pugh.

Punctaj	Clasa	Supraviețuirea la 1 an	Supraviețuirea la 2 ani
5–6	A	100%	85%
7–9	B	80%	60%
10–15	C	45%	35%

mină cuprinse între 29 și 45 g/L, în timp ce altele indică valori între 38 și 51 g/L. Deci, valoarea 29 într-un caz poate lua 1 punct, iar în celălalt 2 puncte. Aceeași situație apare și atunci când nu se utilizează INR, dar timpul de protrombină. Dacă Indexul de sensibilitate Internațional (ISI) pentru tromboplastină e 1, atunci vom avea o prolongare a timpului protrombinei cu 10 sec., dacă ISI pentru tromboplastină e 2 – prolongarea va fi de 4 sec., iar pentru un ISI egal cu 3 – prolongarea timpului de protrombină va fi de 2,6 sec. În acest sens, INR este totuși mai exact, fiind identic pentru fiecare țară. Totuși, unele ipoteze spun că activitatea protrombinei prezintă o acuratețe mai mare în ceea ce reflectă funcția hepatică, decât INR-ul.

**Scorul MELD**

United Network for Organ Sharing (UNOS) a sugerat utilizarea sistemului Model for end-stage liver disease (MELD) pentru a acorda prioritate pacienților adulți pe lista de așteptare pentru transplant. Scorul MELD, introdus inițial pentru pacienții care au suportat un șunt portosistemic intrahepatic transjugular, a fost extins și asupra celorlalte patologii hepatice ce provoacă insuficiență hepatică și care necesită transplant hepatic [6]. Astfel s-au stabilit trei variabile care sunt predictorii prognostici independenți în modelul de supraviețuire multivariată. Acești predictorii sunt valorile serice ale bilirubinei, creatininei, raportul internațional normalizat (INR) al timpului de protrombină. Așadar, din februarie 2002, sistemul de alocare a ficatului a fost modificat de la un algoritm bazat pe

statut utilizând scorul Child-Pugh la algoritmul bazat pe scorul MELD ca sistem de referință pentru a acorda prioritate pacienților adulți pe lista de așteptare din SUA [13]. De aceea, ficatul donatorului este alocat recipientului în funcție de severitatea bolii conform regulii „sickest first” [6].

După modificarea de către UNOS, ecuația MELD utilizată în mod curent pentru a calcula scorul de severitate este următoarea:

$$\text{MELD} = 0,957 \times \ln(\text{Creatinină}) + 0,378 \times \ln(\text{Bilirubina}) + 1,120 \times \ln(\text{INR}) + 0,643 \quad [10].$$

Spre deosebire de sistemul Child-Pugh, care include o măsurătoare subiectivă, cum ar fi severitatea encefalopatiei hepatice și a ascitei, în scorul MELD au fost incluse numai variabilele obiective. Așadar scorul MELD oferă o veridicitate mai sporită pentru alocarea în lista de așteptare pentru transplant hepatic, din cauza aplicării unor parametri exacti, măsurabili cu precizie. Conform scorului Child-Pugh, mai multe persoane pot avea același scor de gravitate, dar șanse de supraviețuire diferite. Așadar, va fi luat de urgență pentru transplant pacientul cu cea mai mică șansă de supraviețuire, deși ultimele ghiduri de gastroenterologie spun că transplantul hepatic la pacienții cu scorul MELD mai mare de 25 crește riscul de reject al organului transplantat.

Interpretarea rezultatelor scorului MELD cu stabilirea mortalității în următoarele 3 luni este reprezentată în tabelul 3.

În dependență de valoarea scorului MELD, paci-

Tabelul 3.

**Interpretarea rezultatelor scorului MELD privind mortalitatea  
în următoarele 3 luni**

<b>Punctajul acumulat la calcularea scorului MELD</b>	<b>Mortalitatea în următoarele 3 luni (%)</b>
≥40	81
30-39	60
20-29	23,6
10-19	8
≤9	3

Tabelul 4.

**Recertificarea datelor MELD la pacienții din lista de așteptare pentru transplant hepatic**

<b>Scorul MELD</b>	<b>Recertificarea</b>	<b>Repetarea investigațiilor de laborator</b>
25	La fiecare 7 zile	La 48 ore
24-19	La fiecare 30 zile	La 7 zile
18-11	La fiecare 90 zile	La 14 zile
10	La fiecare 6-12 luni	La 30 zile

enții de pe lista de așteptare au nevoie să fie reevaluați și recertificați regulat (tabelul 4) [8].

Pacienții cu ciroză colestatică și cei cu ciroză de etiologie etilică prezintă cel mai mic risc conform scorului MELD. Nivelul crescut de bilirubină la pacienții cu ciroză colestatică are altă conotație decât cel din patologia hepatică cu afectarea severă a parenchimului hepatic. Totodată pacienții cu ciroză colestatică și cei cu colangită sclerozantă primară prezintă mai des complicații, decât cei cu afectare parenchimatosa (osteoporoză, malabsorbție, colangită, colangiocarcinom). Întrucât aceste complicații nu sunt luate în considerare în scorul MELD, nu putem vorbi despre o echitate a scorurilor scăzute. În plus, acestor pacienți li se administrează acid ursodezoxicolic, ceea ce scade efectiv nivelul de bilirubină, dar care nu neapărat îmbunătățește rata de supraviețuire [6].

La pacienții cu ciroză de etiologie etilică după abținerea de la consumul de alcool atestă ameliorarea stării generale [6]. După protocolul EASL 2018 pentru a fi incluși în lista de așteptare pentru transplant hepatic, pacienții trebuie să prezinte o abținere de cel puțin 2 ani.

De asemenea prezența a două patologii concomitente ce provoacă ciroza, influențează veridicitatea scorului MELD, de exemplu: prezența cirozei hepatice de etiologie virală C și etilică, întrucât nu se poate demonstra exact care a fost cauza declanșatoare a cirozei.

Scorul MELD include valorile creatininei, pentru a evalua funcția renală cu rata filtrării glomerulare,

care este un bun predictor al ratei de supraviețuire la pacienții cu patologii hepatice [7].

Dovezi directe care demonstrează beneficiile MELD constau în faptul că rata mortalității pentru candidații pentru transplant de pe lista de așteptare a scăzut cu aproximativ 15% după punerea sa în aplicare și confirmă că MELD a contribuit semnificativ la această scădere [3].

Scorul MELD s-a dovedit eficient nu doar pentru ciroza hepatică avansată, dar și pentru pacienții cu hepatită virală B și C, hepatită alcoolică și insuficiență hepatică fulminantă asociată non-acetaminofenului. La pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă asociată cu utilizarea acetaminofenului, MELD a fost, de asemenea, un instrument util în estimarea debutului insuficienței hepatice. Aplicarea sistemului MELD s-a dovedit, de asemenea, a fi un model util în prezicerea rezultatelor la pacienții cirofici care suferă proceduri chirurgicale majore. Mai mult, MELD a fost sugerat a fi încorporat în sistemul de stadializare a carcinomului hepatocelular (CHC) pentru a înlocui sistemul Child-Pugh [15]. Aceste constatări implică faptul că, deși MELD a fost inițial creat pentru a studia supraviețuirea pe o perioadă de 3 luni la pacienții cu afecțiuni cirofice, poate fi utilizat și pentru a prezice rezultatul pe termen lung [13].

#### **Scorul MELD-Na**

Hiponatremia este asociată cu sindromul hepato-renal, ascită și deces. Acest fapt a provocat necesitatea ca nivelul Na<sup>+</sup> să fie un factor inclus în calcu-

lul scorului MELD, din cauza influenței importante asupra ratei de supraviețuire [6]. Concentrația de  $\text{Na}^+$  a fost recunoscută ca fiind un factor prognostic important la pacienții cu ciroză hepatică, fiindcă cu cât e mai pronunțată hiponatremia, cu atât cresc șansele de deces. Cu această ocazie adițional scorului MELD s-a propus scorul MELD-Na cu următoarea formulă: **MELD-Na = MELD + (140 - Na[mmol/0,025 × MELD × (140 - Na[mmol / l])** Concentrația de Na este calculată ca fiind între valorile 125 și 140 mmol/L, valorile <125 mmol/L au fost setate la 125, iar cele >140mmol/L - la 140 [10].

Mai multe studii au arătat că scăderea cu 1 mmol/L a concentrației de  $\text{Na}^+$  crește șansele de a dezvolta encefalopatie hepatică cu 8% și riscul mortalității la 3 luni cu 12% [5]. Totodată cercetările clinice au demonstrat că hiponatremia adaugă  $\geq 13$  puncte scorului MELD, ceea ce accentuează necesitatea introducerii acestui parametru pentru diagnosticarea corectă a severității patologiei hepatice [11].

### Scorul UPDATE MELD (upMELD)

Candidații la transplant hepatic care au o disfuncție hepatică moderată, dar o insuficiență renală marcată, pot avea un scor MELD mai mare decât cei cu patologia hepatică agravată, dar cu funcția renală normală. Acest lucru ne face să ne convingem încă o dată că nivelul creatininei serice are o importanță esențială în calcularea scorului MELD.

Așadar, s-a ivit necesitatea de a se calcula cu exactitate scorul prognostic, fără o aproximare a valorilor creatininei și bilirubinei, pentru a nu se neglija nici un component al scorului MELD. Luându-se în considerație că în formula de calcul a scorului MELD se utilizează formula  $\lg_e X$ , care pentru valoarea  $X=1$ , rezultatul este egal cu 0, adică  $\lg_e 1=0$ , atunci dacă  $X$  (valoarea creatininei) ar fi mai mic de 1 – rezultatul va fi negativ [9]. Astfel, pentru a se exclude rezultatul negativ al scorului MELD, s-a propus introducerea scorului upMELD, o variantă îmbunătățită a scorului MELD, în care formula de calcul  $\lg_e X$  să fie schimbat în  $\lg_e (X + 1)$ . În așa fel obținem un rezultat non-negativ, dar totodată utilizăm valori exacte ale creatininei, îmbunătățind efectiv calitatea scorului calculat. Formula  $X+1$  se utilizează la toate componentele scorului, nu doar pentru creatinină, dar și pentru a nu se admite erori [9].

Formula de calcul pentru upMELD este:

$$1.266 \times \ln(1+\text{creatinină [mg/dL]}) + 0.94 \times \ln(1+\text{bilirubin [mg/dL]}) + 1.658 \times \ln(1+\text{INR}). \quad [10]$$

Totuși, acest scor are o limitare la pacienții supuși hemodializei, la care valorile creatininei serice sunt

menținute artificial la limite reduse. Deci, acest scor este mai puțin elocvent pentru acești pacienți [9].

### Scorul MELD-AS

Annual se înregistrează numeroase decese printre cei ce inițial aveau un scor MELD mic. A apărut necesitatea de a studia și alți parametri care influențează agravarea rapidă a stării generale, dar și mortalitatea pe termen scurt. O creștere rapidă a scorului MELD are o valoare predictivă de deces mai mare decât un scor MELD stabil. S-au cercetat pacienții cirofici cu un scor MELD mic, dar care au riscul de a se decompensa rapid. Markerii stadiului avansat de ciroză sunt: ascita refractară sau persistentă, hiponatremia, clearance redus, valori crescute ale reninei sau a norepinefrinei, hipotensiune arterială, care pot cauza insuficiență hepato-renală sau deces [14].

Astfel, s-a introdus scorul MELD-AS, care încorporează atât scorul MELD, cât și concentrația  $\text{Na}^+$ , dar și prezența ascitei.

$$\text{MELD-AS} = \text{MELD} + 4,53 \times (\text{Na} < 135 \text{ mmol/l } [0,1]) + 4,46 \times (\text{ascite persistente } [0,1]) \quad [11]$$

Na <135mmol/L – valoarea 1, Na >135mmol/L – valoarea 0

Ascita prezentă – valoarea 1, absentă – valoarea 0

Pacienții cu valori ale  $\text{Na}^+ < 135$  meq/L au prezentat o rată de deces la 6 luni de 59%, iar cei cu valori <130 meq/L au prezentat o rată a mortalității de 94% [16].

Hiponatremia și ascita reprezintă factori predictivi importanți pentru mortalitate, independenți de scorul MELD și în special pentru pacienții cu scorul MELD < 21 [12]. Severitatea hiponatremiei și retenția de apă sunt niște determinante majore pentru severitatea și prognosticul bolii, întrucât cantitatea redusă de  $\text{Na}^+$  și ascita sunt manifestări a dereglării hemodinamicii în ciroză hepatică cu scăderea rezistenței vasculare periferice, cu reducerea volumului circulator efectiv, cu suprasecreția de vasopresină la nivel central [2], creșterea cantității de renină, angiotensina și norepinefrina, cu scăderea ratei filtrării glomerulare și cu retenția severă de apă. Hiponatremia este, de asemenea, unul din factorii limitanți ai dozajului de diuretice, respectiv este și un factor de predicție a ascitei refractare. Totodată, ascita refractară este un factor de prognostic rezervat, cu o mortalitate la 1 an a pacienților de 50-90%.

Pacienții cu sindrom hepatorenal prezintă cele mai elevate scoruri MELD, care de altfel cresc vertiginos. Așadar, identificarea pe larg a pacienților cu stadiu incipient al sindromului hepato-renal precipitat de o infecție, prezintă valoarea predictivă în evoluția fulminantă a bolii. Acești pacienți prezintă o mortalitate post-transplant crescută.

Așadar modificarea scorului MELD prin adăugarea parametrilor  $\text{Na}^+$  și ascita pot îmbunătăți acuratețea predictivă a scorului, în special la persoanele cu un scor MELD < 21. Persoanele cu hiponatremie pronunțată și ascită severă, refractară, deși au un scor MELD scăzut, trebuie monitorizați strict, pentru că au tendința de a se decompensa rapid, de aceea acești pacienți ar trebui să beneficieze de prioritate în efectuarea transplantului și să fie neglijată ideea de „sickest first”.

### Scorul UKELD

Modelul britanic pentru stadiul terminal al patologiei hepatice sau UKELD este un sistem de evaluare medicală utilizat pentru a prezice prognosticul pacienților cu boală hepatică cronică [4]. Acesta este utilizat în Regatul Unit al Marii Britanii pentru a ajuta la determinarea necesității transplantului hepatic. Acesta a fost dezvoltat din scorul MELD, încorporând nivelul seric al sodiului.

**UKELD = 5,395 x In(INR)+1,485×In(creatinină[μmol/L]) + 3,13 × In(bilirubină[μmol/L]) [10].**

Un scor UKELD mai mare de 49 puncte prezice o mortalitate la 1 an de 9% și este scorul minim pentru listarea pentru transplant hepatic (mortalitate la 1 an post-transplant este de aproximativ 9%). Un scor de 60 puncte indică o rată de deces la 1 an de 50%.

### Scorul iMELD

Întrebarea care apare atunci când vorbim despre patologia hepatică este: cum influențează vârsta asupra evoluției și prognosticului bolii la pacienții cu ciroză hepatică, întrucât se cunoaște că procesul de îmbătrânire aduce cu sine atât încetinirea proceselor fiziologice, prin încetinirea metabolismului, cât și diminuarea proceselor de regenerare.

Astfel, s-a decis implementarea unui nou scor prognostic, care încadrează atât vârsta pacientului, cât și valorile concentrației de  $\text{Na}^+$  (influențează dezvoltarea ascitei și a sindromului hepato-renal).

**iMELD = MELD + (vârsta(ani) × 0,3) – (0,7 × Na (mmol / L)) + 100 [10].**

Vârsta este un factor nefavorabil în evoluția bolii, așadar s-a demonstrat că pacienții de vârstă înaintată care au prezentat și valori ale  $\text{Na}^+$  scăzute au avut o rată de deces crescută, în comparație cu cei mai tineri sau care au avut valori ale  $\text{Na}^+$  normale [14]. Scorul iMELD a demonstrat o precizie mai sporită în comparație cu scorul MELD, întrucât a întrunit parametri ce influențează independent evoluția cirozei hepatice.

În concluzie, MELD s-a dovedit a fi mai eficient și mai exact în prognozarea mortalității la 3 luni în

comparație cu scorul Child-Pugh, care are totuși o precizie indiscutabilă în stabilirea severității patologiei hepatice. Totuși, parametrii calculați de MELD nu sunt suficient de eficienți în prezența complicațiilor cirozei hepatice. Așadar, precizie mai bună au demonstrat-o scorurile MELD- $\text{Na}^+$  și MELD-AS, ce au inclus în calcul hiponatremia și prezența ascitei, care sunt factori predictivi în evoluția cirozei hepatice. [1]. Scorul iMELD a prezentat, de asemenea, rezultate bune, luând în considerație că vârsta înaintată prezintă în sine un factor de risc esențial. Mai puțin eficiente s-au dovedit a fi UKELD și upMELD, care sunt de fapt variante adaptate ale MELD [1].

### Bibliografie

1. Biselli M. et al. *Six score systems to evaluate candidates with advanced cirrhosis for orthotopic liver transplant: Which is the winner?* Liver Transpl. 2010, 16, p. 964–973.
2. Fukui H. *Do vasopressin V2 receptor antagonists benefit cirrhotics with refractory ascites?* World J Gastroenterol. 2015, 21, p. 11584–11596.
3. Gheorghe L., Iacob S., Iacob R. *Variation of MELD score as predictor of death on the waiting list for liver transplantation.* Journal of Gastrointestinal and liver diseases, 2007, 16, p. 267-272.
4. J. Neuberger, A. Gimson, M. Davies, M. Akyol. *Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK.* Gut. 2008, 57, p. 252–257. doi:10.1136/gut.2007.131730
5. Lars Bossen, Pere Ginès, Hendrik Vilstrup, Hugh Watson. *Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites.* Journal of Gastroenterology and Hepatology Foundation and John Wiley & Sons Australia, Ltd, 2018.
6. Luis Ibáñez-Samaniego, María Vega Catalina. *MELD Score Predicts Survival in Patients Treated with Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt after Liver Transplantation,* 2018, p. 844. www.transplantjournal.com,
7. Myers R. P. et al. *Validation of the five-variable Model for End-stage Liver Disease (5vMELD) for prediction of mortality on the liver transplant waiting list.* Liver Int. 2014, 34, p. 1176–1183.
8. N. Taran, A. Hotineanu, V. Hotineanu, V. Dumbrava, Iu. Lupașco, Gr. Ivancov. *Evaluarea candidaților pentru transplant hepatic: criterii de selecție și obiective.* Bolile ficatului, p. 109-112. CZU: 616.36-089.843-06.
9. Pratima Sharma, Douglas E. Schaubel, Camelia S. Sima, Robert M. Merion, Anna S. F. Lok. *Re-weighting the Model for End-Stage Liver Disease Score Components.* Gastroenterology. 2008, 135, p. 1575–1581.
10. Qi Ling, Haojiang Dai, Runzhou Zhuang, Tian

Shen, Weilin Wang, Xiao Xu, Shusen Zheng. *Predicting short-term survival after liver transplantation on eight score systems: a national report from China Liver Transplant Registry*. Scientific Reports. 2017, 7, p. 42253. DOI: 10.1038/srep42253.

11. Ricardo Salinas Saldaña, Harald Schrem, Marc Barthold. *Prognostic abilities and quality assessment of models for the prediction of 90-day mortality in liver transplant waiting list patients*. PLoS ONE. 2017, 12(1), p. 0170499. doi:10.1371/journal.pone.0170499

12. Sharma P., Schaubel D. E., Goodrich N. P., Merion R. M. *Serum sodium and survival benefit of liver transplantation*. Liver Transpl. 2015, 21, p. 38–313.

13. Sumeet K. Asrani, W. Ray Kim. *Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease*

*and beyond*. Curr Opin Gastroenterol. 2010, 26(3), p. 209–213. doi:10.1097/MOG.0b013e32833867d8.

14. Vincent Di Martino, Delphine Weil, Jean-Paul Cervoni, Thierry Thevenot. *New prognostic markers in liver cirrhosis*. World J Hepatol. 2015, 7(9), p. 1244–1250.

15. Vitale A., Volk M.L., De Feo T.M., Burra P., Frigo A.C., Ramirez Morales R. et al. *A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list*. J Hepatol. 2014, 60, p. 290–7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.010 PMID: 24161408

16. W. Ray Kim, Scott W. Biggins, Walter K. Kremens. *Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list*. New England Journal Medicine, 2008, 359, p. 1018–26.

## TERAPII ANTIBIOTICE ACTUALIZATE ȘI RISCUL DEZVOLTĂRII REZISTENȚEI LA ANTIBIOTICE LA PACIENȚII ADULȚI CU BRONȘIECTAZII NON-FIBROCHISTICE

Oxana MUNTEANU – conf. univ.

Disciplina de pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină internă,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Tel 069010766, [oxana.munteanu@usmf.md](mailto:oxana.munteanu@usmf.md).

**Rezumat.** Antibioticele sunt considerate un pilon notabil în tratamentul pacienților cu bronșiectazii. Managementul optim al infecțiilor este esențial pentru tratamentul pacienților cu bronșiectazii, iar riscul dezvoltării rezistenței la antibiotice trebuie considerat datorită potențialelor implicații atât pentru pacienții cu bronșiectazii, cât și pentru populația generală. Problema discutată în acest articol este una dinamică, rezultatele studiilor aflate în derulare ar putea modifica recomandările ghidurilor actuale. Articolul vine să prezinte dovezile actuale privind utilizarea terapiei cu antibiotice pe termen scurt și pe termen lung, precum și riscul dezvoltării rezistenței bacteriene la pacienții adulți cu bronșiectazii non-fibrochistice.

**Cuvinte-cheie:** bronșiectazii, antibiotice, rezistență.

**Summary.** Updated antibiotic therapies and the risk of developing antibiotic resistance in adult patients with non-CF bronchiectasis

Antibiotics are considered a pillar of the treatment of patients with bronchiectasis. Optimal management of infections is essential for the treatment of patients with bronchiectasis, and the risk of developing antibiotic resistance should be considered due to potential implications for both bronchiectasis patients and the general population. The issue discussed in this article is a dynamic one, the results of on-going studies could change the recommendations of the current guidelines. The article will review current evidence on the use of short-term and long-term antibiotic therapy and the risk of developing bacterial resistance in adult patients with non-CF bronchiectasis.

**Key words:** bronchiectasis, antibiotics, resistance.

**Резюме.** Антибактериальная терапия и риск развития резистентности к антибиотикам у взрослых пациентов с бронхоэктазами

Антибиотики являются основным методом лечения пациентов с бронхоэктазами. Рациональная антибиотикотерапия имеет важное значение для лечения пациентов с бронхоэктазами, но нужно принять во внимание и риск развития устойчивости к антибиотикам с возможными последствиями как для пациентов, так и для всего населения. Проблема, обсуждаемая в этой статье, является динамичной, результаты исследований могут изменить рекомендации текущих существующих руководств. В статье представлены современные данные об использовании краткосрочных и долгосрочных курсов антибиотиков и о риске развития бактериальной резистентности у взрослых пациентов с бронхоэктазами.

**Ключевые слова:** бронхоэктазы, антибиотики, резистентность.

## Introducere

Bronșiectaziile non-fibrochistice (non-FC), fiind o boală cronică, nevindecabilă, caracterizată de infecții recurente sau cronice ale căilor respiratorii cu răspunsuri inflamatorii locale și sistemice, necesită un management complex, cu tratamente de lungă durată și implicarea unei echipe multidisciplinare (pneumolog, microbiolog, nutriționist, kinetoterapeut, chirurg).

Antibioticele sunt considerate un pilon de bază în tratamentul pacienților cu bronșiectazii, fapt explicat prin numărul mare de exacerbări infecțioase și ponderea mai mare a cazurilor de pneumonii identificate la acest grup. Fiind un grup cu o cotă importantă în structura etiologică a bronșiectaziilor, infecțiile rămân a fi și o potențială cauză a progresiei bolii și un marker al severității. Peste 60% dintre pacienții cu bronșiectazii prezintă semne de infecție bronșică cronică, fiind colonizați de germeni potențial patogeni (cei mai frecvenți fiind *H. influenzae* și *Ps. aeruginosa*). Reducerea numărului și severității exacerbărilor infecțioase și controlul optim al infecțiilor cronice sunt printre obiectivele principale ale intervențiilor terapeutice descrise în bronșiectazii [3, 16].

Ipozeza predominării caracterului infecțios al exacerbărilor la pacienții cu bronșiectazii, considerând atât simptomatologia (creșterea purulenței și volumului de spută și/sau febră), precum și identificarea infecțiilor bacteriene în majoritatea cazurilor, argumentează rolul esențial al antibioticelor în tratamentul exacerbărilor [8, 14]. Pneumonia este raportată frecvent la pacienții cu exacerbări infecțioase, cel mai des fiind izolat *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa* și *Haemophilus influenzae* au fost izolați în special la pacienții cu bronșiectazii și colonizare microbială [2].

Virusurile respiratorii, care nu necesită terapie cu antibiotice, sunt, de asemenea, o cauză frecventă a exacerbărilor atât la adulți cât și copii [6]. Cu toate acestea, la unii pacienți, o infecție virală poate crește inflamația căilor respiratorii și încărcătura bacteriană a unei infecții bronșice cronice preexistente sau poate facilita o suprainfecție bacteriană, determinând astfel necesitatea tratamentului antibiotic pentru a controla simptomele și a obține o recuperare totală. Acest lucru a fost demonstrat în BPOC pentru un rinovirus care a cauzat o exacerbare tipică a BPOC, dar ulterior era urmată de o suprainfecție bacteriană [2].

Alte cauze potențiale non-infecțioase ale exacerbărilor nu au fost cercetate suficient până acum în bronșiectazii, dar au fost descrise, de exemplu, în BPOC unde a fost demonstrată importanța factorilor de mediu (ex: poluarea) și a comorbidităților [19].

Ghidurile europene recomandă tratarea exacer-

bărilor (considerate ca și evenimente infecțioase) în bronșiectazii cu regimuri antibiotice de 14 zile, cu excepția cazurilor, în care anumite condiții dictează necesitatea unor cure mai îndelungate sau mai scurte [8, 16]. Din păcate, calitatea dovezilor care susțin această recomandare este joasă, din cauza lipsei datelor directe care ar compara cure mai lungi și mai scurte de antibiotice [4, 13]. Studiile au demonstrat că inflamația se remite după 7 zile de tratament cu antibiotice, iar simptomatologia se ameliorează după 10-14 zile. Ghidul ERS publicat în 2017 recomandă continuarea practicii obișnuite a tratamentului exacerbărilor infecțioase cu antibiotice timp de 14 zile, bazat pe rezultatele testelor microbiologice anterioare și severitatea exacerbării [16].

Ghidul elaborat de Societatea Spaniolă de Respirologie (SEPAR) propune o abordare terapeutică a exacerbărilor în bronșiectazii, bazată pe severitatea exacerbării (ușoară: 10-21 zile de tratament, severă: 14-21 zile de tratament) și pe tipul bacteriilor izolate din căile respiratorii [10]. În special, tratamentul cu peniciline este recomandat pentru *H. influenzae*, cu cloxacilină sau linezolid - pentru *Staphylococcus aureus* (în funcție de sensibilitatea la tulpină) și cu ciprofloxacina - pentru *P. aeruginosa* (sau terapie antibiotică dublă intravenoasă în caz de exacerbări severe) (tabelul 1). În cazul tratamentului empiric, ghidul SEPAR recomandă tratarea infecțiilor conform rezultatelor sputoculturilor anterioare și corectarea tratamentului antibacterian la necesitate conform rezultatelor obținute din sputocultura recentă [10].

Unul din primele ghiduri europene pentru bronșiectazii, elaborat în 2010 de Societatea Toracică Britanică (BTS), prezenta aceleași recomandări pentru alegerea antibioticului funcție de bacteriile izolate, dar în absența examenelor bacteriologice anterioare recomanda amoxicilina în doze mici sau claritromicina (tabelul 1) [15].

Doar prezența sputei mucopurulente izolate sau identificarea germenului patogen în spută nu sunt considerate ca și indicații pentru tratamentul antibiotic, având în vedere că tusea și expectorația pot fi zilnice, iar la pacienții cu bronșiectazii severe expectorația mucopulentă și colonizarea cu germeni patogeni pot apărea și în faza de stabilitate aparentă a bolii. Antibioticele vor fi administrate în perioada unei exacerbări cu deteriorarea stării generale și agravare a simptomatologiei [16]. Importanța examinării microbiologice (sputocultura) în perioada exacerbărilor este subliniată în toate ghidurile [10, 15, 16].

Comorbiditățile (insuficiența renală, aritmiile, afecțiunile gastrice și intestinale) la fel reprezintă factori importanți, ce trebuie considerați în alegerea antibioticoterapiei din cauza potențialelor interacțiuni

Tabelul 1

**Recomandările ghidului SEPAR și BTS pentru tratamentul antibacterian ghidat de rezultatele microbiologice în exacerbările din bronșiectazii**

Agentulpatogen	Tratament de primă intenție	Tratament de alternativă
<i>Haemophilus influenzae</i> (β-lactamazănegativ)	SEPAR: nu este definit  BTS: amoxicilina 500 mg x3/zi; amoxicilina 1 g x3/zi amoxicilina 3 g x/zi	SEPAR: amoxicilina 1 – 2 g x3/zi; ciprofloxacina 750 mg x2/zi; azitromicina 500mg x1/zi; cefditoren 200 – 400 mg x3/zi BTS: claritromicina 500 mg x2/zisau ciprofloxacina 500 mg x2/zisau ceftriaxon 2 g x1/zi(i.v)
<i>Haemophilus influenzae</i> (β-lactamazăpozitiv)	SEPAR: co - amoxiclav 875 mg x3/zi  BTS: co - amoxiclav 625 mg x3/zi	SEPAR: amoxicilin 1 – 2 g x3/zi; ciprofloxacina 750 mg x2/zi; azithromycin 500mg x1/zi; cefditoren 200 – 400 mg x3/zi BTS: claritromicina 500 mg x2/zisau ciprofloxacina 500 mg x2/zisau ceftriaxon 2 g o x1/zi (i.v)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SEPAR: ciprofloxacina 750 mg de 2 ori pe zi  BTS: ciprofloxacina 500 mg de două ori pe zi pe cale orală (750 mg de 2 ori pe zi în cazul unor infecții mai serioase)	SEPAR: levofloxacina 750 mg x1/zisau 500 mg x2/zi BTS: monoterapie: i.v ceftazidime 2 g x3/zisau tazocin 4.5 g x3/zisau aztreonam 2 g x3/zisau meropenem 2 g x3/zi pentru 14 zile; terapie combinată: monoterapie poate fi combinată cu gentamicin sau tobramicin sau colistin 2 MU de 3 ori pe zi (<60 kg, 50000-75000 unități/kg pe zi în trei doze divizate)
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-sensibil	SEPAR: cloxacilin 1 - 2 g x4/zi  BTS: flucloxacilin 500 mg x4/zi	SEPAR: co - amoxiclav 1 - 2 g x3/zi i.v.; vancomicin 15 - 20 mg/kg x3/zi i.v. BTS: claritromicin 500 mg x2/zi
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-rezistent	SEPAR: linezolid 600 mg fiecare 12 ore i.v.  BTS: <50 kg: rifampicin 450 mg o dată pe zi + trimetoprim 200 mg x2/zi; > 50 kg: rifampicin 600 mg + trimetoprim 200 mg de x2/zi vancomicin 1 g x2/zisau teicoplanin 400 mg o dată pe zi	SEPAR: vancomicin 15 - 20 mg/kg x3/zi i.v.; cef-tarolin 600 mg x2/zi i.v.; BTS: <50 kg: rifampicin 600 mg + doxiciclina 200 mg o dată pe zi; > 50 kg: rifampicin 600 mg + doxiciclina 200 mg o dată pe zi III: linezolid 600 mg x2/zi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	BTS: amoxicilina 500 mg x3/zi	BTS: claritromicina 500 mg x2/zi

farmacologice și a efectelor secundare. Macrolidele, pe lângă acțiunea antibacteriană, mai posedă și efecte imunomodulatorii/antiinflamatorii, prokinetice, care ar putea influența în mod favorabil unele condiții asociate cum ar fi sinuzita, astmul sau refluxul gastro-esofagian în anumite cazuri.

Factorii individuali, cum ar fi alergiile sau into-

leranța la antibiotice, pot limita uneori prescrierea acestora. Severitatea exacerbărilor și riscul sporit de infecții cu germeni multidrog rezistenți (MDR) sunt factori ce influențează alegerea antibioticoterapiei. Exacerbările severe și infecțiile MDR dictează necesitatea unei monitorizări mai stricte și o terapie cu antibiotice combinată, în special pentru agenți poten-

țial patogeni MDR, cum ar fi *P. aeruginosa*, *MRSA* și *Enterobacteriaceae* producătoare de  $\beta$ -lactamază (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*) [2].

Deși nu există un consens asupra definiției infecției cronice, acestea sunt frecvent raportate la pacienții cu bronșiectazii (până la 60%). În majoritatea cazurilor, definiția se bazează pe rezultate microbiologice și, similar cu fibroza chistică (FC), se referă la prezența a două sau mai multe culturi consecutive (sau peste 50% din culturi) pozitive pentru același microorganism potențial patogen într-o perioadă de cel puțin 6 luni, în probe prelevate la cel puțin o lună distanță [10, 18].

În pofida incertitudinii cu privire la definiție, prezența infecției cronice este un factor important în managementul bronșiectaziilor. A fost dovedit prin studii ca infecția cronică cu *P. aeruginosa* se asociază cu scăderea calității vieții (QoL) și exacerbări mai frecvente comparativ cu pacienții fără colonizări cronice. Din acest motiv, tratamentul infecțiilor cronice include adesea terapie cu antibiotice pe termen lung, menită să reducă frecvența exacerbărilor, să atenueze simptomele zilnice (de exemplu tusea, cantitatea de spută) și să amelioreze calitatea vieții [2, 11, 12].

Pe de altă parte, ghidurile europene actuale [10, 16] consemnează importanța considerării terapiei cu antibiotice ca o intervenție de a doua linie după alte terapii, cum ar fi cele destinate tratării cauzei de bază a bronșiectaziilor (imunodeficiențele sau ABPA), kinetoterapiei respiratorii, medicației bronhodilatatoare și/sau corticosteroizilor inhalatori în cazuri selecte (astm sau BPOC).

Ghidul european din 2017 recomandă evaluarea necesității terapiei cu antibiotice pe termen lung doar în cazul pacienților cu trei sau mai multe exacerbări pe an, în pofida terapiei optime [2]. Cu toate acestea, pragul de trei exacerbări în anul precedent poate fi micșorat la pacienții cu antecedente de exacerbări severe sau comorbidități importante, cum ar fi imunodeficiența primară/secundară, la pacienții la care exacerbările au un impact semnificativ asupra calității vieții și la cei cu bronșiectazii severe [1, 2]. Principalele opțiuni terapeutice pentru terapia de lungă durată în cazul infecțiilor cronice sunt antibioticele administrate prin inhalare și antibioticele orale, cum ar fi macrolidele și, mai rar, alte clase de antibiotice.

Riscul dezvoltării rezistenței la antibiotice în bronșiectazii poate fi influențat de mai mulți factori: frecvența administrării și tipul de antibiotic, dar nu în ultimul rând și de microbiomul pulmonar.

Un studiu recent a investigat microbiologia la 233 de exacerbări în bronșiectazii: 20,1% din toate cele 159 de microorganisme identificate au fost agenți patogeni MDR. Cel mai frecvent a fost *P. aeruginosa*

(48,5%), urmat de *MRSA* (18,2%) și *Enterobacteriaceae* (6,1%) [12]. Acești agenți patogeni MDR au fost mai frecvenți în exacerbările care necesită spitalizare (24,5% față de 10,2%,  $p=0,016$ ). O analiză multivariată a identificat factorii independenți asociați cu riscul de apariție a bacteriilor MDR: boala renală cronică (OR 7,60, CI 95% CI 1,92-30,09), spitalizarea în anul precedent (OR 3,88, 95% CI 1,37-11,02) (OR 5,58, 95% CI 2,02-15,46). La pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc în 53,6% au fost identificați agenții patogeni MDR [12]. Deoarece acești factori de risc sunt foarte frecvenți la pacienții cu bronșiectazii cu vârsta de peste 65 de ani, ponderea germeilor MDR identificați în perioada exacerbărilor poate fi destul de mare.

Aceste constatări evidențiază importanța prelevării sputoculturilor înaintea inițierii tratamentului antibiotic în exacerbări în scopul de a ghida tratamentul cu antibiotice și a evita un tratament necorespunzător sau un exces de antibiotic cu spectru larg [12, 17]. Deși rezultatele sputoculturilor nu sunt disponibile imediat, este importantă ajustarea terapiei empirice în funcție de rezultatele microbiologice și testele de susceptibilitate la antibiotice. În cazurile identificării agenților patogeni MDR în sputoculturile anterioare (cum ar fi *P. aeruginosa*), tratamentul empiric va include antibiotice pentru a acoperi acest agent patogen până la obținerea rezultatelor microbiologice noi [12, 17].

Un alt studiu efectuat la 747 de pacienți cu bronșiectazii stabile a demonstrat prezența tulpinilor *P. aeruginosa* rezistente la 59,9% dintre pacienți. Factorii de risc asociați cu *P. aeruginosa* rezistent au fost: utilizarea anterioară a antibioticelor (OR 6,18), trei sau mai multe exacerbări în anul precedent (OR 2,81), scorul mMRC mai ridicat (OR 1,93) și un scor imagistic mai mare (OR 1,15). Surprinzător, dar prezența *P. aeruginosa* rezistent nu a crescut mortalitatea generală analizată prin monitorizarea de durată a acestor pacienți [7].

Clasa macrolidelor include diferite molecule bacteriostatice sau bactericide, cum ar fi claritromicina, eritromicina și azitromicina, care acționează pe cocci gram-pozitivi, pe bacteriile atipice cum ar fi *Chlamydophila* sau *Mycoplasma spp.*, *Legionella* și pe unii bacili gram-negativi (*Moraxella* și *Bordetella spp.*). Din păcate, în unele țări, rata de rezistență la macrolide este deosebit de ridicată în cazul infecțiilor cu *S. pneumoniae* (ex: Spania, Italia, Grecia) [2]. Utilizarea în doze mici, pe termen lung a macrolidelor a fost inițial descrisă pentru tratarea panbronșiolitei difuze, o boală inflamatorie cronică a căilor respiratorii rară, dar potențial letală, descrisă mai ales în Japonia în anii 1980, unde supraviețuirea a fost dublată prin



utilizarea pe termen lung a eritromicinei în doze mici (600 mg/zi) [9].

Au fost descrise numeroase alte proprietăți antiinflamatorii și imunomodulatoare în diferite boli ale căilor respiratorii, inclusiv reducerea cantității și creșterea elasticității secrețiilor bronșice, reducerea recrutării și degranulării neutrofilelor și eozinofilelor în căile respiratorii, reducerea matricei de biofilm. S-au efectuat diferite studii la pacienții cu FC care au demonstrat ameliorarea evidentă simptomelor zilnice, IMC și stării de nutriție, reducerea numărului de exacerbări. Beneficiul tratamentului cu macrolide în FC a fost foarte bun în ceea ce privește simptomele și exacerbările, dar nu și asupra funcției pulmonare. Cu toate acestea, ameliorarea majoră a funcției pulmonare a fost observată la pacienții cu FC cu infecție cronică *P. aeruginosa* [2].

În ultimul deceniu, au fost publicate trei trialuri (BAT, BLESS, EMBRACE), care au investigat utilizarea pe termen lung a macrolidelor la adulții cu bronșiectazii non-FC și au demonstrat beneficii clare pentru tratamentul exacerbărilor. În pofida unor diferențe legate de medicament (eritromicină sau azitromicină), doze și durata studiului (6 sau 12 luni), a fost demonstrat un beneficiu evident în ceea ce privește reducerea numărului de exacerbări în toate studiile. O îmbunătățire semnificativă a funcției pulmonare (VEMS, CVF) a fost descrisă în studiile BLESS (*Bronchiectasis and Low-dose Erythromycin Study*) și BAT (*Bronchiectasis and long-term Azithromycin Treatment*) și o tendință similară ne semnificativă a fost descrisă și în EMBRACE (*Effectiveness of Macrolides in patients with Bronchiectasis using Azithromycin to Control Exacerbations*) [1, 2, 20].

S-a demonstrat că utilizarea pe termen lung a macrolidelor, pentru tratamentul infecțiilor cronice din bronșiectazii, crește riscul dezvoltării rezistenței bacteriene. Un exemplu elocvent este studiul BAT (*Bronchiectasis and long-term Azithromycin Treatment*), care a arătat o rată de rezistență la macrolide de 88% la persoanele tratate cu azitromicină (timp de 12 luni), comparativ cu 26% în grupul placebo [1]. Relevanța acestei constatări este și mai importantă, dacă analizăm că peste 80% din totalul agenților patogeni identificați ca și prezenți cronic în căile respiratorii ale pacienților recrutați erau potențial sensibili la acest antibiotic (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*), și doar în 11% era identificat *P. aeruginosa*, care nu este sensibil în mod natural la macrolide. Cu toate acestea, rezistența la macrolide identificată în acest studiu, nu pare să fi influențat impactul clinic pe care l-au avut macrolidele la acest grup de pacienți, prezentând un beneficiu semnificativ la capitolul exacerbări și simptome [1].

Studiul BLESS a constatat, de asemenea, că eritromicina de două ori pe zi (400 mg) administrată consecutiv timp de 12 luni a crescut proporția streptococilor orofaringieni rezistenți la macrolide (schimbarea mediană 27,7%, IQR 0,04-41,1%, față de 0,04%, IQR - 1,6 până la 1,5%, diferență 25,5%, IQR 15,0-33,7%,  $p < 0,001$ ) [20]. Mai recent, aceleași probe orofaringiene ale studiului BLESS au fost analizate prin secvențierea ampliconului de gene ARN 16S și PCR cantitativ [5].

Macrolidele pot crește semnificativ riscul de rezistență antimicrobiană, însă relevanța clinică a acestora necesită a fi investigată în continuare, în funcție de caracteristicile pacienților și de microbiologia acestora [2].

În cazul necesității tratamentului cu antibiotice de lungă durată, administrarea inhalatorie a acestuia are avantaje multiple: acțiune directă la nivelul focarului inflamator, concentrația antibioticului inhalat în căile respiratorii este de zeci de ori mai mare decât cea administrată sistemic, iar absorbția sistemică a medicamentului prin bariera alveolară-capilară este minimă. Antibioticele administrate prin inhalare au fost frecvent preferențiale comparativ cu antibioticele sistemice atât în FC, cât și în bronșiectazii non-FC, datorită riscului redus de a dezvolta efecte secundare sistemice și rezistențe antimicrobiene.

Studiile recente cu antibiotice administrate prin inhalare la pacienții cu bronșiectazii și infecții cronice ale căilor aeriene au demonstrat o majorare nesemnificativă a rezistenței bacteriene. Barker și colab. au constatat că tulpinile *P. aeruginosa* rezistente la tobramicină au apărut la 11% dintre pacienții tratați cu soluție de tobramicină comparativ cu 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo ( $p = 0,36$ ). Pe când, Drobnic și colab. nu au observat diferențe în ceea ce privește rezistența la antibiotice între grupul pacienților tratați și cel cu placebo ale unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, care a investigat siguranța și eficacitatea tobramicinei (soluție inhalată). Mai recent, studiile ORBIT-3 și ORBIT-4 au analizat siguranța și eficacitatea ciprofloxacinei lipozomale (la peste 1000 de pacienți), dar nu au prezentat o micșorare semnificativă a activității antibacteriene în timpul studiului de 48 săptămâni. În studiile RESPIRE 1 și 2 care au investigat ciprofloxacina sub formă de pulbere uscată, a fost observată o creștere semnificativă a concentrației minime inhibitorii (MIC) doar la 5-9% din totalul pacienților din ambele grupe de tratament (14 zile și 28 zile). Testele AIR-BX1 și AIR-BX2 cu aztreonam nebulizat au descris o creștere a MIC în 15-23% din toate cazurile. În cele din urmă, studiul cu colistină de Haworth et al. nu descrie o creștere semnificativă a ratei de rezistență a tulpinilor *P. aeruginosa*. Eficacitatea altor strategii, cum ar fi segregarea pacienților în cazul agenților patogeni

MDR, necesită investigații suplimentare în ceea ce privește riscul de infecție încrucișată printre pacienții cu bronșiectazii în instituțiile medicale [2].

### Concluzii

Antibioticele prin inhalare au demonstrat doar creșteri modeste în ponderea tulpinilor rezistente în funcție de tipul medicamentului și metoda de administrare (pulbere uscată, soluție inhalatorie sau lipozomală), comparativ cu macrolidele pentru care studiile au demonstrat o majorare importantă a rezistenței.

Pe lângă riscul de dezvoltare a rezistenței bacteriene, mai mulți factori (caracteristicile pacienților, comorbiditățile, medicamentele administrate concomitent, beneficiile așteptate în ceea ce privește frecvența exacerbărilor și calitatea vieții) impun prudență în procesul de selectare a antibioticelor orale sau prin inhalare.

Dezvoltarea unor teste rapide microbiologice de diagnostic și sensibilitate la antibiotice ar putea îmbunătăți conduita infecțiilor în bronșiectazii și ar reduce la minimum utilizarea excesivă a antibioticelor cu spectru larg care contribuie la răspândirea rezistenței antimicrobiene.

Este argumentată necesitatea unor noi studii ce ar evalua utilitatea și rentabilitatea utilizării antibioticelor la pacienții cu bronșiectazii în scopul reducerii ratei de rezistență microbială la nivel mondial.

### Bibliografie

1. Altenburg J., De Graaff C.S., Stienstra Y. et al. *Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial*. *Jama*. 2013, 309(12), p. 1251-1259. ISBN 0098-7484.
2. Chalmers D., Polverino E., Aliberti S. *Bronchiectasis*. ERS Monograph. 2018, 412 p.
3. Chalmers J.D., Goeminne P., Aliberti S. et al. *The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014, 189(5), p. 576-585. ISBN 1535-4970.
4. Chalmers J.D., Smith M.P., Mchugh B.J. et al. *Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012, 186(7), p. 657-665. ISBN 1073-449x.
5. Choo J.M., Abell G.C.J., Thomson R. et al. *Impact of Long-Term Erythromycin Therapy on the Oropharyngeal Microbiome and Resistance Gene Reservoir in Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis*. *Sphere*. 2018, 3(2). ISBN 2379-5042.
6. Gao Y.H., Guan W.J., Xu G. et al. *The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study*. *Chest*. 2015, 147(6), p. 1635-1643. ISBN 0012-3692.
7. Gao Y.H., Guan W.J., Zhu Y.N. et al. *Antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa infection in patients with bronchiectasis: prevalence, risk factors and prognostic implications*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018, 13, p. 237-246. ISBN 1176-9106.
8. Hill A.T., Haworth C.S., Aliberti S. et al. *Pulmonary exacerbation in adults with bronchiectasis: a consensus definition for clinical research*. *Eur Respir J*. 2017, 49(6). ISBN 0903-1936.
9. Kudoh S., Azuma A., Yamamoto M. et al. *Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, 157(6 Pt 1), p. 1829-1832. ISBN 1073-449X.
10. Martinez-Garcia M.A., Maiz L., Olveira C. et al. *Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults*. *Archivos de bronconeumologia*. 2018, 54(2), p. 79-87. ISBN 0300-2896.
11. Martinez-Garcia M.A., Soler-Cataluna J.J., Perpina-Tordera M. et al. *Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Chest*. 2007, 132(5), p. 1565-1572. ISBN 0012-3692.
12. Menendez R., Mendez R., Polverino E. et al. *Risk factors for multidrug-resistant pathogens in bronchiectasis exacerbations*. *BMC infectious diseases*. 2017, 17(1), p. 659. ISBN 1471-2334.
13. Murray M.P., Turnbull K., Macquarrie S. et al. *Assessing response to treatment of exacerbations of bronchiectasis in adults*. *Eur Respir J*. 2009, 33(2), p. 312-318. ISBN 0903-1936.
14. Ni Y., Shi G., Yu Y. et al. *Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis*. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015, 10, p. 1465-1475. ISBN 1176-9106.
15. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. *Thorax*. 2010, 65(1), p. 1-58. ISBN 0040-6376.
16. Polverino E., Goeminne P.C., McDonnell M.J. et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. *Eur Respir J*. 2017, 50(3). ISBN 1399-3003.
17. Polverino E., Rosales-Mayor E., Benegas M. et al. *Pneumonic and non-pneumonic exacerbations in bronchiectasis: Clinical and microbiological differences*. *The Journal of infection*. 2018, 77(2), p. 99-106. ISBN 0163-4453.
18. Pressler T., Bohmova C., Conway S. et al. *Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report*. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011, 10(2), p. 75-78. ISBN 1569-1993.
19. Roca M., Verduri A., Corbetta L. et al. *Mechanisms of acute exacerbation of respiratory symptoms in chronic obstructive pulmonary disease*. *European journal of clinical investigation*. 2013, 43(5), p. 510-521. ISBN 0014-2972.
20. Serisier D.J., Martin M.L., McGuckin M.A. et al. *Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BLESS randomized controlled trial*. *Jama*. 2013, 309(12), p. 1260-1267. ISBN 0098-7484.

## EFFICACY OF INTERFERON-FREE TREATMENT FOR PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

Valeria MUNTEAN - studentă M1418,  
Adela ȚURCANU - dr. șt. med., conf. univ.,  
Eugen TCACIUC - dr. hab. șt. med., conf. univ.

Disciplina de Gastroenterologie,  
Departamentul de Medicină Internă,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”  
[muntean.valeriaa@gmail.com](mailto:muntean.valeriaa@gmail.com), 060784501

**Summary.** The new direct-acting antiviral agents (DAA) have revolutionised the treatment of patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection. With the development of new potent DAA and the approval of different DAA combinations, cure rates of HCV infection of >90% are achievable for almost all HCV genotypes and stages of liver disease. Currently available DAA target different steps in the HCV replication cycle, in particular the NS3/4A protease, the NS5B polymerase, and the NS5A replication complex. Treatment duration varies between 8 and 24 weeks depending on the stage of fibrosis, prior treatment, HCV viral load, and HCV genotype. Ribavirin is required only for some treatment regimens and may be particularly beneficial in patients with cirrhosis. Conclusion: With the new, almost side effect-free DAA treatment options chronic HCV infection became a curable disease.

**Key-words:** viral hepatitis C, direct-acting antiviral agents, DAA, treatment.

### Rezumat. Eficacitatea tratamentului cu interferon-free în hepatită cronică virală C

Noii agenți antivirali cu acțiune directă (DAA) au revoluționat tratamentul pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitei C (VHC). Odată cu dezvoltarea DAA potențială nouă și aprobarea diferitelor combinații DAA, ratele de vindecare ale infecției cu HCV de >90% sunt realizabile pentru aproape toate genotipurile VHC și stadiile bolii hepatice. DAA disponibilă în prezent vizează diferite etape ale ciclului de replicare a HCV, în special proteaza NS3/4A, polimeraza NS5B și complexul de replicare NS5A. Durata tratamentului variază între 8 și 24 de săptămâni, în funcție de stadiul fibrozei, tratamentul anterior, încărcătura virală VHC și genotipul VHC. Ribavirina este necesară numai pentru unele regimuri de tratament și poate fi deosebit de benefică la pacienții cu ciroză. Concluzie: Cu noua opțiune de tratament DAA, aproape fără efecte secundare, infecția cronică cu HCV a devenit o boală curabilă.

**Cuvinte-cheie:** hepatită virală C, agenți antivirali cu acțiune directă, DAA, tratament.

### Резюме. Эффективность лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом С без интерферона

Новые противовирусные препараты прямого действия (DAA) произвели революцию в лечении пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита С (HCV). С разработкой нового мощного DAA и одобрением различных комбинаций DAA, уровни излечения инфекции HCV >90% достижимы для почти всех генотипов HCV и стадий заболевания печени. Доступные в настоящее время DAA нацелены на различные стадии цикла репликации HCV, в частности протеазу NS3 / 4A, полимеразу NS5B и комплекс репликации NS5A. Продолжительность лечения варьируется от 8 до 24 недель в зависимости от стадии фиброза, предшествующего лечения, вирусной нагрузки ВГС и генотипа ВГС. Рибавирин необходим только для некоторых схем лечения и может быть особенно полезным у пациентов с циррозом печени. Заключение: с новыми, почти без побочных эффектов вариантами лечения DAA хроническая инфекция HCV стала излечимой болезнью.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, противовирусные препараты прямого действия, DAA, лечение

### Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection remains a challenging health problem in the world. It is estimated that approximately 71.1 million people, which account for 1.0% of the world's population, are HCV carriers. Among patients with chronic HCV infection, about 20% of them will evolve to cirrhosis over a period of 20–30 years. Once cirrhosis is established, the annual rates of developing hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma (HCC) are 3–6% and 1–4%, respectively. In addition to increasing the risks

of liver-related morbidity and mortality, HCV infection is also associated with various extra-hepatic manifestations which further compromised the patients' health outcome and quality of life (2). On the other hand, the morbidity and mortality are significantly reduced once these patients achieve sustained virologic response (SVR) by anti-HCV agents. The use of interferon (IFN)-free direct acting antiviral agents (DAAs) has made a paradigm shift and become the standard of care for HCV infection. An association between sustained virologic response (SVR) and a prolonged

overall survival in hepatitis C patients with advanced liver fibrosis has recently been established (5). Until 2011, the existing standard therapy consisting of the administration of pegylated interferon  $\alpha$  (peg-IFN) in combination with ribavirin (RBV) reached SVR rates from 30 to 90% depending on HCV genotype (GT) and stage of liver disease(8). Despite SVR rates of up to 90%, patients had to face sometimes severe side effects (flu-like symptoms, leukopenia, thrombocytopenia, depression, etc.), and ribavirin poses a high risk of anemia. Furthermore, patients with mental illness, cirrhosis, or other comorbidities are ineligible for interferon-containing therapies. In stark contrast to the system-wide innate immune activation induced by interferon, the next major advance in HCV therapy employed a far more directed strategy. Direct acting antiviral agents (DAAs) have been designed to interfere with HCV replication by directly targeting HCV proteins. In 2014, Japan became the first country to approve an interferon-free therapy for HCV and has since successfully treated tens of thousands of patients. Not all patients achieve SVR, however, and pre-existing or treatment-emergent resistance associated variants contribute to treatment failure in an important subset of patients. Therefore, clinicians attempting to apply DAA therapy treatment must understand the effects of each drug and be cognizant of their resistance characteristics (1). In 2014/2015, seven new DAA obtained the approval of the European Medicines Agency (EMA), and IFN-free treatments became available for the first time. There may be economic considerations that peg-IFN-based therapies are still reasonable in some situations. For example, dual peg-IFN/RBV may still be the preferred treatment option for GT3 patients with low baseline viral load and mild fibrosis where SVR (6). Increased access to highly effective direct-acting antivirals (DAAs) for the treatment of infection with the hepatitis C virus (HCV) is revolutionizing the prospect of ending HCV epidemics. Globally, the number of people who initiated DAA-based treatment for HCV rose between 2015 and 2016, from approximately 1 million to 1.5 million (7). Requirements for the clinical development of DAA included an understanding of each step of the HCV replication cycle. Through the breakdown of the structure of HCV replicons detailed molecular studies allowed an *in vitro* screening of small molecules with activity against HCV(6).

**Protease Inhibitors (-previrs).** For the cleavage of HCV polyproteins the multifunctional protein NS3 with a serine protease activity is essential. Simeprevir In May 2014, the EMA (European Medicines Agency) approved the first once-daily, secondgeneration NS3/4A protease inhibitor simeprevir. The approv-

al includes HCV infections with GT1 and GT4, but small pilot studies also showed an efficacy against GT2 and GT6 but not GT3. A phase III study for approval was performed in combination with peg-IFN- $\alpha$ -2a or -2b and RBV and showed an increased SVR up to 80–81% versus 50% for the traditional treatment with peg-IFN and RBV alone (6).

**NS5A Inhibitors (-asvirs).** The non-structural protein NS5A plays an important role in the building of replication complexes, viral packaging, and mounting of the HCV. In contrast to the protease inhibitors, NS5A inhibitors have therefore shown the strongest antiviral efficacy until now. Thus, NS5A inhibitors are components of almost all approved IFN-free DAA regimes or evaluated in phase III studies (6). Daclatasvir first approved by the US Food and Drug Administration on 24 July 2015. Daclatasvir is part of the preferred regimen for infection with genotypes 1, 3 and 4 in the WHO 2016 Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic HCV infection (6). The combination of DCV with ASV showed cure rates of 82–90% for GT1b in a phase III study and is available for the therapy of HCV GT1 infection in Japan. The combination of low-dose DCV (30 mg instead of 60 mg once daily) with SMV showed less SVR12 rates of overall 75–85% in treatment naïve GT1-infected patients. Since November 2014, ledipasvir (LDV) in combination with SOF is available as fixed-dose combination (HARVONI; 90/400 mg once daily) for the therapy of GT1, GT3, and GT4 (6).

**NS5B Inhibitors (-buvirs).** Non-Nucleoside Polymerase Inhibitors Non-nucleoside polymerase inhibitors ('Non-NUCs') are currently only part of NUC-free combination therapies against HCV GT1 infection. Sofosbuvir was first approved by the US Food and Drug Administration on 6 December 2013, and by the European Medicines Agency in January 2014. Sofosbuvir is part of the preferred regimen for all six major genotypes in the WHO 2016 Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic HCV infection [7]. SOF can be used in combination with peg-IFN and RBV for 12 weeks, leading to SVR rates of 90% in patients with HCV GT1 infection, and with RBV alone for 12 weeks for GT2 as well as 24 weeks for GT3 [24–26]. IFN-free SOF based therapies of GT1 should always include a combination with other DAA. Further substances with this pan-GT DAA activity are currently under development, e.g. MK-3682 (formerly known as IDX21437), in a phase I/IIa study.

DAAs are considered pangenotypic when they

achieve high treatment efficacy across all six major HCV genotypes (9). Sofosbuvir/velpatasvir is an FDC of a pangenotypic NS5A inhibitor and sofosbuvir. It was approved both by the FDA and EMA in 2016. In clinical trials, it is associated with good efficacy in infections with genotypes 1–6, HIV/HCV coinfection, persons on opioid substitution therapy (OST) and persons with compensated or decompensated cirrhosis.

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir is generally considered for use in the retreatment of HCV-infected persons who previously failed a DAA regimen however, in some HICs it is also registered for treatment-naïve HCV-infected persons.

Glecaprevir/pibrentasvir is an FDC containing a pangenotypic NS3/4A protease inhibitor with a pangenotypic NS5A inhibitor that was approved by the FDA and EMA in 2017. In clinical trials, glecaprevir/pibrentasvir suggest good efficacy in infections with genotypes 1–6, compensated cirrhosis, including in persons with renal insufficiency and end-stage renal disease. It is contraindicated in persons with decompensated cirrhosis (Child–Pugh Class C).

A study in 4 academic centers in Taiwan showed that the overall SVR12 rate in patients receiving generic SOF in combination with RBV or NS5A inhibitors was excellent (95.4%) and was comparable to the response rates in patients receiving brand-name agents. The per-protocol SVR12 rate was 97.1% after excluding patients with non-virologic failure. Regarding safety, >99% of patients completed the scheduled treatment. Only 2 decompensated cirrhotic patients prematurely discontinued treatment due to spontaneous bacterial peritonitis, which were considered not related to DAA usage. In patients receiving SOF/RBV, infected with HCV-2, the SVR12 rate was (88.2%), whether extending the treatment to 16 weeks could achieve better response rates in HCV-2 cirrhotic patients needs further evaluation. The SVR12 rate of patients receiving generic SOF/LDV-based therapies was 93.5%, which was comparable to the response rates in patients receiving brand-name agents. About 66.5% of patients were treated by generic SOF/DCV or SOF/VEL. The SVR12 rates in patients receiving generic SOF/DCV and SOF/VEL-based therapies were excellent and were comparable to the phase III clinical trials and real-world reports. Of 23 decompensated cirrhotic patients receiving generic SOF/DCV or SOF/VEL with RBV for 12 weeks, or SOF/DCV or SOF/VEL without RBV for 24 weeks, all achieved SVR12, indicating these agents still had good therapeutic effects in critically ill patients. Furthermore, the response rates remained excellent in patients with unfavorable baseline char-

acteristics. The study data indicated that generic SOF/DCV or SOF/VEL also had similar effectiveness to brand-name agents. Most patients had improving Child-Pugh class and MELD scores following treatment, implying that the mortality and morbidity can potentially be reduced in these very sick patients. In addition to the excellent safety profiles and effectiveness, the prices of generic SOF-based DAA therapies are about 1–2% of the brand-name agents. Based on these advantages, the use of generic SOF-based IFN-free DAA regimens may facilitate the mass treatment and play an important role in the elimination of HCV infection in the world, particularly in resource-constrained countries. Generic SOF-based IFN-free regimens achieved comparably excellent effectiveness and safety to the brand-name agents. These regimens may improve the care of HCV for patients with limited access to the expensive brand-name agents (2). The adverse effects of interferon (IFN)-based therapies, such as hematological toxicity and depression has not been well-documented. Third Department of Internal Medicine and Department of Endoscopy, of Nara Medical University, did a study were evaluated the efficacy and tolerability of various IFN-free treatment regimens in Japanese patients with HCV genotype-1 infection and evaluated the severity of depression symptoms using the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) questionnaire. The results of the study show that various 12-week IFN-free treatment regimens were highly effective and tolerable in patients with HCV genotype-1 infection. Chronic HCV infection has a profound negative impact on mental health disorders, including depression. Patients with depression treated with DCV/ASV for 24 weeks had higher BDI-II scores at week 4, but lower scores at week 12 than at pretreatment in spite of the rapid decline of serum HCV levels. Ichikawa et al. demonstrated that 24-week DAA treatment eliminated HCV-RNA and improved psychologic distress. The 24-week DAA treatment would have temporary negative effects by leading to the development of anxiety over a long term therapy but would have also provided positive effects in the long term by yielding clinical benefits following HCV eradication. These findings reinforce the notion that the 12-week regimen was effective and safe for patients with HCV genotype-1 infection, including those with depression. Collectively, all four DAA regimens achieved similar high efficacy in Japanese patients with HCV genotype-1 infection. The 24-week DAA treatment had temporary negative impact on the mental health in patients with HCV infection. The BDI-II scores had significantly decreased following a 12-week regimen of SOF/LDV or EBR/GZR (4).

### Conclusion

– IFN-free therapy with novel DAA regimens cure >90% of chronic HCV-infected patients.

– DAA regimens include NS5B nucleotide inhibitors, NS5B nonnucleoside inhibitors, NS5A replication complex inhibitors, and NS3/4A protease inhibitors.

– Depending on the stage of liver disease, HCV GT, and viral load, treatment duration varies between 8 and 24 weeks.

– DAA resistance has a minor influence on cure rates in first-line treatments but resistance testing should be performed before second-line therapies are initiated.

– Generic SOF-based IFN-free regimens achieved comparably excellent effectiveness and safety to the brand-name agents.

– The 24-week DAA treatment had temporary negative impact on the mental health in patients with HCV infection.

### References:

1. Chayama Kazuaki. *Hepatitis C Virus Treatment Highly Effective Therapy with Direct Acting Antivirals and Associated Viral Resistance*. Springer Singapore, 2018.
2. Chen-Hua Liu, Yi-Jie Huang et al. *Generic sofosbuvir-based interferon-free direct acting antiviral agents for patients with chronic hepatitis C virus infection: a real-world multicenter observational study*. Scientific reports, 2018, 8, p. 13699.
3. World Health Organization. *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*. Geneva, 2018.
4. Kosuke T., Ryuichi N. et al. *Efficacy and tolerability of interferon-free regimen for patients with genotype-1 HCV infection*. E T M, 2018, 16, p. 2743-2750.
5. Lee M. H. et al. *Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study*. J. Infect. Dis. 2012, 206, p. 469–477.
6. Philipp S., Heiner W. et al. *The New Era of Interferon-Free Treatment of Chronic Hepatitis C*. Viszeralmedizin. 2015, 31, p. 290–296.
7. World Health Organization. *Progress report on access to hepatitis C treatment: focus on overcoming barriers in low- and middle-income countries*. Geneva, Switzerland, 2018. (WHO/CDS/HIV/18.4)
8. Țurcanu A. *Hepatopatia cronică virală delta : de la hepatita cronică la carcinom hepatocelular*. Monografie. Tipografia Centrală, Chișinău, 2018, p. 232. ISBN 978-9975-144-72-8.

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

## INTERVENȚII NUTRIȚIONALE, EXERCITII FIZICE ÎN BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC

Angela PELTEC – dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de gastroenterologie,  
Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

E-mail: [apeltec@yahoo.com](mailto:apeltec@yahoo.com); [angela.peltec@usmf.md](mailto:angela.peltec@usmf.md)

**Rezumat.** Boala ficatului gras non-alcoolic este cea mai frecventă cauză a patologiei hepatice. Modificarea stilului de viață ce include scăderea ponderală, creșterea activității fizice și modificării nutriționale rămân metode de elecție a tratamentului BFGNA. Recomandări nutriționale includ necesitatea folosirii dietelor tradiționale de tip Mediteranean; limitarea excesului de fructoză; acizii grași saturați trebuie să fie înlocuiți cu cei nesaturați; alimentele procesate, dulciurile din comerț, alimentele „fast food” se înlocuiesc cu alimente neprocesate cu conținut ridicat de fibre alimentare, incluzând cereale, legume, fructe, boboase, nuci și semințe; se evită excesul de alcool. Creșterea activității fizice are un efect terapeutic în BFGNA prin reducerea grăsimii din ficat independent de prezența scăderii ponderale. Activitatea aerobă și exercițiile de rezistență au efect similar asupra BFGNA. Activitatea fizică este necesar să fie ajustată în dependență de caracteristicile clinice a pacientului, comorbiditățile și capacitățile fizice. Efectele activității fizice asupra progresiei BFGNA spre SHNA cu fibroza avansată nu sunt studiate adecvat. Scopul acestei lucrări este furnizarea recomandărilor nutriționale și analiza rolului activității fizice în managementul BFGNA.

**Cuvinte-cheie:** boala ficatului gras non-alcoolic, nutriție, exerciții fizice.

**Summary. Dietary recommendations, physical activity in non-alcoholic fatty liver disease.**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease. Lifestyle modifications including weight loss, increased physical activity, and dietary changes remain the treatment of choice for NAFLD. Dietary recommendations include -using traditional dietary patterns (the Mediterranean diet); limiting excess fructose consumption; polyunsaturated fatty acids should replace saturated in the diet; replacing processed food, fast food, commercial bakery goods, and sweets with unprocessed foods high in fiber, including whole grains, vegetables, fruits, legumes, nuts, and seeds; and avoid excess alcohol consumption. Increased physical activity has therapeutic effects on NAFLD by reducing hepatic fat independent of weight reduction. Aerobic activity and resistance training have similar effects on NAFLD. Physical activity should be tailored based on a patient's clinical characteristics, comorbidities, and fitness capacity. However, there are insufficient data supporting the effects of physical activity on the progression of non-alcoholic fatty liver to NASH with advanced fibrosis, and on extrahepatic disease-related morbidity and mortality. The aim of this paper is to provide evidence-based practical dietary recommendations and review the role of physical activity in the management of NAFLD.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, nutrition, physical activity.

**Резюме. Пищевые рекомендации, физические активности при неалкогольной жировой болезни печени.**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частой причиной патологии печени. Изменение образа жизни, включая потерю веса, увеличение физической активности и изменение питания, остаются методами выбора при НАЖБП. Пищевые рекомендации включают необходимость использования традиционных средиземноморских диет; ограничение выведения фруктозы; насыщенные жирные кислоты должны быть заменены ненасыщенными; обработанные пищевые продукты, коммерческие сладости, продукты быстрого приготовления заменяют продукты с высоким содержанием клетчатки, включая зерновые, овощи, фрукты, орехи, семена; избегать алкоголя. Повышенная физическая активность оказывает терапевтическое действие на НАЖБП за счет уменьшения жира в печени независимо от потери веса. Аэробные упражнения и упражнения с отягощениями оказывают аналогичное влияние на НАЖБП. Физическая активность должна быть скорректирована с учетом клинических характеристик пациента, сопутствующих заболеваний и физических возможностей. Влияние физической активности на прогрессирование НАЖБП с запущенным фиброзом недостаточно изучено. Целью данной работы является предоставление рекомендаций по питанию и анализ роли физической активности в управлении НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, питание, физические упражнения.

**Introducere.**

În secolul XX, din cauza modificărilor importante ale stilului de viață, s-au modificat radical prioritățile privind sănătatea în majoritatea arealilor din lume,

provocând creșterea incidenței bolilor non-transmisibile. O nouă epidemie, în bolile cronice ale ficatului este legată de boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA), ce a evoluat paralel cu creșterea, la nivel mon-

dial, a obezității. controlul bolii poate fi realizat doar prin intervenții sociale adecvate, care vizează influența asupra factorilor de risc, de asemenea, implicații în patogeneza „*diabetes*”. În pofida creșterii înțelegerii că BFGNA devine din ce în ce mai răspândită, nu există o atitudine terapeutică definită. Modificarea stilului de viață și intervenții nutriționale rămân metode cele mai eficiente în managementul BFGNA.

### **Modificarea patternului nutrițional. Rolul macro și micronutrienților în BFGNA**

#### Rolul restricției calorice

Consumul excesiv de calorii ce duce la obezitate și comorbidități reprezintă factor de risc pentru dezvoltarea BFGNA [1]. Mai mult decât atât creșterea în pondere propriu zisă, chiar numai cu 3-4 kg predispune la dezvoltare BFGNA, independent de IMC de bază [2]. Nu numai aportul caloric, dar și compoziția dietei are o importanță în dezvoltarea BFGNA. Alimentația ce conține multe grăsimi și carbohidrați simple, administrată în timpul gustărilor, contribuie independent la dezvoltarea steatozei hepatice prin creșterea cantității de grăsimi în ficat (măsurată, folosind spectrometria prin rezonanța magnetică (RM)) și grăsimilor viscerale (măsurată prin RM) [3]. Scăderea ponderală graduală, obținută prin restricție calorică cu sau fără creșterea activității fizice [4], duce la normalizarea nivelului transaminazelor, diminuarea cantității grăsimilor din ficat, gradului inflamație și fibrozei hepatice [5].

#### **Rolul compoziției nutriționale**

*Tipul grăsimilor și patternul dietei Mediteraniene.* Studiile arată că dietă îmbogățită cu acizi grași polinesaturați (AGPN) omega-3 crește sensibilitatea la insulina [6], reduce conținutul de trigliceride intrahepatice și ameliorează steatohepatita. În acest context, acizii grași omega-3 și subtipurile lor (acidul eicosapentaenic și docosahexaenic) ce se găsesc în abundență în ulei de pește sunt mai superiori de cât AGPN omega-6. Administrarea în exces acizilor grași saturați (AGS) și celor nesaturați omega-6 contribuie diferit la creșterea conținutului de grăsimi viscerali și hepatice. Excesul de AGS și omega-6 AGPN duc la creșterea ponderală similară, dar AGS cresc semnificativ cantitatea de grăsimi hepatice și dublu cantitatea de grăsimi viscerale în comparație cu AGPN. Consumul diferitor tipuri de grăsimi are diverse efecte asupra BFGNA și SHNA și simpla reducere a consumului total de grăsimi nu soluționează problema.

Dieta Mediteraneană tradițională se caracterizează prin conținut crescut de ulei de măsline (conținut în acizi grași mononesaturați (AGMN)), nuci, fructe, bobe, legume, pește și vin (în cantități moderate)

și cu un consum redus de carne roșie, carne procesată și dulciuri. În contrast cu dieta cu conținut redus de grăsimi (mai puțin de 30% din rația alimentară), dieta Mediteraniană include 40% de calorii ce provin din grăsimi, majoritatea cărora sunt cele AGMN și cele omega-3 AGPN. Nivelul grăsimilor hepatice diminuează, fără a fi înregistrate modificări de greutate la acești pacienți, în cazul dietei Mediteraniene (diminuarea până la 35%) în comparație cu dieta cu conținut diminuat de grăsimi și crescut de carbohidrați (diminuarea până la aproximativ 5%). AGMN au un efect favorabil asupra profilului lipidic și metabolic. Dieta Mediteraniană este benefică pentru diminuarea riscurilor cardiovasculare și a diabetului – patologii extrem de relevante pentru pacienți cu BFGNA.

Interesant este faptul că unul din principii dietei Mediteraniene este reducerea consumului de alimente procesate, cu conținut ridicat de zaharuri, ce duce la diminuarea consumului de metaboliți a glicationului (advanced glycation end product AGEs) – o clasă heterogenă de produse non enzimatică, derivate din proteine, lipide și acizi nucleici. Nivelul AGEs este ridicat la pacienți cu SHNA în comparație cu cei care prezintă numai steatoza simplă și se corelează pozitiv cu rezistența la insulină și negativ cu nivelul aponektinei. Mai mult decât atât, dieta Mediteraniană se caracterizează cu un aport redus de carbohidrați (40% de calorii vs 50-60% în dieta tipică cu conținut diminuat de grăsimi), în special prin reducerea zahărului și carbohidraților rafinați, ce ar putea explica efectul benefic asupra BFGNA.

Privind consumul moderat de alcool din cadrul dietei Mediteraniene atitudinile sunt controversate. Pacienților cu ciroza hepatică indusă de SHNA se recomandă evitarea consumului de alcool, care crește riscul de carcinom hepatocelular la acești pacienți. În același timp, consumul moderat de alcool (până la 10 g de alcool pe zi, în special vin) este benefic pentru pacienți cu BFGNA în faza de steatoză. Dieta Mediteraniană este recomandată pentru pacienți cu BFGNA de mai multe societăți de studiu a ficatului, diabetului și obezității din Europa (EASL, EASD, EASO).

*Zaharuri adăugate.* Zaharurile care sunt adăugate în băuturi îndulcite sau sunt incorporate în alimente, sucuri și alte băuturi se numesc zaharuri adăugate (added sugars) (sucroza, fructoza și siropul din porumb cu conținut mare de fructoză). Dieta bogată în sucroză și fructoză duce la creșterea sintezei hepatice de trigliceride. Consumul crescut de fructoză alterează microflora intestinală, crește permeabilitatea intestinală, endotoxiemia, favorizează producerea factorului de necroză tumorală, peroxidarea lipidică și steatoza hepatică. Fructoza facilitează producerea de acid uric, care poate cauza stresul oxidativ și re-



zistența la insulină. Creșterea nivelului acidului uric din ser este asociată cu dezvoltarea cirozei și BFGNA și elevării ALAT, fără a fi influențați de IMC [7]. Pe lângă efectele fructozei din băuturi îndulcite sunt și alte substanțe cu potențial nociv – în compoziția „Cola soft” se află caramela ce colorează băutura și conține AGEs, care pot crește rezistența la insulină, inflamația ducând la exacerbară afectării hepatice, steatohepatita și fibroza hepatică. În acest context, evaluarea consumului de băuturi cu adaos de îndulcitori este necesar să fie partea examinării a pacientului cu BFGNA.

*Rolul compoziției nutriționale în reducerea riscului de transformare SHNA în HCC.* Puține evidențe sunt privind relația între compoziția dietei și hepatocarcinomului la om. Consumul exagerat de colesterol este asociat cu risc înalt pentru dezvoltarea cirozei și cancerului hepatic. Consumul de legume reduce riscul de dezvoltare a hepatocarcinomului (riscurile se reduc cu 8 % la consumul de fiecare 100g/zi de legume).

Cafeaua diminuează riscurile pentru carcinomul hepatocelular. Efectele hepatoprotectoare a cafelei se explică nu numai prin prezența cofeinei, dar și fracțiilor polifenolice. Cafeaua reduce acumularea grăsimilor în ficat, stresul oxidativ sistemic și hepatic, inflamația hepatică, expresia și concentrația proteinelor și citochinelor legate de infamație. De astfel, acidul clorogenic, polifenolul de bază a cafelei, inhibă activitatea celulelor stelate hepatice.

Consumul de cafea se asociază cu riscuri mici pentru sindromul metabolic. Persoanele ce folosesc 2-3 cafele pe zi prezintă reducerea riscului carcinomului hepatocelular cu 38%, dar cei cu mai mult de 4 cafele pe zi – cu 41%. Mai mult de cât atât, în comparație cu non consumatorii, cei care consumă 2-3 cafele pe zi au prezentat reducerea riscului de deces cauzat de patologia hepatică cronică cu 46% și cei care beau mai mult de 4 cafele pe zi - reducerea de 71%.

### **Rolul micronutrienților**

La pacienții cu BFGNA se atestă consumul mic de *vitamina C*. Probabilitate de dezvoltare a BFGNA este diminuată la persoane care au consum ridicat de *vitamina C*, legume, boboase și fructe. *Colina* este o componentă esențială a membranelor celulare necesară pentru sinteza fosfolipidelor. Aportul deficitar de colină duce la dezvoltarea fibrozei hepatice. *Vitamina D* are multiple efecte metabolice și acționează ca agent antiinflamator și antifibrotic. Pacienții cu BFGNA mai frecvent dezvoltă deficit de *vitamina D* [8]. Nu există evidențe adecvate în favoarea beneficiilor suplimentării cu *vitamina D* în contextul BFGNA, steatozei hepatice și rezistenței la insulină [9].

### Activitatea fizică și BFGNA

Corpul nostru este programat pentru mișcare. În acest context, diminuarea activității fizice este cauză importantă în dezvoltarea BFGNA și SHNA.

### Comportament sedentar

Sedentarismul este asociat cu creșterea mortalității. Creșterea ponderală, a comportamentului sedentar devine o problemă pentru populația generală și este mai exprimat la persoanele predispuse pentru sindrom metabolic, obezitate și diabet zaharat tip 2. Nu numai durata sedentarismului este un factor de risc metabolic, dar și frecvența întreruperii poziției sedentare poate favoriza controlul asupra obezității, metabolismului glucidic și lipidic. Prin urmare, creșterea timpului de ședere poate juca un rol potențial în dezvoltarea BFGNA independent de activitate/exerciții fizice și este necesar să fie luat în considerație la introducerea intervențiilor de modificare a stilului de viață. Modificarea comportamentului sedentar poate oferi, de asemenea o cale terapeutică suplimentară, care poate completa ghiduri privind activitatea și exercițiile fizice. Există dovezi limitate, dar promițătoare, din studii de cohortă prospective care identifică comportamentul sedentar ca un factor de risc independent pentru BFGNA [10].

Evaluarea comportamentul persoanelor care stau mai mult pe șezute a arătat că ei tind să se miște mai puțin, asociind mai multe gustări și alimentație nesănătoasă. Această combinație creează o „lovitură triplă al fenotipului comportamental”: 1) comportament sedentar; 2) activitatea fizică scăzută; 3) dieta neadecvată. Cu toate acestea, având în vedere ponderea evidențelor existente, comportamentul sedentar ar trebui explorat în cadrul managementului BFGNA, diminuarea sedentarismului fiind un compliment la dietă și exerciții fizice.

### Activitatea fizică

Activitatea fizică zilnică (nu exercițiile) este asociată cu sănătate. Încă în 1953 profesorul Jerry Morrison (Marea Britanie) a raportat că șoferii autobuzelor, având un comportament sedentar sunt de trei ori mai frecvent afectați de patologia arterelor coronariene, decât conductorii autobuzelor, care au activitatea fizică zilnică mai intensă, colectând biletele în autobuze cu două etaje. Persoanele cu BFGNA sunt mai predispuși pentru fatigabilitate și au nivelul activității fizice mai mic decât persoanele ce nu prezintă boala [11]. Nivelul activității fizice este apreciat folosind diferite chestionare, care din păcate nu sunt în stare să determine frecvența, durata și intensitatea activității fizice. O discrepanță între datele obiective și subiective privind activitatea fizică indică necesitatea elaborării criteriilor obiective de evaluare a activității fizice în practica clinică. Mai mult decât atât, creșterea nive-

lului activității fizice este recomandat în tratamentul BFGNA împreună cu scăderea ponderală și modificări nutriționale [12].

*Exerciții.* Exercițiile reprezintă un mod de activitate fizică de natură structurată, planificată și sunt cheia de bold al managementului BFGNA și SHNA. Ele au efect asupra reducerii lipidelor intrahepatice (reducerea relativă cu 20-30%), dar acest efect este modest în comparație cu efectul scăderii ponderale, care produce o reducere a grăsimilor hepatice mai mult de 80%. Exercițiile se clasifică în cele aerobe și de rezistență (exerciții de intensitate înaltă intermitente) și au efecte similare privind influența asupra grăsimii hepatice. Exerciții aerobe intensive nu aduc beneficii adiționale pentru grăsimi hepatice în comparație cu exercițiile de intensitate medie. Nu numai prezența exercițiilor este favorabilă, dar și faptul că ele sunt menținute timp îndelungat (mai mult de 12 luni). Oprirea exercițiilor provoacă dispariția beneficiilor induse de ele.

Mecanismul mobilizării grăsimilor din ficat sub acțiunea activității fizice în BFGNA reflectă modificări în balanța energetică, circulația lipidelor și sensibilitatea la insulină. Exercițiile au efect minimal asupra sensibilității la insulină hepatică, dar cresc sensibilitatea periferică la insulină, producând îmbunătățirea acțiunii insulinei și reducerea în consecință a lipogenezei hepatice *de novo*. Beneficiile directe al exercițiilor asupra controlului glicemic sunt semnificative, dar modeste, chiar și la pacienți cu toleranța scăzută la glucoză. Exercițiile au efect direct asupra fluxului lipidic, cu creșterea clearanței lipoproteinelor de densitatea foarte joasă, ce contribuie la reducerea grăsimilor din ficat, așadar nu toate modificările grăsimilor hepatice sunt atribuite numai sensibilității la insulină.

Sub influența exercițiilor se atestă reducerea grăsimii nu numai din ficat, dar și din țesutul adipos visceral. Grăsimea viscerală independent de rezistența la insulină și steatoza hepatică este direct legată cu inflamația și fibroza hepatică. Mecanisme precise a efectelor detrimentale a grăsimii viscerale asupra metabolismului hepatic, fibrozei și inflamației rămân neclare, dar influxul acizilor grași și sinteza citochinelor și adipochinelor favorizează acumularea lipidelor în ficat, rezistența la insulină și inflamația.

*Efecte metabolice.* Efecte benefice ale exercițiilor privind BFGNA pot fi explicate în mare parte prin mecanisme metabolice. Exercițiile induc metabolism oxidativ și modificări cardiorespiratorii ce asigură fluxul de substanțe energetice spre mușchi, stimulând asimilarea și oxidarea acizilor grași și creșterea sensibilității la insulină. Antrenamentele induc factori angiogenici și proliferarea celulelor endoteliale ce

contribuie la capilarizare, favorizează asimilarea acizilor grași de către mușchi, diminuând livrarea acizilor grași spre ficat, reducând riscul pentru dezvoltarea BFGNA.

Exercițiile stimulează activatorul proteinchinazei adenzin monofosfat care este o enzimă ce joacă un rol important în homeostaza energetică, activând asimilarea și oxidare glucozei și acizilor grași, reducând rezistența la insulină și sinteza proteinelor, când volumul energetic a celulei este redus. Relația între țesut adipos și rezistența la insulină este mediată de activatorul proteinchinazei adenzin monofosfat. La pacienții obezi cu rezistență la insulină, nivelul activatorului proteinchinazei adenzin monofosfat în țesutul adipos este redus.

Antrenamentele au un efect benefic modulator asupra adipochinelor. La femei în postmenopauză scăderea ponderală provoacă creșterea nivelului adiponectinelor și diminuarea nivelului leptinelor. Adiponectinele stimulează activatorul proteinchinazei adenzin monofosfat.

*Exerciții și stresul oxidativ.* Exercițiile de intensitate înaltă augmentează stresul oxidativ, dar concentrații moderate de specii de oxigen reactiv au potențial privind restabilirea homeostazei redox a celulei. Activitatea fizică poate diminua acumularea lipidelor în ficat prin alinarea alterării oxidative de către enzime implicare în metabolismul lipidic.

*Trening aerob.* Diferite studii, efectuate la oameni și la animale, sugerează că nu numai exercițiile, dar și fitnessul aerob au beneficii asupra BFGNA. Capacitatea joasă cardiorespiratorie, legată de inactivitatea fizică sau predispoziția genetică poate duce la reducerea capacității oxidative a mitocondriilor hepatice și crește susceptibilității la steatoză și steatohepatită. Creșterea volumului activității fizice și în special fitnessul cardiovascular se corelează cu reducerea volumului grăsimilor hepatice. Curios este faptul că asocierea pozitivă între fitnessul cardiorespirator și reducerea trigliceridelor hepatice este mai evidentă la bărbați decât la femei.

*Trening de rezistență.* În ciuda beneficiilor raportate privind exerciții aerobe asupra acumulării grăsimilor în ficat, persoanele cu patologie cardiovasculară nu pot fi expuse la exerciții cardiovasculare intense. Exercițiile de rezistență ar putea fi o bună alternativă pentru ei, considerând că acest tip de exerciții au demonstrat un număr de efecte interesante asupra BFGNA. Acestea exerciții reduc volumul lipidelor intrahepatice, induc oxidarea hepatică a lipidelor și îmbunătățesc controlul asupra glucozei prin creșterea expresiei metabolismului glucidic. Treningul de rezistență este capabil să crească masa musculară, să îmbunătățească sensibilitatea la insulină și să reducă

volumul necesar de insulină pentru asimilarea glucozei. Combinația exercițiilor aerobe și de rezistență crește sensibilitatea la insulină, diminuează nivelul ALAT, îmbunătățesc profilul lipidic și crește nivelul adiponectinei în comparație cu cei care au avut numai exerciții aerobe.

*Intensitatea exercițiilor:* Nu sunt multe studii care evaluează relația între intensitatea exercițiilor și efectele benefice asupra BFGNA. Exercițiile intensive diminuează riscul dezvoltării BFGNA, independent de durata și volumul activității fizice. Creșterea duratei exercițiilor intensive este legată cu diminuarea dezvoltării fibrozei avansate. Chiar o intensitate moderată a exercițiilor este suficientă pentru îmbunătățirea sensibilității la insulină, ce permite ameliorarea comorbidităților legate de obezitate. Volumul energiei cheltuite este mai important decât intensitatea exercițiilor, independent de scăderea ponderală. Oxidarea grăsimilor din organism este îmbunătățită în timpul exercițiilor și aceste evenimente să găsim în relație cu durata și intensitatea exercițiilor, fiind maximale la consumul maximal de oxigen ( $VO_{2max}$ ) de 50-70%. Exerciții de așa intensitate cresc oxidarea acizilor grași liberi ce duce la reducerea depozitului de grăsimi în ficat.

#### Scăderea ponderală ca prima țintă al tratamentului BFGNA

Tratamentul BFGNA este focusat pe controlul factorilor de risc – diabet zaharat, hiperlipidemia, obezitatea și alte comorbidități. Majoritatea studiilor conclud că pentru îmbunătățirea scorului de activitate a BFGNA (NAS) și a componentelor lui (steatoza, inflamația lobulară, balonizarea) este necesară scăderea ponderală cu cel puțin 7-10%. În același timp, scăderea ponderală susținută, chiar și modestă (în aproximație 5% din masa ponderală inițială), poate induce rezoluția SHNA (la mai mult de 90% de pacienți care au obținut această scădere ponderală) și diminuarea severității fibrozei cel puțin cu un stadiu (81%). Scăderea ponderală cu 7-10% produce beneficii al NAS (88%) și a componentelor săi (steatoza 100%, inflamația lobulară 100%, balonizarea 90% de pacienți care au obținut acest nivel al scăderii ponderale). Pacienții care au avut scăderea ponderală între 7 și 10% și factori de risc „nefavorabili”, așa ca sexul feminin, prezența diabetului zaharat, IMC >35 kg/m<sup>2</sup> sau la examen histologic multe celule hepatice cu semne de balonizare la începutul studiului, în dinamică au prezentat rata de rezoluție a SHNA mai mică. La pacienți cu scăderea ponderală mai semnificativă (≥10%) rata de rezoluție a SHNA a fost mai mare și nu a depins de factori de risc „nefavorabili” [13], sugerând că reducerea masei ponderale mai mult de 10% este necesară la pacienți din grupul cu risc crescut.

Modificarea stilului de viață include dieta hipocalorică și exerciții, scăderea ponderală indusă de medicamente (orlistat) sau de chirurgia bariatrică au un impact asemănător asupra rezoluției SHNA și regresiei fibrozei. Nu este atât de important tipul dietei hipocalorice (reducerea carbohidraților - <90 g de carbohidrați și minimum 30% de grăsimi din aportul energetic total sau reducerea grăsimilor - < 20% de grăsimi din aportul energetic total) cât aderența persoanei la acest tip de alimentație pentru ani de zile, cât posibil de mult, pentru menținerea sănătății și obținerea scăderii ponderale.

Rata de rezoluție a SHNA este mai mică la vârstnici, la pacienți ce suferă de diabet zaharat tip 2 și la cei care prezintă gradul de activitate necroinflamatorie mai mare în biopsia hepatică (NAS≥5). Rezoluția SHNA se află în relația strânsă cu normalizarea ALT (≤19 la femei sau ≤30 la bărbați) și procentul de scădere ponderală. În acest context, este extrem de util de a folosi un calculator a rezoluției SHNA (NASHRES <http://www.aeeh.es/calculadoranashres/>) pentru urmărirea evoluției pacienților care sunt focuși pentru scăderea ponderală. Scorul mai mic de 46,15 arată o valoare negativă predictivă de 92%, precum rezultatul mai mare de 69,72 - arată valoarea pozitivă predictivă în 91%. Acest calculator permite determinarea impactului modificării stilului de viață și poate fi de folos pentru selecția pacienților ce necesită alte tipuri de intervenții terapeutice [14].

#### Dieta, sedentarism, activitatea fizică și exerciții

Exercițiile fizice au efect minim asupra cantității grăsimilor din ficat, în timp ce scăderea ponderală are o influență mult mai semnificativă. În acest context, este important de încurajat pacienții pentru scăderea ponderală prin intervenții nutriționale care are un rol mai considerabil asupra diminuării volumului de grăsime din ficat. Asocierea exercițiilor cu dieta augmentează acțiunea ambilor metode. Aplicarea fitnesului cardiorespirator cu intervenții nutriționale aduc beneficii mult mai ample asupra BFGNA. Nivelul înalt al activității fizice (200-300 min/spt) este crucial pentru menținerea scăderii ponderale. Activitatea fizică asigură o altă opțiune terapeutică pentru cei care au dificultăți în scăderea ponderală.

#### Aspecte comportamentale a modificării stilului de viață

De nenumărate ori a fost demonstrat că scăderea ponderală obținută prin dietă este cea mai importantă în primele 6 luni de urmărire, după ce urmează restabilirea parțială a masei ponderale. De menționat este faptul că beneficiile realizate în urma scăderii ponderale asupra grăsimii din ficat și rezistenței la insulină sunt menținute și după creșterea în pondere. Totuși rezoluția SHNA este posibilă numai în cazul prevenirii

restabilirii masei ponderale. În acest context, folosirea echipei multidisciplinare, care ar putea conduce pacientul folosind consilierea medicului, nutriționistului, psihologului și supervisorului activității fizice, este extrem de utilă. Medicii de familie, gastroenterologii și hepatologii trebuie să ofere informații pacientului privind: 1) complicațiile BFGNA; 2) cancer hepatic; 3) riscul crescut pentru diabet și patologia cardiovasculară; 4) menționarea faptului că modificarea stilului de viață poate reduce aceste riscuri. Modelul de 5 „A” (ask – întreabă, advise – recomandă, assess – evaluează, assist – asistă și arrange – organizează) este bine venit pentru asigurarea consilierii pacienților cu BFGNA în legătură cu modificarea comportamentului, evaluarea efectelor intervențiilor aplicate și aranjarea întâlnirilor de supraveghere.

Modificarea stilului de viață, care include intervenții nutriționale și activitatea fizică, este necesar să fie metoda de prima linie în tratamentul BFGNA și SHNA. Scăderea ponderală este tratamentul cel mai efektiv a BFGNA și SHNA. În general oricare tip de dietă (cu conținut mic de carbohidrați sau de grăsimi, Mediteraneană) care duce la reducerea aportului caloric și este acceptată de pacient trebuie să fie încurajată. Pentru cei care consideră că restricția de calorii este dificil de obținut, modificarea compoziției nutriționale fără reducerea calorică poate fi o posibilă alternativă, dar beneficiile privind sănătatea hepatică nu sunt atât de importante cum sunt în cazul scăderii ponderale.

Exercițiile produc modificări modeste în cantitatea de grăsime hepatică în comparație cu scăderea ponderală, dar având un efect pozitiv asupra sistemului cardiovascular și sunt considerate ca o metodă adjuvantă a intervențiilor nutriționale precum pentru BFGNA, așa și pentru SHNA.

### Bibliografia

1. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology. 2016, 64, p. 73–84.
2. Zelber-Sagi S., Lotan R., Shlomain A., Webb M., Harrari G., Buch A. et al. *Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up*. J Hepatol. 2012, 56, p. 1145–1151.
3. Koopman K.E., Caan M.W., Nederveen A.J., Pels A., Ackermans M.T., Fliers E. et al. *Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial*. Hepatology. 2014, 60, p. 545–553.
4. Diabetes Obesity. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol. 2016, 64, p. 1388–1402.
5. Vilar-Gomez E., Yasells-Garcia A., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B. et al. *Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention*. Hepatology. 2016, 63, p. 1875–1887.
6. Storlien L.H., Kraegen E.W., Chisholm D.J., Ford G.L., Bruce D.G., Pascoe W.S. *Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats*. Science. 1987, 237, p. 885–888.
7. ChZelber-Sagi S., Ben-Assuli O., Rabinowich L., Goldstein A., Magid A., Shalev V. et al. *The association between the serum levels of uric acid and alanineaminotransferase in a population-based cohort*. Liver Int. 2015, 59, p. 109–116.
8. Eliades M., Spyrou E. *Vitamin d: A new player in non-alcoholic fatty liver disease?* World J. Gastroenterol. 2015, 21, p. 1718–1727.
9. Kitson M.T., Pham A., Gordon A., Kemp W., Roberts S.K. *High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH*. Gut. 2016, 65, p. 717–718.
10. Ryu S., Chang Y., Jung H.S., Yun K.E., Kwon M.J., Choi Y. et al. *Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol. 2015, 63, p. 1229–1237.
11. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology. 2016, 64, p. 73–84.
12. Hallsworth K., Avery L., Trenell M.I. *Targeting lifestyle behavior change in adults with NAFLD during a 20-min consultation: summary of the dietary and exercise literature*. CurrGastroenterol Rep. 2016, 18, p. 11.
13. Vilar-Gomez E., Yasells-Garcia A., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B. et al. *Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention*. Hepatology. 2016, 63, p. 1875–1887.
14. Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P. et al. *Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study*. Lancet. 2016, 387, p. 679–90.

## TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ÎN BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC: CINE ARE NEVOIE DE TRATAMENT, CUM TRATĂM ȘI CINE TRATEAZĂ?

Angela PELTEC – dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de gastroenterologie,  
Departamentul Medicina Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

E-mail: [apeltec@yahoo.com](mailto:apeltec@yahoo.com); [angela.peltec@usmf.md](mailto:angela.peltec@usmf.md)

**Rezumat.** Boala ficatului gras non-alcoolic este cea mai întâlnită patologie hepatică în lume care nu are o medicație aprobată. Eficacitatea vitaminei E și pioglitazonei fost stabilită pentru steatohepatita non-alcoolică (SHNA), forma progresivă a BFGNA. Inhibitorii GLP-1RA și SGLT2, care sunt curent aprobate pentru tratamentul diabetului zaharat, au arătat eficiența și pentru SHNA cu efecte benefice cardiovasculare și renale. Terapia inovativă a BFGNA include patru direcții patogenetice. Prima direcție țintește acumularea grăsimilor în ficat și include modularea receptorilor activatorii proliferării peroxisomilor (pema fibrat, elafibranor), medicația ce țintește axa receptorilor farnesoizi X (acid obeticolic - AOC), inhibitorii lipogenezei *de novo* (aramcol, inhibitorii ACC) și analogul factorului de creștere fibroblast. A doua țintă a tratamentului este stresul oxidativ, inflamația și apoptoza și include inhibitorii kinazei 1 ce semnalizează apoptoza (ASK1) și emricasan (inhibitor ireversibil a caspasei). Ținta numărul trei reprezintă microbiota intestinală și endotoxiemia metabolică, incluzând antagoniștii IMMe124, TLR4 și solitromicina (macrolid). Direcția finală este fibroza hepatică, care strâns se asociază cu mortalitatea în SHNA, agenții antifibrotici fiind – antagonist a receptorului 2/5 chemokin motif cistei-cistei (cenicrivirox - CVC) și antagonist galectin 3. La momentul actual AOC, elafibranor, inhibitor ASK1 și CVC sunt evaluați în studii de faza a treia pentru tratamentul SHNA.

**Cuvinte-cheie:** boala ficatului gras non-alcoolic, tratament.

### Summary. Nonalcoholic fatty liver disease: who need treatment, how treat and who treat?

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver disease worldwide, and there is no approved pharmacotherapy. The efficacy of vitamin E and pioglitazone has been established in nonalcoholic steatohepatitis (NASH), a progressive form of NAFLD. GLP-1RA and SGLT2 inhibitors, which are currently approved for use in diabetes, have shown early efficacy in NASH, and also have beneficial cardiovascular or renal effects. Innovative NASH therapies include four main pathways. The first approach is targeting hepatic fat accumulation. Medications in this approach include modulation of peroxisome proliferator-activator receptors (e.g., pemafibrate, elafibranor), medications targeting farnesoid X receptor axis (obeticholic acid; OCA), inhibitors of *de novo* lipogenesis (aramchol, ACC inhibitor), and fibroblast growth factor-21 analogues. A second target is oxidative stress, inflammation, and apoptosis. This class of drug includes apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) inhibitor and emricasan (an irreversible caspase inhibitor). A third target is intestinal microbiomes and metabolic endotoxemia. Several agents are in ongoing trials, including IMMe124, TLR4 antagonist, and solithromycin (macrolide antibiotics). The final target is hepatic fibrosis, which is strongly associated with all-cause or liver-related mortality in NASH. Antifibrotic agents are a cysteine–cysteine motif chemokine receptor-2/5 antagonist (cenicriviroc; CVC) and galectin 3 antagonist. Among a variety of medications in development, four agents such as OCA, elafibranor, ASK1 inhibitor, and CVC are currently being evaluated in an international phase 3 trial for the treatment of NASH.

**Key-words:** nonalcoholic fatty liver disease, treatment.

### Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени: кто нуждается в лечении, как лечить и кто лечит?

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной патологией печени в мире, которая не имеет одобренных лекарств. Эффективность витамина E и пиоглитазона была установлена для неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующей формы НАЖБП. Ингибиторы GLP-1RA и SGLT2, которые в настоящее время одобрены для лечения диабета, также показали эффективность для НАСГ с благоприятными сердечно-сосудистыми и почечными эффектами. Инновационная терапия для НАЖБП включает четыре патогенетических пути. Первое направление нацелено на накопление жира в печени и включает модуляцию рецепторов, активирующих пролифератор пероксисом (пемафибрат, элафибранор), нацеливание на фarnезоид по оси X (AOC), ингибиторы липогенеза *de novo* (арамол, ингибиторы ACC) и аналог фактора роста фибробластов. Вторая цель лечения - окислительный стресс, воспаление и апоптоз и включает ингибиторы киназы 1, которая имитирует апоптоз (ASK1) и эмрикасан (необратимый ингибитор каспазы). Целью № 3 является кишечная микробиота и метаболическая эндотоксемия, включая IMMe124, TLR4 и антагонисты соллихромицина (макролицида). Последним направлением является фиброз печени, который тесно связан со смертностью с НАСГ, причем антифиброзные агенты являются антагонистом 2/5-го хемокинового рецептора цистеинового мотива (cenicrivirox - CVC) и антагонистом галектина 3. В настоящее время AOC, элафибранор, ингибитор ASK1 и CVC оцениваются в исследованиях третьей фазы для лечения SHNA.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, лечение.

## Introducere.

Boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) este cea mai des întâlnită patologie hepatică. Steatohepatita non-alcoolică (SHNA) este forma agresivă a BFGNA, care poate progresa în ciroza hepatică și carcinom hepatocelular și rapid devine cauza de bază a transplantului hepatic. Până în anul 2027 se estimează că numărul de pacienți cu această boală va atinge 18 milioane în țările dezvoltate. La momentul actual nu există tratament farmacologic aprobat. Acest articol prezintă toate țintele terapeutice și medicamente folosite și studiate pentru a fi folosite în managementul BFGNA/SHNA

## Cine are nevoie de tratament farmacologic?

În acord cu ghidul clinic european din 2016, tratamentul farmacologic este indicat pacienților cu SHNA în stadiul de fibroză mai mare sau egal cu 2 și cei cu fibroză în stadiile incipiente, dar cu risc înalt pentru progresia fibrozei (vârstnici, diabet zaharat, sindromul metabolic, nivelul crescut al ALAT și activitate necroinflamatorie înaltă) [1]. Ghidul american susține că terapia farmacologică se limitează la pacienți cu SHNA și fibroza [2]. Prin urmare, pacienții cu BFGNA tipul non-agresiv (steatoza sau steatohepatita stadiul de fibroza 0) nu necesită tratament specific pentru ficat, cu toate că prevenirea bolilor cardiovasculare și renale reprezintă pentru acest grup de pacienți o strategie esențială.

## Cum tratăm?

### Antioxidanți

Vitamina E prin diferite mecanisme diminuează nivelul formelor de oxigen reactiv din organism și previne alterarea oxidativă a celulelor, ce pot influența senescența și apoptoza celulară. Aceste proprietăți pot încetini progresia alterării hepatice și chiar pot facilita reversibilitatea fibrozei hepatice la pacienți cu BFGNA cu risc de dezvoltare SHNA, prin faptul că stresul oxidativ este un factor-cheie în patogeniza SHNA. Capacitate de captare a radicalilor liberi a vitaminei E nu este limitată numai la formele de oxigen reactiv, ea este de asemenea activă și împotriva formelor reactive de azot. Vitamina E crește activitatea enzimelor antioxidante, așa ca superoxid desmitaza, catalaza și glutatation peroxidaza [3]. În plus, vitamina E are capacitatea de a frâna peroxidarea și de a inhiba exprimarea factorului de creștere transformator-beta care a fost asociată cu fibroza hepatică și apoptoza hepatocitelor prin activarea celulelor hepatice stelate.

Alte efecte terapeutice a vitaminei E includ întârzierea fibrozei cu prevenirea cirozei prin modularea răspunsului inflamator, influența asupra leziunilor celulare, semnalizării și proliferării celulare [4].

Vitamina E este, de asemenea, un factor puternic în reducerea ratei de apoptoză prin atenuarea potențialul membranal mitocondrial intracelular, creșterea nivelului de proteină anti-apoptotică BCL-2 și scăderea nivelurilor proteinelor pro-apoptotice BAX și p53.

Vitamina E ameliorează precum parametrii biochimici (sindromul de citoliză) cât și markerii histologici ai SHNA. În trialul dublu orb, placebo controlat, 45 de pacienți cu SHNA diagnosticată histologic, au fost împărțiți pentru a administra vitamina E 1000 UI și vitamina C 1000 mg vs placebo pe durata a 6 luni. La sfârșitul tratamentului pacienții din grupa vitamina E+C au prezentat modificări statistice semnificative privind fibroza, dar fără influența asupra necroinflamației. În trialul PRIVENS (Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis) se demonstrează o îmbunătățire a steatozei în ambele grupe, dar scăderea semnificativă a balonării hepatocitelor și fibrozei pericelului comparativ cu valoarea inițială, s-a remarcat numai în grupa Pio+C. Tratamentul cu vitamina E a arătat, de asemenea, o scădere a scorului de activitate pentru SHNA cu îmbunătățirea ALAT, steatozei hepatice, inflamației lobulare și balonizării hepatocelulară; cu toate acestea, nici o îmbunătățire semnificativă a fibrozei nu a fost observată. Terapia cu vitamina E poate fi utilizată împreună cu alte medicamente pentru a crește rata de răspuns printr-un efect terapeutic sinergic sau aditiv.

Datele curente susțin necesitatea de folosire a vitaminei E în tratamentul BFGNA la pacienți non diabetici, dar nu ca prima linie de tratament. Numai după aplicarea dietei și modificării stilului de viață, în caz de necompliance sau eșecul acestei terapii se recomandă folosirea vitaminei E. Pe lângă efectele benefice ale vitaminei E sunt multe studii, care arată că tratamentul de lungă durată ar putea să fie dăunător, poate crește riscul de deces și are un risc minor privind cancerul de prostată și ictus hemoragic.

În concluzie, proprietățile antioxidante, antiinflamatorii și anti-apoptotice a vitaminei E, acompaniate de profilul clinic favorabil a acestui medicament, fac că vitamina E să devină o alegere terapeutică pragmatică pentru pacienții non-diabetici cu SHNA evidențiată histologic, în caz dacă dieta și modificarea stilului de viață nu aduc beneficii așteptate.

*Vitamina C, D, A.* Vitamina C a fost utilizată împreună cu vitamina E ca o combinație a tratamentul antioxidant în mai multe studii pentru tratarea SHNA și BFGNA. Un studiu cross secțional a evidențiat o relație inversă între incidența BFGNA și consumul de vitamina C în alimente la adulții în vârstă, susținând ideea că suplimentele alimentare pot oferi un rol protector împotriva BFGNA [5].

*Vitamina D* a câștigat recent multă atenție, de-

oarece a fost observată o corelație între deficitul de vitamina D și BFGNA [6]. Deși deficitul de vitamina D este comun pentru BFGNA și SHNA, datele privind eficacitatea suplimentării cu vitamina D au fost neconcludente. *Nobili* și *Reif* a sugerat că vitamina D poate induce efecte antifibrotice prin suprimarea proliferării celulelor stelate [7]. *Sharifi* și colab. a observat că terapia cu vitamina D a redus markerii inflamației la pacienții cu BFGNA, cum ar fi proteina C reactivă și malondialdehida [8]. În ciuda acestui fapt, mai multe studii nu au reușit să găsească un răspuns benefic la suplimentarea cu vitamina D privind funcția sau histologia hepatică. În plus, terapia cu vitamina D este limitată din punct de vedere clinic datorită efectului său asupra homeostazei a calciului și potențialul de hipercalcemie, factor de risc pentru BFGNA. *Vitamina A* nu a fost studiată extensiv la pacienții cu BFGNA, dar la fel ca și cu Vitamina D, un număr semnificativ de pacienți cu BFGNA au fost observate cu deficit de vitamina A.

*Minerale.* Studii cros-secționale relevă că administrarea calciului, fosforului și sodiului este asociată cu creșterea ratei BFGNA, precum administrarea magneziului diminuează riscul dezvoltării acestei patologii. Diminuarea sindromului citolitic a fost observat în cazul suplimentării cu zinc și seleniu. Suplimentarea cu fier poate agrava steatohepatita cu creșterea enzimelor hepatice, steatozei și a inflamației în ficat.

*Alți antioxidanți. S - adenosil metionina.* Modificări a metabolismului metion/folate contribuie la dezvoltarea steatozei. Adnormalități în transsulfurarea și transmetilarea hepatică poate duce la dezvoltarea steatozei hepatice și are un potențial de hepatotoxicitate indusă de factorul necrozei tumorale. Studii patologice au arătat că până la apariția BFGNA aparente histologic, expresia enzimei metionil adenosiltransferazei (MAT1a), ce participă la sinteza S-adenosil metioninei (S - adenosyl methionine - SAM) este semnificativ diminuată. Cele din urmă provoacă diminuarea: 1) mobilizării depoului de trigliceride; 2) secreția trigliceridelor în lipoproteide de densitatea foarte mică; 3) sintezei fosfotidilcolinei prin fosfotidil etanolamin N-metiltransferaza. SAM reprezintă un co-substrat comun implicat în transmetilarea și transsulfurarea și calea metabolică ce implică aminopropilarea. Majoritatea volumului de SAM se produce și se consumă în ficat. Alterarea cronică a nivelului de SAM poate deveni un trigger care favorizează conversia steatozei simple în SHNA. Reducerea nivelului hepatic al SAM sensibilizează ficatul la eliberarea citochinelor proinflamatorii, ce poate fi prevenit prin suplimentarea activă cu SAM. SAM și betaina sunt suplimente care au efecte anti TNF alfa, citoprotector, antiapoptotice, antisteatogenice și pot influența diminuarea

rezistenței la insulină. SAM este bine tolerat și nu prezintă toxicitate, ce îl face atractiv în strategiile de tratament de lungă durată.

*N-acetil cistein (NAC)* este un precursor al glutatationului care crește nivelul glutatationului în hepatocit și limitează numărul speciilor de oxigen reactiv, care cauzează alterarea hepatocitelor. Suplimentarea cu antioxidanți poate proteja structurile celulare împotriva stresului oxidativ.

*Glutation*, L glutamil-l cistenil-glicin – tripeptid prezent în celule umane, care are efecte antioxidante. Studiu pilot a arătat că administrarea de 300 mg/zi a glutatationei timp de 4 luni poate diminua nivelul ALAT și steatoza hepatic la pacienții cu BFGNA fără fibroza severă și cu diabet zaharat controlat.

*Acid ursodezoxicolic* medicament cu efect anti-oxidant. În acord cu studiul mare multicentric, preparatul nu are efect asupra histologiei hepatice în SHNA, dar unele studii sugerează că dozele mari au efect favorabil. La moment preparatul nu este recomandat pentru tratamentul SHNA de ghiduri clinice internaționale.

*Agoniștii receptorilor activatori a proliferării peroxisomelor*

*Agonist PPAR $\gamma$ .* *Pioglitazon* – agonistul receptorului gama a activatorului proliferării peroxisomelor (peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist - PPAR $\gamma$ ) ce contribuie la oxidarea acizilor grași în ficat, crescând lipogeneza hepatică și sensibilitatea la insulină, semnificativ ameliorează steatoza, necroinflamația și întârzie progresia fibrozei în comparație cu placebo la pacienți diabetici cu SHNA. Majoritatea studiilor arată eficacitatea biochimică a pioglitazonului (ameliorează metabolismul glucozei și lipidelor) în BFGNA. Din medicamentele antidiabetice pioglitazonul este medicamentul aprobat de ultimele ghiduri clinice ca tratament a SHNA. Însă, pioglitazona are multe piedici pentru utilizarea clinică largă din cauza: riscului crescut pentru cancer prostatic și pancreatic, creșterea ponderală, retenție de lichide, riscul de fractură a oaselor la femei și creșterea riscului de evenimente cardiovasculare.

*Agonist PPAR $\alpha$ .* Nu există studii care furnizează informații privind eficacitatea PPAR $\alpha$  agoniștilor, așa ca *bezafibrate* sau *fenofibrate*, care pe larg se folosesc pentru tratamentul hiperglicemiei, dar nu au influența asupra SHNA/BFGNA. Bezafibrate sunt efective pentru pacienți cu cancerul glandei mamare și SHNA indusă de tamoxifen. *Pemafibrat (K-877)*, modulator selectiv a PPAR va fi discutat mai jos.

*Agonist dual PPAR  $\alpha/\gamma$ .* *Saroglitazar* este agonist dual PPAR  $\alpha/\gamma$  folosit în tratamentul dislipidemiei la pacienți diabetici. Acest preparat se găsește în faza II a studiilor clinice privind eficiența în BFGNA. Prime-

le concluzii arată o eficiență asupra diminuarea nivelului ALAT la 16 spt de tratament în comparației cu grupul placebo.

*Agonist dual PPAR  $\alpha/\delta$ . Elafibranor* agonist dual a receptorilor PPAR  $\alpha/\delta$  ameliorează steatoza, inflamația și fibroză. Studiile fazei a IIb au arătat ameliorarea SHNA fără agravarea fibrozei la administrarea 120 mg de elafibranor la pacienți NAS  $\geq 4$  (scorul activității BFGNA). Tratamentul nu a fost efectiv pentru cei cu NAS  $< 4$ . Un studiu multicentric de faza a treia este acum în desfășurare în 250 de centre din lume și acoperă 2000 de pacienți cu SHNA (NAS  $\geq 4$ ) cu fibroză 2/3 care sunt tratați cu Elafibranor 120 mg/zi în comparație cu placebo. Ținta studiului este ameliorarea histologică, influența asupra mortalității totale și induse de patologia hepatică.

*Agoniștii pan-PAAR* sunt remedii antifibrotice care activează toate trei tipuri de receptori PAAR – alfa, gama și delta (pan - PAAR agonist). Preparatul să găsește în faza IIb de studii și evaluează siguranța și eficiența dozelor de 800 și 1200 mg/zi pe perioada de 24 săptămâni și a implicat 225 de pacienți din 12 țări Europene (studiul NATIV - NCT03008070).

#### *Medicația cu efect antidiabetic*

Diabetul zaharat este strâns asociat cu SHNA. Cea mai importantă problemă este ce medicamente sunt bine venite pentru pacienți cu BFGNA/SHNA și diabet din toată gama medicamentelor antidiabetice. Ideal, tratamentul antidiabetic în contextul terapiei SHNA ar trebui să aibă efect de reducere a masei ponderale și riscului evenimentelor cardiovasculare, prevenirea cancerului hepatocelular, casturile mici și îmbunătățirea calității vieții.

*Metformina.* Actualmente metformina este poziționată în acord cu ghidurile ADA/EASD (asociațiilor europene și americane a studiului diabetului) ca terapie de primă linie a diabetului din cauza costurilor mici, efectelor benefice asupra reducerii masei ponderale, prevenirii evenimentelor cardiovasculare și profilului de siguranță. Metformina diminuează rezistența la insulină prin reducerea gliconeogenezei hepatice și oxidării acizilor grași, crește sensibilitate periferică și hepatică la insulină, diminuează absorbția intestinală a glucozei și concentrația lipidelor în ser. Efectul de baza a metforminei este îmbunătățirea sensibilității la insulină și altor marcheri a sindromului metabolic. Metformina nu are efecte semnificative asupra enzimelor și histologiei hepatice în SHNA/BFGNA, dar este asociată cu reducerea incidenței cancerului hepatocelular și extrahepatic.

*Alți agenți antidiabetici.* Medicamente antidiabetice noi devin candidați pentru tratamentul SHNA. Medicația incritin asociată se clasifică în inhibitorii DPP4 (dipeptidil peptidaza 4) și agoniștii receptorilor

peptidului - 1 glucagon like (glucagon-like peptide 1 receptor agonists – GLP-1RA). Privind inhibitorii DPP4 în tratamentul pacienților cu SHNA/BFGNA și diabet zaharat evidențele sunt contradictorii, dar numărul pacienților incluși în aceste studii este relativ mic.

Eficacitatea *liraglutidei* a fost analizată în studiul LEAN din Europa [9] și LEANJ din Japonia [10], dar majoritatea pacienților ezitau necesitatea terapiei injectabile zilnice. *Dulaglutid* în acest context avea avantajele administrării injectabile săptămânale și disponibilitatea dispozitivelor de unică folosință și cu profilul de siguranță asemănător altor GLP-1RA.

*Semaglutid*, un agent GLP-1RA nou, studiile privind eficacitate lui să găsească în faza II. În trialul SUSTAIN - 6 s-a evidențiat că semaglutidul are beneficii potențiale pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare [11]. Semaglutidul este superior dulaglutidului privind controlul glicemiei și reducerii masei ponderale în diabet zaharat tip 2 (trialul SUSTAIN-7 – studiul de faza IIIb, ce compară eficacitatea și siguranța semaglutidului vs dulaglutidului în diferite doze, administrate o dată pe săptămână, timp de 40 săptămâni la 1201 pacienți cu diabet zaharat tip 2). Semaglutidul în forma orală este în dezvoltare și în viitorul apropiat va fi în utilizare clinică. Varietatea agenților GLP-1RA va fi cea mai promițătoare metodă de tratament SHNA din cadrul diabetului. Ghidul american din 2018 [2] consideră prematur de considerat GLP-1RA ca tratament specific pentru pacienți cu SHNA/BFGNA fără diabet, din cauza evidențelor insuficiente.

Analiza trialurilor clinice privind inhibitorii *SGLT2* (sodim/glucoza cotransporter 2) (*canaliflozin* și *luseogliflozin*) în tratamentul DZT2 a arătat diminuarea activității transaminazelor la pacienții tratați cu inhibitorii SGLT2 în comparație cu grupul placebo. La majoritatea pacienților cu diabet creșterea nivelului ALAT (mai mult de 31UI/L) este asociată cu BFGNA și la acest grup de pacienți este așteptată reducerea trasaminazelor sub influența inhibitorilor SGLT2. Nu au fost confirmat efectul inhibitorilor SGLT2 asupra histologiei hepatice. *Takeda și al.* raportă rezolvarea steatozei, inflamației și balonizării hepatocitelor după tratamentul cu ipragliflozin. Două trialuri din Japonia au comparat eficacitatea inhibitorilor SGLT2 cu pioglitazon și metformina. Steatoza hepatică semnificativ s-a redus în grupul pacienților tratați cu luseogliflozin în comparației cu metformin. Masa ponderală și grăsimea viscerală semnificativ s-a redus în grupul celor tratați cu ipragliflozin în comparație cu pioglitazon în studiul raportat de *Ito și al.* [12]. Tratamentul cu empagliflozin privind conținutul de grăsimi în hepatocite, metabolismul energetic



a ficatului sunt investigate în studii multicentrice intervenționale la pacienți cu diabet zaharat tip 2 nou diagnosticat. Studiile privind efectele inhibitorilor SGLT2 în comparație cu alte medicamente antidiabetice sunt în desfășurare în Europa și Asia.

În concluzie, până acum nu s-a demonstrat că un agent antidiabetic exercită un efect benefic asupra fibrozei hepatice. Cu toate acestea, tratamentul farmacologic ar putea fi luat în considerare la pacienții cu steatohepatită nealcoolică care nu răspund la intervenția prin modificarea stilului de viață. În cele din urmă, sunt necesare studii pe termen lung pentru a arăta efectul tratamentului antidiabetic asupra BFGNA.

#### Agenti hipolipimianți

*Ezetimibe* - inhibitor potent a absorbției de colesterol poate diminua nivelul enzimelor hepatice și steatozei, dar eficiența histologică rămâne incertă. *Omega-3 acizi grași* sunt frecvent administrați la pacienți cu hipertrigliceridemia. Studiul EPE –A [13] și WELCOME [14] nu au găsit beneficii pentru pacienți cu SHNA/BFGNA și administrarea acestui remediu este limitată numai pentru pacienți care prezintă hipertrigliceridemia. Luând în considerație că pacienții cu BFGNA prezintă riscuri cardiovasculare, statinele sunt indicate pentru tratamentul dislipidemiei asociate cu SHNA/BFGNA. Administrarea statinelor este asociată cu inhibarea inflamației hepatice, ameliorarea fibrozei hepatice și reducerea riscului de carcinogeneză.

*Pemafibrate* (K-877) - modulator selectiv a PPAR alfa se găsește în faza II a studiilor clinice – scade activitatea transaminazelor și ameliorează profilul lipidic fără apariția efectelor adverse. În Japonia este aprobat în 2017 și urmează să fie inițiate trialuri care vor studia eficiența pentru pacienții cu BFGNA/SHNA.

*Aramcol* – acidul colic-arahidic conjugat, are efect inhibitor asupra stearoil CoA desaturaza (SCD stearyl-CoA desaturase). Reduce important steatoza în doza de 300 mg/zi. Dozele mari (400 și 600 mg) au fost testate la pacienți cu SHNA diagnosticată prin biopsie, fără ciroză timp de 52 săptămâni în trial de faza a IIb, care a evaluat eficiența, analizând cantitatea de triglyceride intrahepatice cu spectrosopia prin rezonanța magnetică (NCT02279524).

*Acetil-CoA carboxilaza (ACC)* este enzima-cheie ce reglează conversia malonil-CoA spre acetil-CoA. Malonil-CoA reprezintă regulatorul cheie al metabolismului acizilor grași, ce controlează balanța între lipogeneza *de novo* și oxidarea acizilor grași. Tratamentul cu 20 mg de ACC administrat oral timp de 12 săptămâni la pacienți cu SHNA arată ameliorarea statistic semnificativă a conținutului de grăsime în ficat și markerilor non-invazivi ai fibrozei. Pacienții

care au prezentat reducerea de grăsime în ficat aveau ameliorarea biochimiei hepatice și markerilor serici ai fibrozei și apoptozei.

#### Inhibitorii sistemului renin-angiotenzin-aldosteron

Nu există preferințe privind medicația pentru controlul hipertensiunii, dar totuși sunt studii care sugerează că blocatorii receptorilor angiotenzinogenului pot avea efect antifibrotic la pacienții cu SHNA. Din păcate trialul care studia efectul lozartanului asupra pacienților cu SHNA a eșuat din cauza dificultăților la includere a pacienților, provocate de folosirea pe scară largă a acestui medicament la pacienți cu SHNA.

#### Liganți al receptorilor X farnesoide

*Acidul obeticolic (AOC)* - ligant al receptorilor X farnesoide (FXR) – reprezintă varianta sintetică a acidului biliar chenodeoxicolic natural. În modele animale activatorii FXR demonstrează reducerea glucozei hepatice, lipogenezei și steatozei. În trialul FLINT, tratamentul cu AOC a diminuat necroinflamația fără a agrava fibroza la 46% din pacienți cu SHNA. Rezoluția SHNA a fost obținută la 225 din pacienții tratați [15]. Important de menționat că AOC are efecte adverse - crește nivelul lipoproteinelor de densitate mică, provoacă pruritului tegumentelor și prețul medicamentului este destul de mare.

*INT-767* – este un analog a acizilor biliari care acționează ca agonist dual al FXR/receptor 5 cuplat cu proteina G Takeda (TGR5). TGR5 afectează metabolismul energetic, homeostaza glucozei, compoziția / secreția bilei și inflamația.

*Agonist FXR nonacid biliar* – agonist sintetic non acid biliar al FXR a fost dezvoltat pentru a rezolva dezavantajele AOC. Această moleculă are potențial de a furniza efecte metabolice fără creșterea efectelor adverse privind prurit și elevarea LDL. Studiile clinice sunt la moment în desfășurare. Alți doi agoniști a FXR LMB763 (NCT02913105) și LJN452 (NCT02855164) se găsesc în faza II a studiilor clinice.

*MGL-3196* – receptorul  $\beta$  hormonului tiroid este receptorul predominant hepatic a tiroxinei, care crește metabolismul colesterolului și mediază secreția lui prin bilă. Molecula este un agonist extrem de selectiv și a fost dezvoltată pentru a aborda dislipidemia, dar s-a observat că reduce steatoza hepatică. La moment studiile de faza II se desfășoară la pacienți cu SHNA diagnosticată prin biopsie și ținta tratamentului este diminuarea steatozei cu cel puțin 10% de la nivelul inițial ce va fi evaluată prin MRI PDFF - magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction (NCT02912260).

#### Agenti antiinflamatorii și antiapoptotici

*Pentoxifilina* este un derivat a metilxantinei, ce

inhibă TNF alfa (citochina proinflamatorie ce activează specii de oxigen reactiv prin peroxidarea lipidelor, promovând necroinflamația, fibrogenza, rezistența hepatică la insulină și apoptoza), având efect antiinflamator, participă la diminuarea stresului oxidativ. În studiu randomizat, placebo controlat, 49 de pacienți cu SHNA diagnosticată prin biopsie, au fost randomizați la tratament cu pentoxifilina vs placebo timp de un an. Toți pacienții din grupul cu tratament au prezentat ameliorarea SHNA sau absența progresiei proceselor necroinflamatorii. În comparație cu grupul placebo, grupul celor tratați cu Pentoxifilina au prezentat ameliorarea semnificativă a nivelului ALAT, steatozei, inflamației și fibrozei, dar fără modificarea gradului de balonizare. Diminuarea activității SHNA cu  $\geq 2$  s-a observat la 50% din pacienții din grupul pentoxifilina versus 15,4% - grupul placebo. În plus, 25% de pacienți cu SHNA din grupa pentoxifilin la sfârșitul tratamentului au prezentat rezoluția SHNA [16]. O meta analiză arată ameliorarea modificărilor histologice așa ca inflamația lobulară, dar fără afectarea profilului lipidic [17].

*Selosertib*. Kinaza-1 semnal regulator a apoptozei (Apoptosis signal-regulating kinase 1 - ASK1) este activată de către TNF $\alpha$  extracelular, stresul intracelular oxidativ sau stresul reticolului endoplasmatic, inițiind calea patologică p38/JNK ce rezultă în apoptoză și fibroză. Inhibiția ASK1 a fost propusă ca ținta în tratamentul SHNA. Selosertib este inhibitorul ASK1 care împreună cu anticorpii monoclonali *simtuzumab* au fost studiate ca tratament SHNA cu fibroza moderată-severă (stadiu2/3). Tratamentul cu selosertib timp de 24 săptămâni a demonstrat regresia fibrozei, care a fost paralel asociată cu reducerea necroinflamației. Pacienții tratați cu selosertib au prezentat ameliorarea severității bolii hepatice, incluzând stadiul de fibroză, încetinirea progresiei cirozei, ameliorarea elasticității hepatice (examinată prin elastografia prin rezonanța magnetică) și diminuarea cantității grăsimilor în ficat (măsurată prin MRI -PDFF - Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction). Nu au fost observate diferențe în eficiența terapiei combinate - selosertib și *simtuzumab* vs monoterapia - selosertib. La momentul actual studiile fazei a treia a selosertibului pentru pacienți cu SHNA (STELLAR3; NCT03053050) și cu ciroza hepatică (STELLAR3; NCT03053050) sunt în desfășurare.

*Tipelukast*. MN-001 (tipelukast) este o moleculă nouă, biovalabilă la administrare orală, care are activitate antifibrotică, antiinflamatorie și exercită efectele sale prin diferite mecanisme, incluzând antagonism pentru receptorii leucotriene (LT), inhibiția fosfodiesterazei (în special 3 și 4) și inhibiția 5-lipoxigenazei (5-LO). Actualmente sunt în desfășurare

studii privind eficacitatea, tolerabilitatea și inofensivitatea al Tipelukast asupra nivelului trigliceridelor la pacienți cu SHNA/BFGNA cu hipertrigliceridemie (NCT02681055).

*Emricasan* - este un inhibitor ireversibil a caspazelor, care ameliorează scorul NAS și fibroza, dar la pacienții cu SHNA și fibroză influențează modificarea gradientului presional venos, diminuând hipertensiunea portală (ENCORE -PH, NCT02960204).

*Inhibitorul proteinei-1 a adheziei vasculare (vascular adhesion protein-1 (VAP-1))* (BI 1467335). Proteina-1 a adheziei vasculare este o aminoxidază legată de membrană care promovează recrutarea leucocitelor spre ficat. Forma solubilă a proteinei-1 a adheziei vasculare (sVAP-1), fiind cea mai activă din monoaminoxidazele circulante, are efecte insulin-like și poate iniția stres oxidativ. VAP-1 este direct implicat în activarea celulelor stelate și este un stimulent puternic profibrotic. Inhibiția VAP-1 poate diminua recrutarea leucocitelor, reduce inflamația și fibroza. BI 1467335 este inhibitorul al VAP-1 care exercită activitatea prin blocarea adheziei și infiltrării tisulare a leucocitelor în timpul procesului inflamator. Trialul multicentric a fazei IIa evaluează eficiența BI 1467335 la pacienții cu SHNA (NCT03166735).

#### *Agenti cu acțiune asupra microbiotei intestinale*

*IMM-24e* - reprezintă extractul de IgG din colostrul bovinilor de la vaci imunizate împotriva lipopolizaharidelor (LPS). IMM-24e poate reduce expunerea ficatului la produsele derivate de bacterii intestinale și LPS. În studiul fazei I/II la 10 pacienți cu SHNA diagnostică prin biopsie hepatică s-au ameliorat enzimele hepatice și controlul glicemiei, a crescut nivelul peptidului glucagon-like, adiponectinelor și celulelor T regulatorii.

*Solitromicin* este macrolid potent de ultima generație. În studiul de faza II s-a evidențiat diminuarea scorului NAS (reducerea medie de 1,3) și nivelului ALAT (reducerea medie 17,8U/L) după 90 de zile de tratament cu solitromicin (NCT02510599).

*Antagonist TLR4 (toll-like receptor 4)*. JKB-121 este molecula mica cu acțiune prelungită, efektivă ca antagonist a receptorilor TLR4. Acest antagonist opeoid non-selectiv previne alterarea inflamatorie LPS indusă a ficatului la șobolani cu BFGNA indusă de dieta metionin/colin deficitară. *In vitro* JKB -121 neutralizează sau reduce eliberarea citochinelor inflamatorii induși de LPS, dezactivează celulele hepatice stelate, inhibă proliferarea celulelor stelate și expresia collagenului. Inhibiția căii patologică cu TLR4 poate fi terapia efektivă pentru prevenirea alterării inflamatorii hepatice și fibrozei hepatice la pacienții cu SHNA. Preparatul se găsește în faza II de studii clinice (NCT02442687).

### Agenti antifibrotici

Fibroza reprezintă cea mai importantă determinantă a mortalității la pacienți cu SHNA, ce determină necesitatea terapiei antifibrotice efective pentru pacienți cu stadiul de fibroza avansată. Mai mulți agenți cu acțiunea antifibrotică a fost elaborate pentru tratamentul SHNA avansate.

*Cenicriviroc* (CVC) este antagonistul receptorului 2/5 C-C motif chemokin (CCR2 și CCR5) asociat cu efecte anti-inflamatorii, anti-fibrotice și care crește sensibilitatea la insulină. Macrofagi recrutați prin CCR2 în țesut adipos joacă un rol în dezvoltarea rezistenței la insulină și diabetului zaharat tip 2. Administrarea antagoniștilor CCR2 îmbunătățește modest parametrii glicemiei în comparație cu placebo [18]. CCR5 antagonist ameliorează migrarea și proliferarea celulelor stelate hepatice, producătoare de collagen. Trialul de faza IIb (CENTAUT study) a evidențiat diminuarea fibrozei fără agravarea SHNA după un an de CVC terapie la 20% de pacienți în comparație 0% - placebo [19]. Creșterea asimptomatică a nivelului amilazei a fost înregistrată mai frecvent la pacienții din grupul CVC decât din grupul placebo. La momentul actual studiile fazei a treia a tratamentului SHNA cu fibroză în stadiu 2/3 se află în curs de desfășurare (AURORA study; NCT03028740).

*Simtuzumab* (SIM) este anticorp monoclonal împotriva enzimei lysyl-oxidase-like (LOXL-2), responsabile de reticularea collagenului și overexpresia în timpul procesului de fibroză. Din păcate acest agent nu a adus beneficii adiționale în tratament combinat cu inhibitorii ASK1, cum a fost menționat mai sus. În final, SIM a fost retras din studii ulterioare pentru SHNA.

Antagonistul *Galectin-3*. Expresia proteinei galectin-3 este esențială pentru dezvoltarea fibrozei și este crescută în SHNA cu cea mai mare expresie în macrofagi ce înconjoară hepatocite încărcate cu grăsimi. În modele animale, inhibitorii galectinei-3 îmbunătățesc marcant histologia hepatică cu reducerea semnificativă a activității SHNA și depozității de collagen.

*ND-LO2-s0201 Hsp47 (heart shock protein47)* este însoțitor molecular collagen specific care este esențial pentru maturarea și secreția collagenului. ND-LO2-s0201 reprezintă nanoparticolă cuplată cu vitamina A ce conține și ARN împotriva HSP47. Studiile se găsesc la nivelul fazei I pentru pacienții cu fibroză severă (stadiu 2/3) (NCT02227459).

Medicația cu efect de promovare a scăderii ponderale.

*Orlistat și Sibutramina* a fost studiată ca opțiune terapeutică pentru BFGNA, dar fără rezultate convingătoare. Orlistatul este inhibitor al lipazelor pancrea-

tice, exercitând efectul prin reducerea absorbției acizilor grași liberi. Sibutramina este un inhibitor central a recaptării serotonin-norepinefrinei, care mărește senzația de sațietate. În trial randomizat prospectiv au fost studiate 50 de pacienți supraponderali cu SHNA evidențiată prin biopsia hepatică. Toți pacienții au fost împărțiți în două grupe: o grupă a administrat regim alimentar cu 1400 kcal/zi și vitamina E 800 UI, dar a doua grupă, același tratament numai în combinației cu Orlistat timp de 9 luni [20]. La ambele grupe s-a evidențiat reducerea steatozei, necroinflamatiei și balonizării, ce a fost complimentat cu scăderea ponderală și normalizarea nivelului transaminazelor. Orlistatul nu a sporit scăderea ponderală și nu a îmbunătățit enzimele hepatice, nu a influențat rezistența la insulină și histologia hepatică. Subiecții care au obținut scăderea ponderală mai mult de 5% din ponderea inițială au prezentat ameliorarea privind rezistența la insulină și steatoza, dar cei cu scăderea ponderală mai mare de 9% - ameliorarea histologiei hepatice.

### 9.2.2.10. Flebotomia

Rolul fierului în BFGNA este contradictoriu. Studii recente arată că pacienții care sunt suspecți pentru BFGNA arată nivelul înalt a fierului și hemoglobinei. Multiple studii susțin eficiența flebotomiei pentru BFGNA. Normalizarea transaminazelor hepatice și ameliorarea rezistenței la insulină cu diminuarea fibrozei, steatozei și gradului de necroinflamație a fost evidențiat la pacienții cu BFGNA după flebotomie în comparație cu grupa de control. Diminuarea nivelului fierului în urma flebotomiei reduce necroinflamația hepatică, scade stresul oxidativ și reduce apoptoza.

### Tratament chirurgical

*Chirurgia bariatrică.* Scăderea ponderală prin aplicarea chirurgiei bariatrice a fost propusă ca o opțiune terapeutică pentru BFGNA din cauza efectelor pozitive asupra histologiei hepatice. În același timp, scăderea ponderală rapidă, ce poate parveni în rezultatul chirurgiei bariatrice, poate duce la progresia BFGNA, până la instalarea insuficienței hepatice la unii din pacienți. Un studiu francez evaluând 381 de pacienți cu obezitate severă, supuși chirurgiei bariatrice, a urmărit marcherii metabolici și modificările histologice înaintea chirurgiei, la un an și 5 ani după chirurgie. Acest studiu a arătat ameliorarea steatozei, balonizării inflamației cu reducerea semnificativă a proporției steatohepatitei la 5 ani postoperator în comparație cu datele preoperatorii (27,4% vs 14,2%, respectiv).

### **Momente importante în tratamentul SHNA/BFGNA**

Standardul de aur al eficienței tratamentului

SHNA să consideră biopsia hepatică. Totuși, repetarea biopsiei hepatice este dificilă din cauza riscurilor, variabilității observaționale a interpretărilor patologice și costurilor ridicate a procedurii. Pentru monitorizarea bolii și evaluarea eficienței tratamentului sunt necesare parametri simple și cost-efective.

**ALAT.** Reducerea nivelului ALAT mai mult de 30% de la nivel inițial sau nivelul mai mic de 40UI/L, reflectă ameliorarea histologică. Modificarea ALAT este cel mai bun predictor al reducerii scorului NAS sau regresiei fibrozei.

**Masa ponderală.** Scăderea ponderală se asociază cu ameliorarea biopsiei hepatice la pacienții cu BFGNA/SHNA. Scăderea ponderală, absența diabetului, normalizarea ALAT și nivelului de baza a scorului NAS mai mic de 5 au fost factorii independenți predictorii al rezoluției SHNA fără progresia fibrozei după un an de intervenții asupra modului de viață.

**Hemoglobina glicată (HbA1c).** Diminuarea HbA1c este strâns asociat cu ameliorarea fibrozei la pacienții cu BFGNA (diagnosticată prin examen histologic) și diabet. Acești trei parametri, ce includ ALAT, masa ponderală, HbA1c sunt repere importante în tratamentul SHNA.

**Index FIB4.** Indexul Fibrosis 4 și scorul de fibroză pentru BFGNA (NFS - NALD fibrosis score) sunt considerați cei mai buni predictorii ai severității fibrozei în BFGNA. Indexul FIB4 este calculat folosind nivelul ASAT, ALAT, trombocitelor și vârsta. Tratamentul cu acid obeticolic a provocat diminuarea statistic semnificativă a indexului FIB4 în comparație cu grupul placebo. Declinul cu 10% a FIB4 după 24 de săptămâni de tratament prezic ameliorarea fibrozei cu cel puțin un stadiu, (evaluat prin biopsie la 72 de săptămâni). Indexul FIB4 poate fi folosit ca o metodă non-invazivă alternativă pentru monitorizarea răspunsului la tratament.

**Imagistica.** Transient elastografia (vibration-controlled transient elastography (VCTE)) – Fibroscan și elastografia prin rezonanța magnetică (MRE) a fost intens investigată pentru determinarea fibrozei severe în BFGNA. Este cunoscut că aceste metode sunt utile pentru evaluarea eficienței tratamentului. Multe studii folosesc pentru evaluarea eficienței tratamentului MRI-PDFF (proton density fat fraction, measured by magnetic resonance imaging)/MRE care devine alternativa biopsiei hepatice.

### Cine tratează ?

Endocrinologii care tratează pacienții cu diabet ar trebui să țină cont de starea ficatului. Mai multe studii arată că stadiul avansat a fibrozei este prezent la mai mult de 12-18% de pacienți diabetici. Acest fapt explică necesitatea colaborării strânse între echipele

hepatologice și diabetologice. În același timp, cauza principală a mortalității pacienților cu BFGNA este patologia cardiovasculară, care este urmată de cancer extrahepatic și patologia hepatică. Tratamentul BFGNA/SHNA necesită implicarea echipei multidisciplinare care ar trebui să includă hepatolog, cardiolog, endocrinolog, dietetician și pacient.

În concluzie, tratamentul farmacologic în tandem cu intervenții nutriționale sunt indicate pentru prevenirea morbidității/mortalității pacienților cu SHNA și fibroză. Terapia de prima linie la cei fără diabet zaharat constă în administrarea vitaminei E, dar totuși importanța acestui agent în prevenirea fibrozei și hepatocarcinogenezei rămâne neclară. Pacienții cu SHNA și diabet ar fi necesar să fie tratați cu medicația nouă antidiabetică, așa ca inhibitorii GLP-1RA și SGLT2. Pemaibrații sunt bine venite pentru pacienți cu SHNA și dislipidemia. Multe medicamente la momentul actual să găsim în diferite faze a studiilor clinice în urma cărora vor fi apreciate cost eficiență și beneficiile lor.

### Bibliografia

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. J Hepatol. 2016, 64, p. 1388–402.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. *The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology. 2018, 67(1), p. 328-357.
3. Nor Azman N.H.E., Goon J.A., Abdul Ghani S.M., Hamid Z., Wan Ngah W.Z. *Comparing palm oil, tocotrienol-rich fraction and alpha-tocopherol supplementation on the antioxidant levels of older adults*. Antioxidants. 2018, 7, p. 7.
4. Oseini A.M., Sanyal A.J. *Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (nash)*. Liver Int. 2017, 37, p. 97–103.
5. Wei J., Lei G.H., Fu L., Zeng C., Yang T., Peng S.F. *Association between dietary vitamin c intake and non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study among middle-aged and older adults*. PLoS ONE. 2016, 11, p. 0147985.
6. Dabbaghmanesh M.H., Danafar F., Eshraghian A., Omrani G.R. *Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A randomized double blind placebo controlled trial*. Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev. 2018, 12, p. 513–517.
7. Nobili V., Reif S. *Vitamin D and liver fibrosis: Let's start soon before it's too late*. Gut. 2015, 64, p. 698–699.
8. Sharifi N., Amani R., Hajjani E., Cheraghian B. *Does vitamin d improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic*

- fatty liver disease? A randomized clinical trial.* *Endocrine.* 2014, 47, p. 70–80.
9. Armstrong M.J., Gaunt P., Newsome P.N. *Identifying patients with nonalcoholic steatohepatitis that are nonresponders to therapy.* *Hepatology.* 2016, 64, p. 2265–2266.
10. Dulai P.S., Singh S., Patel J. et al. *Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis.* *Hepatology.* 2017, 65, p. 1557–65.
11. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A. et al. *SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes.* *N Engl J Med.* 2016, 375, p. 1834–44.
12. Ito D., Shimizu S., Inoue K. et al. *Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open label, active-controlled trial.* *Diabetes Care.* 2017, 40, p. 1364–72.
13. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A. et al. *EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial.* *Gastroenterology.* 2014, 147, p. 377–84.
14. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G. et al. *WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome\*study.* *Hepatology.* 2014, 60, p. 1211–21.
15. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. *NASH Clinical Research Network. Farnesoid 9 nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial.* *Lancet.* 2015, 385(9972), p. 956–65.
16. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P. et al. *Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial.* *Hepatology.* 2011, 54, p. 1610–9.
17. Du J., Ma Y.Y., Yu C.H. et al. *Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis.* *World J Gastroenterol.* 2014, 20, p. 569–77.
18. Di Prospero N.A., Artis E., Andrade-Gordon P. et al. *CCR2 antagonism in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study.* *Diabetes ObesMetab.* 2014, 16, p. 1055–64.
19. Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S.A. et al. *A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis.* *Hepatology.* 2018, 67(5), p. 1754-1767.
20. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. *Orlistat for overweight subjects with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial.* *Hepatology.* 2009, 49(1), p. 80–86.

## MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU PATOLOGIA TRUNCHIULUI COMUN AL ARTEREI CORONARE STÂNGI (review-ul literaturii)

Esenia BOȘCOV<sup>1</sup>- studentă anul VI, Natalia OLARU<sup>1</sup>- studentă anul VI,  
Elena SAMOHVALOV<sup>2</sup>- conf. univ., Marcel ABRĂȘ<sup>2</sup> – conf. univ.

<sup>1</sup>Facultatea Medicină 1, IP USMF "Nicolae Testemițanu"

<sup>2</sup>Disciplina Cardiologie, Departamentul de Medicină Internă,  
IP USMF "Nicolae Testemițanu"

tel.: +373 69 740 483, onikanatalia@yahoo.com

**Rezumat.** Acest articol elucidează particularitățile abordării pacienților cu patologia trunchiului comun al arterei coronare stângi (LMCA). Avînd în vedere faptul că, tendințele pe termen lung în ceea ce privesc caracteristicile pacienților cu patologia LMCA, tratamentele și rezultatele obținute nu au fost evaluate în mod sistematic, așadar, înțelegerea unor astfel de modificări se consideră importantă și actuală, pentru a facilita procesul de luare a deciziilor clinice și planificarea progreselor medicale viitoare, către un management mai eficace al pacienților cu această patologie.

**Cuvinte-cheie:** revascularizare, CABG, PCI, trunchi de arteră coronară stângă.

**Summary. Management of patients with left main coronary artery disease- review.**

This article elucidates the particularities of the approach of patients with left main coronary artery disease (LMCA). Considering that the long-term trends in the characteristics of patients with LMCA pathology, treatments and outcomes have not been systematically evaluated, understanding of such changes is considered important and current to facilitate the process of making clinical decisions and planning future medical advances towards more effective management of patients with this pathology.

**Key-words:** revascularization, CABG, PCI, left main coronary artery.

### Резюме. Особенности подхода к пациентам с патологией ствола левой коронарной артерии

В данной статье раскрываются особенности подхода к пациентам с патологией ствола левой коронарной артерии (СЛКА). Учитывая то, что долгосрочные тенденции в характеристиках пациентов с патологией СЛКА, лечении и результатов, не были систематически оценены, понимание таких изменений считается важным и актуальным для облегчения процесса принятия клинических решений и планирование будущих медицинских достижений для более эффективного ведения пациентов с этой патологией.

**Ключевые слова:** реваскуляризация, CABG, PCI, ствол левой коронарной артерии.

### Introducere.

Leziunea trunchiului arterei coronare stângi constituie o entitate aparte, fiind o determinare mai puțin frecventă, dar importantă a bolii coronariene simptomatice. Stenoza semnificativă a trunchiului arterei coronare stângi este definită ca stenoză mai mare de 50%, manifestată prin simptome de angină pectorală instabilă și se atestă la 4 - 6% dintre pacienții supuși unei angiografii coronariene, pentru o evaluare ischemică. Este o afecțiune cu potențial letal rapid, dacă nu este identificată prompt și tratată, iar în 70% din cazuri se asociază cu patologia mai multor vase coronariene [8-10]. Potrivit datelor literaturii, cea mai frecventă cauză este afectarea aterosclerotică, care tinde să se formeze în regiunile specifice ale vascularizației coronariene, unde fluxul sangvin este perturbat. Afectarea aterosclerotică a LMCA se manifestă ca o formă majoră de boală coronariană (CAD) ischemică, ocluzia lui sistând fluxul sangvin concomitent în două teritorii miocardice masive – cele deservite de artera circumflexa (ACx) și artera interventriculară dreaptă (LAD) – care irigă împreună atriul stâng (AS), 75% a ventriculului stâng (VS), în caz de dominanță stângă, 2/3 anterioare ale septului interventricular (SiV) și nodulul sinoatrial (NSA) - în cazul în care acesta nu e vascularizat de artera coronară dreaptă, conducând spre un dublu infarct masiv pe ambele ramuri și moarte subită cardiacă (MSC). Acest lucru face ca, stenozele critice de LMCA să fie denumite *widow-maker* (ceea ce în traducere din en. ar însemna – „ucigașă”). Fereastra terapeutică în astfel de caz este doar 5 minute și necesită implicare extrem de rapidă [6].

De asemenea, reieșind din particularitățile anatomice ale LMCA, fiind diferit de celelalte segmente ale arterelor coronare prin conținutul său relativ mai mare de țesut elastic și rata de restenoză ridicată după angioplastia cu balon, subînțelegem importanța acordării unei atenții deosebite patologiei acestei regiuni vasculare. În plus, dintre diferitele tipuri anatomice de boală coronariană obstructivă, patologia LMCA prezintă cel mai mare risc de leziuni ireversibile [3,12]. Majoritatea pacienților cu stenoza semnificativă a LMCA sunt simptomatici și prezintă risc ridicat de evenimente cardiovasculare și cerebrale majore (MACCE). Fără revascularizare, supraviețuirea pacienților pe o perioadă de trei ani este estimată la doar 37%. By-

pass-ul aorto-coronarian (CABG) în combinație cu terapia preventivă optimală oferă rezultate net superioare, comparativ cu terapia preventivă de una singură [4, 6]. CABG are o istorie îndelungată de siguranță și eficacitate la pacienții cu leziunea trunchiului comun al arterei coronare stângi. Aplicarea intervenției coronariene percutanate (PCI), în scopul soluționării aceleiași patologii, a început la pacienții, care din anumite motive nu au putut fi candidați pentru CABG [10].

### Material și metode

Articolul a fost elaborat prin prisma review-ului literaturii de specialitate, ce vizează managementul pacienților cu patologia trunchiului comun al arterei coronare stângi. Pentru aceasta a fost necesar un cadru bioinformatic sistematizat, motiv pentru care am utilizat baza de date PubMed și UpToDate, care va fi analizată și structurată în modul prezentat în compartimentul discuții și rezultate.

### Concluzii

La etapa actuală, toți pacienții cu patologia trunchiului comun al arterei coronare stângi ar trebui să primească indicații și instruire despre măsurile preventive cunoscute, pentru a reduce riscul de evenimente cardiovasculare majore, cum ar fi renunțarea la fumat, atingerea obiectivelor-țintă ale valorilor tensiunii arteriale, terapia hipolipemiantă cu statine, practicarea exercițiilor fizice, combaterea stresului, precum și gestionarea corespunzătoare a diabetului zaharat. Definim drept persoane cu risc crescut, ca fiind acei subiecți, ale căror riscuri pentru o perioadă de 10 ani sunt de la 7,5 până la 10%, în funcție de tabelele sau scorurile factorilor de risc pentru bolile cardiovasculare (CVD). În această categorie de persoane se includ majoritatea pacienților cu diabet zaharat, cei cu boli cronice renale, cu o rată de filtrare glomerulară estimată <60 ml / min / per 1,73 m<sup>2</sup>, dar și cei cu sindrom metabolic, care reprezintă „constelația” obezității abdominale, dislipidemie, și rezistenței la insulină, drept precursor al diabetului zaharat [1]. După cum a fost menționat anterior faptul că, de o istorie îndelungată de siguranță și eficacitate în viziunea revascularizării pacienților cu stenoza trunchiului comun al arterei coronare stângi se bucură atât interven-

ția chirurgicală de by-pass aorto-coronarian (CABG), cât și intervenția coronariană percutană (PCI).

Așadar, studiile randomizate și cele observaționale au sugerat rezultate echivalente la aplicarea ambelor forme de revascularizare la pacienții cu patologia LMCA. În baza a 4 studii majore (EXCEL, NOBLE, PRECOMBAT și SYNTAX) au fost formulate următoarele concluzii, privind managementul pacienților cu patologia de trunchi comun al arterei coronare stângi [5]:

1. CABG și PCI, la un an și mai mult, par să aibă rate similare ale decesului de orice cauză, infarctului miocardic (MI) și a accidentului vascular cerebral (AVC);

2. Pe măsură ce complexitatea bolii coronariene crește, evaluată fie prin SYNTAX scor (cuantifică severitatea leziunilor bifurcaționale și stabilește tactica ulterioară de revascularizare- CABG versus PCI), fie prin intermediul numărului de vase care necesită revascularizare, beneficiile CABG sunt net superioare față de PCI, exprimată prin prisma ratei MACCE cumulativ;

3. CABG este asociat cu o incidență semnificativ crescută a evenimentelor adverse majore cardiace și cerebrovasculare intraspitalicești. Cu toate acestea, rezultatele pe termen îndelungat sunt comparabil mai bune, fiind în corelație direct proporțională cu severitatea bolii coronariene asociate și eventual, durata de urmărire.

4. PCI este asociat cu o incidență mai mare a revascularizării repetate (de obicei a vasului-țintă) la monitorizarea pe termen îndelungat. Analizând datele literaturii, precum și recomandările privind revascularizarea miocardică, ajungem să concluzionăm că, intervenția chirurgicală de by-pass al arterei coronare (CABG) este preferată intervenției coronariene percutanate (PCI) la toți pacienții, cu excepția celor cu un scor SYNTAX  $\leq 22$ , unde PCI este considerată o strategie rezonabilă, iar indicațiile de revascularizare și metoda prin care aceasta se realizează, depind pînă la final de extinderea și caracteristicile angiografice ale leziunilor identificate prin coronarografie, precum și de particularitățile individuale ale fiecărui pacient [3]. Conform Ghidului European ESC/EACTS pe Revascularizarea Miocardică, revizuit în august 2018, prezentăm următoarele concluzii și recomandări [2]:

1. Pentru pacienții cu stenoza LMCA se recomandă revascularizarea, spre deosebire de terapia medicală (gradul de recomandare 1A).

2. La pacienții cu patologia LMCA, frecvența survenirii MACCE este similară la cei supuși CABG și PCI. Totuși, rata de revascularizare a vasului țintă este mai mare la pacienții care au suferit PCI.

Unele subgrupuri de pacienți au indicația de a fi supuși strict CABG-ului. Aceste motive sunt:

1. Asocierea patologiei a 2 sau 3 vase coronariene, pacienți cu SYNTAX-scor  $\geq 33$  sau cei care au o probabilitate redusă de a fi complet revascularizați cu PCI.

2. Pacienți cu funcție sistolică scăzută, indicația de fracția de ejeție a ventriculului stâng  $< 30\%$ . Pentru pacienții cu trunchi de arteră coronară stângă neprotejat, care sunt candidați rezonabili pentru CABG, se purcede la următoarele recomandări:

1. CABG este superior, spre deosebire de PCI, dacă există patologia asociată a 3 vase coronariene sau a 2 vase coronariene și un scor SYNTAX ridicat (gradul de recomandare 1B).

2. CABG este de preferat, comparativ cu PCI, la pacienții cu patologia LMCA sau patologia asociată a unui sau două vase coronariene și un scor SYNTAX scăzut (gradul de recomandare 2B). Acei pacienți care au fost pe deplin informați cu privire la beneficiile și riscurile relative ale celor două proceduri și care au o preferință justificată de a nu suporta CABG, pot alege în mod rezonabil PCI.

3. În cele mai multe cazuri, după angiografia coronariană, ar trebui să aibă loc o discuție minuțioasă a riscurilor și beneficiilor relative ale celor două forme de revascularizare dintre pacient și o echipă de asistență medicală, care implică minim un cardiolog intervenționist și un chirurg cardiotoracic. Unii pacienți pot suporta instantaneu procedura de PCI după angiografia coronariană. Aceștia sunt:

1. Pacienții, care prezintă sindrom coronarian acut și care sunt instabili hemodinamic. Astfel de pacienți necesită revascularizare urgentă, PCI fiind, în general, alegerea cea mai potrivită și mai sigură.

2. Pacienții care nu sunt candidați pentru CABG, care au fost informați cu privire la beneficiile și riscurile PCI, înainte de procedură.

### Concluzii

Complexitatea anatomică a leziunilor trunchiului de arteră coronară stângă poate influența beneficiul relativ al CABG și PCI. Selectarea tehnicii optime de revascularizare miocardică, trebuie efectuată în dependență de particularitățile fiecărui individ. Dar, indiferent de metoda de revascularizare, primordială este modificarea acțiunii agresive a factorului de risc la toți pacienții, prin implementarea unei terapii preventive adecvate.

### Bibliografie

1. Charles H. Hennekens, Jose Lopez-Sendon. *Overview of the prevention of cardiovascular disease events in*

those with established disease (secondary prevention) or at high risk. 2019.

2. Franz-Josef Neumann, Miguel Sousa-Uva. *ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. European Heart Journal. 2018, p. 1–96. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

3. Jean Fajadet, Alaide Chieffo. *Current management of left main coronary artery disease*. European Heart Journal. 2012, 33(1), p. 36–50. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr426

4. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease*. N Engl J Med. 2009, 360, p. 961.

5. Murphy M.L., Hultgren H.N., Detre K. et al. *Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study*. N Engl J Med. 1977, 297, p. 621.

6. Nerlekar N., Ha F.J., Verma K.P. et al. *Percutaneous Coronary Intervention Using Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomized Trials*. Circ Cardiovasc Interv. 2016, p. 9.

7. Park S.J., Kim Y.H., Park D.W., Lee S.W., Kim W.J., Suh J., Yun S.C., Lee C.W., Hong M.K., Lee J.H., Park S.W. *Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis*. Circ Cardiovasc Interv. 2009, 2, p. 167–177. [PubMed].

8. Pil Hyung Lee, Jung-Min Ahn. *Left Main Coronary Artery Disease, Secular Trends in Patient Characteristics, Treatments, and Outcomes*. Journal of the American College of Cardiology. 2016, 68(11). DOI:10.1016/j.jacc.2016.05.089

9. Ragosta M., Dee S., Sarembock I.J. et al. *Prevalence of unfavorable angiographic characteristics for percutaneous intervention in patients with unprotected left main coronary artery disease*. CatheterCardiovascInterv. 2006, 68, p. 357.

10. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. *Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease*. N Engl J Med. 2009, 360, p. 961.

11. Taggart D.P., Kaul S., Boden W.E. et al. *Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery*. J Am Coll Cardiol. 2008, 51, p. 885.

12. Takaro T., Peduzzi P., Detre K.M. et al. *Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease. Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease*. Circulation. 1982, 66, p. 14.

13. Yusuf S., Zucker D., Peduzzi P. et al. *Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration*. Lancet. 1994, 344, p. 563.

## COMPLICAȚIILE PRECOCE ȘI TARDIVE ÎN TRANSPLANTUL HEPATIC.

**Inesa TOACĂ** - studenta anul V, facultatea Medicină 1, **Elina BERLIBA**<sup>1</sup> - dr. șt. med., conf. univ.,

**Angela PELTEC**<sup>1</sup> - dr. șt. med., conf. univ., **Adela ȚURCANU**<sup>1</sup> - dr. șt. med., conf. univ.,

**Natalia TARAN**<sup>3</sup> - dr. șt. med., cercet. șt., **Grigorie IVANCOV**<sup>2</sup> - drd., ș/s chirurgie septică SCR,

**Diana BUGA**<sup>1</sup> - doctorand anul II, **Victor PÎRVU**<sup>2</sup> - rezident anul III

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie,

<sup>2</sup>Catedra de chirurgie nr. II,

<sup>3</sup>Laboratorul Gastroenterologie,

IP USMF "Nicolae Testemițanu"

Tel.: 079979943, ines.toaca@gmail.com

**Rezumat.** Transplantul hepatic este larg acceptat ca o modalitate terapeutică eficientă în ireversibilitatea afecțiunilor hepatice acute și cronice. Succesul transplantului de ficat a crescut considerabil în ultimele 2 decenii și mai multe progrese au fost făcute de la primul transplant de ficat uman. Această procedură a devenit o rutină, cu un rezultat excelent, atât cât privește calitatea, cât și durata supraviețuirii. Rezultatele transplantului hepatic s-au îmbunătățit datorită progreselor tehnicii intraoperatorii, o mai bună înțelegere a cursului prognosticului, a mai multor boli hepatice, noilor strategii împotriva infecțiilor virale, medicației imunosupresoare care vor preveni și alte disfuncții de grefă în viitor. Cu toate acestea complicațiile pe termen lung și scurt sunt frecvente și contribuie la o mortalitate și morbiditate semnificativă. Una dintre provocările majore cu care se confruntă comunitatea de transplant este creșterea complicațiilor metabolice, care afectează viața și supraviețuirea pe termen lung.

**Cuvinte-cheie:** transplant hepatic, imunosupresie, infecție, disfuncția grefei, complicații.



### **Summary. Early and late complications in liver transplantation.**

Liver transplantation (LT) is widely accepted as an effective therapeutic modality for a variety of irreversible acute and chronic liver disease. The success of liver transplantation has increased steadily over the last two decades and several advances have been made since the first human liver transplant. This procedure has become routine with an excellent outcome in terms of both quality and length of survival. The results of liver transplantation have improved due to advances in perioperative technique, a better understanding of the course and prognosis of several liver disease, improved immunosuppressive therapy and more effective postoperative care. One of the major challenges facing the transplant community is the increasing metabolic complications that are now affecting quality of life and long-term survival. Thus, knowledge of complications that emerge during follow up period, early and accurate establishment of diagnosis, and prompt institution of appropriate interventions are essential for optimal patient and graft outcome.

**Key-words:** transplant, infections, immunosuppression.

### **Резюме. Ранние и поздние осложнения при пересадке печени.**

Трансплантация печени широко признана в качестве эффективного терапевтического средства для лечения множества необратимых острых и хронических заболеваний печени. Успех трансплантации печени неуклонно возрастал в течение последних двух десятилетий, и с момента первой трансплантации печени человеку, был достигнут ряд успехов. Результаты трансплантации печени улучшились благодаря достижениям в периоперационной помощи. Одной из основных проблем, стоящих перед сообществом трансплантологии, является увеличение метаболических осложнений, которые в настоящее время влияют на качество жизни и долгосрочную выживаемость. Таким образом, знание об осложнениях, возникающих в течение периода наблюдения, раннего и точного установления диагноза и быстрого учреждения соответствующих вмешательств имеют важное значения для оптимального исхода пациента.

**Ключевые слова:** пересадка печени, иммуносупрессия, инфекция, дисфункция трансплантата, осложнения.

### **Introducere**

Transplantul de ficat a devenit o terapie eficientă pentru pacienții cu afecțiuni hepatice acute și cronice în stadiul terminal. Ficatul este un organ care interacționează activ cu toate sistemele, astfel încât pacientul care primește o grefă se confruntă cu anumite schimbări fiziologice. În perioada post-operatorie precoce, ficatul este supus la o mare varietate de factori potențial dăunători: hipotensiunea, modificări hemodinamice, hipoxia, ischemia, hepatotoxicitatea medicamentoasă (fig.1). În rezumat, rezultatul post-operator al fiecărui pacient, variază foarte mult în funcție de starea preoperatorie a pacientului, de calitatea organului donat și de complexitatea chirurgie.

### **Complicațiile precoce**

Complicațiile precoce a transplantului hepatic includ: complicațiile tehnice post-operatorii, complicații medicale organice, disfuncția primară, rejet a grefei și infecția.

### **Complicații tehnice**

**Complicații arteriale**, în special tromboza arterei hepatice (cu prevalența 1,5-25%). Această complicație este cauzată de un flux arterial insuficient, creșterea rezistenței sinusoidale, stenozele anastomotice și stărilor de hipercoagulare. Trombozele intervenite imediat post-operator provoacă ischemia și necroza grefei. În cazul apariției mai tardive se constată complicațiile biliare (bilioame intra hepatice și stenoze biliare), dar cu menținerea funcției grefei. Diagnosticul

se confirmă prin USG-Doppler, angiografia selectivă sau helicoidală prin IRM. Tratamentul constă în trombectomia arterială, în cazul imposibilității efectuării, se recomandă re-transplant urgent. În cazul trombozelor tardive, tratamentul este fixat pe complicațiile biliare. Tratamentul antibacterian, drenaj, by-pass, retransplantarea, pot fi alternative ca tratament. În general mai mult de 50-70% cazuri necesită re-transplant [1].

**Tromboza venei porte** (2-3%), legată cu tromboza portală pre-transplant, splenectomia, chirurgia hipertensiunii portale (HTP). În forma acută predomină simptomele insuficienței hepatice, precum în cea cronică semnele HTP. În cazul stenozei anastomozei venoase se recomandă dilatarea percutantă prin angiografie sau rezecția chirurgicală prin aplicarea grefei venoase. [2]

**Complicații biliare.** Fistula biliară poate apărea în primele luni după transplant, din cauza dehiscenței secundare a anastomozei provocată de erori tehnice sau ischemia tractului biliar [3]. Diminuarea formării volumului bilei și formarea biliomului evidențiat radiologic, creșterea sindromului de colestază cu leucocitoză indică prezența problemelor biliare. Tratamentul complicațiilor biliare include tratament antibacterian, papilotomie endoscopica, drenajul percutant al biliomului. Chirurgia se indică în cazul eşecului mini-invazive.

**Obstrucția biliară** apare în urma stenozei anastomotice, stenozei intrahepatice și litiazei coledociene [3]. Prezentarea clinică variază de la elevarea enzime-

lor de colestază pînă la semne de șoc septic provocat de colangita bacteriană.

**Hemoragie imediat post-operatorie**, reprezintă o complicație cu prevalența de 20%. Factorii ce sunt asociați cu aceasta complicație, coagulopatie preexistentă, hemoragii semnificativă intra-operatorie și funcția sintetică hepatică deteriorată [4]. Această complicație este diagnosticată în primele 24 ore post-operator și se manifestă prin hemoragie din drenaj abdominal, instabilitate hemodinamică, cu diminuarea indicilor hemoglobinei și a hematocritului. Recuperarea este necesară în 1-15%.

### Complicațiile medicale precoce

Mortalitatea globală în perioada precoce post-transplant este de 5-10% [5]. Cele mai frecvente complicații medicale așteptate în perioada post-transplant sunt: instabilitatea hemodinamică, respiratorii, complicații renale și neurologice.

**Complicații hemodinamice.** Cea mai frecventă complicație este HTA, cauzată de medicație imunosupresivă, durerea intensă, hipervolemia secundară provocată de rehidratare excesivă. Tratamentul constă în inhibitorii canalelor Ca și diuretice. Alterările balanței electrolitice, Na, K, Ca, Mg, sunt provocate de reperfuzia hepatică și transportul propriu-zis [6]. Cauzează aritmia cardiacă, care trebuie să fie imediat abordată. Cea mai frecventă aritmie este bradicardia. Aritmia supraventriculară (fibrilație arterială) are efecte clinice mai importante dar apare mai rar. Cardiopatiile preexistente (istoricul de cardiopatie ischemică, valvulară, hipertensivă) după transplant au potențial de destabilizare.

**Complicații respiratorii** sunt cauzate de chirurgia abdominală ce cauzează reducerea capacității ventilatorii, diminuarea motilității diafragmei și prezența ascitei. Pleurezia reprezintă cea mai frecventă complicație post-transplant (100%). Factorii ce determină complicațiile respiratorii (edemul interstițial, edemul pulmonar acut, pleureziile) sunt hipoproteinemie preexistentă [7], perfuziile excesive de fluide intraoperator și dezvoltarea insuficienței renale. Oprirea precoce a ventilației mecanice reprezintă un marcher indirect a evoluției favorabile. Insuficiența primară, hemoragia, sindromul de distress respiratorie, problemele emboligene secundare chirurgiei pot temporiza oprirea ventilației mecanice. Atelectazia, pneumonia și hemotorax constituie complicații mai puțin frecvente ale transplantului hepatic.

**Disfuncțiile renale** în perioada precoce post-operatorie sunt asociate cu disfuncțiile renale precedente

intervenției, hemoragiile intraoperatorii, hipotensiunea arterială, folosirea medicației nefrotocică, sepsisul, starea de șoc și disfuncția grefei. Manifestările clinice constau în modificări electrolitice, ascită, edeme, dereglarea echilibrului acido-bazic ce crește nivelul creatininei în primele zile post-operator [5]. În momentul obținerii perfuziei adecvate renale este necesară substituția intensivă cu soluții coloidale. Folosirea diureticelor, dopaminei, noradrenalinei este ajustată, inclusiv dializa.

**Complicațiile neurologice.** În urma intervenției chirurgicale și administrării medicației poate fi alterat statutul neurologic. Complicațiile potențiale includ: hemoragie intracraniană indusă de coagulopatie și hipotensiune, encefalopatie anoxică și ischemică, convulsii ca rezultat al efectelor ciclosporinei, tacrolimusului sau antibioticelor [8]. Toxicitatea medicamentelor sau a condițiilor preexistente precum alcoolul, diabetul zaharat pot provoca miopatii sau neuropareze. Cele mai frecvente complicații neurologice prezintă: dezorientare, cu episoade de agitație și confuzie ce sunt abordate mai frecvent conservativ.

### Disfuncția grefei hepatice

Disfuncția grefei poate apărea în perioada imediat post-operatorie (disfuncția precoce) sau tardiv în perioada de monitorizare a pacientului (legată de rejet cronic sau recurența bolii, patologia biliară primară, colangita sclerozantă, consumul de alcool și boala autoimună hepatică).

**Disfuncția precoce a grefei**, poate fi provocată de: 1) calitatea grefei (disfuncția/malfuncția primară), sindrom colestatic nespecific, rejet; 2) complicații tehnice chirurgicale biliare sau vasculare (arteriale, tromboza arterei pulmonare și drenarea neadecvată a venelor suprahepatice); 3) hepatotoxicitatea provocată de medicamente (ciclosporina) sau infecții (CMV și bacterii) [9]. Insuficiența primară a grefei este definită ca situația clinică în care funcția hepatică neadecvată provoacă moartea pacientului sau necesitatea de re-transplant în primele 7 zile post-operator. Este una din cele mai serioase în perioada post-operatorie, și se caracterizează prin non funcția imediată a ficatului cu creșterea enzimelor hepatice, oprirea eliminării bilei, encefalopatie și coagulopatie. Incidența se estimează de 10%. Condiții predispozante sunt vârsta avansată, instabilitatea hemodinamică, donori suboptimali, timpul de ischemie rece, alterările de reperfuzie, eliberarea endotoxinelor intestinale, hepatotoxicitatea medicamentoasă. Diagnosticul poate fi suspectat din perioada intraoperatorie când se menține coagulopatia după reperfuzie, ASAT >5000 UI, crește timpul

protrombinei (<60 %) chiar sub influența administrării de plasmă. Modificări histologice atestă necroza ischemică a ficatului, prostoglandinele ar putea fi folosite în primele ore în contextul ameliorării microcirculației hepatice. În absența regresiei simptomelor timp de 24-48 ore este indicat re-transplantul.

**Rejet.** Rejetul poate fi clasificat în hiperacut, acut și cronic. Rejetul *hiperacut* apare de la minute până la ore și este mediat de anticorpi și complement, fiind ireversibil. Rejetul *acut* este celular - imediat, apare de la zile la luni și este reversibil prin aplicarea medicației imunosupresorilor. Rejetul cronic apare în general pe o perioadă de luni, poate fi ireversibil sub influența terapiei și poate fi sursa pierderii a grefei. Episoade de rejet acut pot și asimptomatice cu prezența asteniei, și disconfortul în etaj abdominal superior. Este diagnosticat prin creșterea nivelului transaminazelor. Pentru diagnostic este necesară biopsia hepatică. Tratamentul este direcționat pentru creșterea dozelor imunosupresorilor. Episoadele repetate de rejet acut pot indica necesitatea introducerii unui imunosupresor suplimentar.

**Infecția.** Mai mult de jumătate din pacienții transplantați prezintă cel puțin o complicație infecțioasă. Infecția reprezintă jumătate din cauzele de deces ale recipientilor. Sursele de infecție pot fi: a) donatorul și hemotransfuzia (infecții virale: CMV, Epstein-Barr virus, Hepatita virală B, Hepatita virală C; b) reactivarea infecțiilor preexistente c) invazia microorganismelor exogene sau de flora endogenă [10]. Necesitatea intervenției chirurgicale repetate, reducerea mecanismelor de apărare, așa precum distrugerea barierelor de protecție muco-cutanate, expunerea excesivă la microorganismele patogene, în urma spitalizării prelungite, diminuarea răspunsului imun, stării precare pretransplant (citopenie, comorbidități, malnutriție), imunosupresie medicamentoasă reprezintă factori predispozanți pentru complicațiile infecțioase. În primele luni, infecțiile au origine nozocomială și sunt localizate în abdomen, ficat, tractul biliar incluzând infecțiile superficiale și adânci ale plăgii chirurgicale (plaga chirurgicală, abces intra-extrahepatic, peritonita, colangita). Abcesele intrahepatice sunt asociate cu zone de ischemie hepatică, secundare trombozei, stenozei arterei hepatice. Abcesul intrahepatic este produs de infecția din colecția de sânge din hematoame sau bilioame secundare fistulei biliare. Colangita apare în urma stenozei și obstrucției (microlitiază sau liatiază) ductului biliar. Spitalizarea prelungită duce frecvent la infecția nosocomială (pneumonia, bacteremia și infecția urinară). Infecția este asociată procedurilor invazive (pneumonia - legată de intubarea prelungită, re-intubarea, infecția urinară, cateterizarea

vezicii urinare, bacteriemia, cateterizarea intravasculară). Perioada intermediară (2-6 luni) este caracterizată prin imunosupresie marcată, infecție bacteriană oportunistă (*Mycobacteria*, *Nocardia* și *Listeria*) care este mai puțin frecventă decât cea virală (CMV, EB și adenovirusi), infecție fungică (*Pneumocystis carinii*, *Candida*, *Aperegyllus*, *Cryptococcus*) și paraziții. Infecția cu citomegalovirus 23,85% este asociată cu creșterea mortalității post-transplant și pierderea grefei. După 6 luni, numărul infecțiilor scade, rămâne afectat numai tractul respirator, cauza principală fiind *Pneumococcus* și *Hemophilus influenza*.

În cazul febrei sau bacteriemiei se indică radiografia cutiei toracice pentru excluderea pneumoniei, Doppler vaselor abdominale, CT pentru evaluarea colecțiilor intrabdominale. Colangiografia endoscopică IRM prin tubul transhepatic Kehr se indica în cazul fistulelor sau stenozele biliare [11]. Toate colecțiile interabdominale sunt aspirate cu examen bacteriologic a fluidului.

În cazul etiologiei bacteriene este recomandat tratamentul empiric, alegerea căruia este bazată pe tipul infecției. În momentul diagnosticării florei microbiologice se ajustează tratamentul. Interacțiunea medicamentoasă are loc cu agenții antimicrobieni care utilizează sistemul citocromic hepatic P450-3A, principala cale metabolică a cyclosporinei și tacrolimusului, astfel majorând concentrația serică a medicației imunopresoare și neuro-nefrotoxicitatea. Agenții antimicrobieni care induc P450-3A, diminuează concentrația serică a medicației imunopresoare, provocând riscul de rejet.

Profilaxia infecțiilor bacteriene include următoarea strategie: a) decontaminarea intestinală selectivă; b) administrarea antibioticelor sistemice peri-operative; c) profilaxia cu antibiotic înainte explorării invazive a tractului biliar; d) spălarea mâinilor cu metode de antiseptice în toate procedurile invazive. Tratamentul infecției cu cytomegalovirus se efectuează la pacienții din grupul cu risc înalt, până la apariția simptomelor (donor+/recipient-, episoade de rejet, tratament cu corticosteroizi, insuficiența renală și insuficiența hepatică). Tratamentul se efectuează cu Ganciclovir 3mg/dl sau Valganciclovir 900 mg/dl timp de 100 zile.

### Complicațiile tardive

Complicațiile tardive sunt legate de tratamentul imunosupresiv. Cele mai fervente complicații sunt: insuficiența renală cronică, HTA sistemică, DZ, dislipidemia, obezitatea, complicații neurologice și osoase, dezvoltarea malignizațiilor *de novo*.

**Rejet cronic.** Rejetul cronic este diagnosticat după 6 luni post-transplant. Semnele clinice și bi-

ochimice a colestazei sunt simptomele predominante a acestui tip de rejet. Diagnosticul necesită confirmarea biopsiei hepatice, unde se evidențiază ductopenia și angiopatia obliterativă. În stadiile incipiente poate fi asemănător rejetului acut cu prezența infiltrării dense a tractului portal și endotelitei ductului biliar. Prezența infiltrației macrofagilor ramurilor arteriale susține diagnosticul. Tratamentul este similar cu cel a rejetului acut în cazul bilirubine  $>171\mu\text{mol/L}$ .

**Insuficiența renală.** Insuficiența renală cronică post-transplant este strâns legată de administrarea inhibitorilor calcineurinei (CNI - ciclosporin și tacrolimus). Insuficiența renală semnificativă este definită prin nivelul createninei  $>39,33\mu\text{mol/L}$  sau rata filtrării glomerulare  $<50\text{ ml/min}$ . Nefrotoxicitatea cronică al CNI, include distrucția vasculară (arteriopatie, atrofia tubulară și fibroza interstițială). Vârsta avansată a recipientului, infecția cu CMV post-transplant. Necesitatea de dializă în perioada imediată post-operatorie și re-transplant, sunt factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței renale în primul an post-transplant [12]. Tratamentul disfuncției cronice renale induse de CNI nu este bine definit. La pacienți cu disfuncția renală minimală, reducerea dozei CNI, poate fi suficientă pentru normalizarea funcției renale sau tratamentul imunosupresiv se modifică în favoarea agenților fără toxicitatea renală (azatioprin, mycofenolat mofetil, sirolimus). O altă strategie, în special la pacienții cu leziuni grave, este retragerea medicamentului CNI și înlocuirea cu un alt imunosupresor non-nefrotoxic.

**Hipertensiune arterială.** Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai frecvente complicații post-transplant hepatic (50-70%) în primele luni post-transplant, dar scade în urma reducerii dozei imunosupresoarelor. Protocoalele bazate pe tacrolimus, mai rar provoacă hipertensiune arterială [13]. Cauza HTA provocată de agenții imunosupresivi implică, vasoconstricția arteriolelor aferente, ce provoacă modificarea filtrației glomerulare și excreția sodiului. Tratamentul HTA, include dieta hiposodată, scăderea ponderală, reducerea dozelor CNI și excluderea steroizilor în primele 6 luni post-transplant. Medicația de prima linie, sunt antagoniștii de Calciu (vasodilatatoare), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și diureticilor de ansă.

**Dislipidemia.** În perioada post-transplant, până la 66% din recipienți dezvoltă dislipidemia, care poate fi abordată nutrițional/farmacologic. Dieta, predispoziția genetică, diabetul zaharat *de novo*, disfuncția renală post-transplant, și tratamentul imunosupresiv sunt cauzele hiperlipidemie. În particular, steroizii joacă un rol semnificativ în dezvoltarea hiperlipi-

demiei, prin secreția crescută hepatică a VLDL, și conversiei a LDL. Hipercolesterolemie și hipertrigliceridemia, este la fel indusă de administrarea CNI. Sirolimus are efecte adverse cu dezvoltarea hiperlipidemie. Tratamentul include regim alimentar, reducerea masei ponderale, controlul diabetului zaharat și HTA, cu oprirea fumatului, consumului de alcool. Tratamentul farmacologic include statine [14]. Prevalența obezității în primul an după transplant atinge 40%. Obezitatea pre-transplant, stilul de viață sedentar post-transplant, creșterea volumului de alimente ingerate sunt factori ce duc la obezitate. Oprirea administrării steroizilor în primele 6 luni după transplant, scade riscul dezvoltării obezității. Tratamentul inițial include modificări nutriționale și introducerea progresivă a exercițiilor fizice.

**Diabetul Zaharat.** În perioada post-transplant, frecvența diabetului zaharat este înaltă, fiind explicată prin folosirea dozelor înalte de CNI și steroizilor. Administrarea de lungă durată a steroizilor predispune la instalarea rezistenței la insulină. Tacrolimusul poate cauza alterarea sintezei și secreției insulinei [15]. Vârsta înaintată a recipientului, istoricul familial de diabet, obezitatea și numărul epizoadelor de rejet sunt factorii de risc care induc la apariția diabetului zaharat. Recipientii transplantului hepatic cu ciroza etilică și ciroza secundară infecției cronice hepatice tip C, frecvent dezvoltă diabet zaharat, pre-transplant.

**Complicații osoase.** Fractura atraumatică este prezentă până la 40% din pacienții transplantați, și până la 60%, la cei transplantați pentru patologia colestatică. Cea mai frecventă localizare a fracturilor este coloana vertebrală și coastele. Modificările hormonale asociate cu patogeneza patologiei hepatice, imobilizarea îndelungată, tratamentul imunosupresiv, în special cu steroizi, reprezintă factori cauzali ai complicațiilor osoase. Medicația imunosupresivă stabilizează în osteoporoza post-transplant, poate direct suprima funcția osteoblastelor, inhibă absorbția intestinală a calciului și stimula secreția lui de către rinichi (calciu, vitamina D, calcitonina, bifosfonatii).

**Complicațiile neurologice.** Complicațiile neurologice sunt rezultatul neurotoxicității administrării CNI. Tremurul este cel mai frecvent simptom, care se remite după reducerea dozei CNI. Cefaleea, parestezia sau insomnia, sunt complicațiile care provoacă frecvent dizabilitatea. Cefaleea cronică poate fi ameliorată prin reducerea dozei de CNI [16]. Antidepressanții triciclici, betablocanții, antagoniștii calciului, ameliorează complicațiile neurologice.

**Tumorile maligne.** Tumorile *de novo* apar la

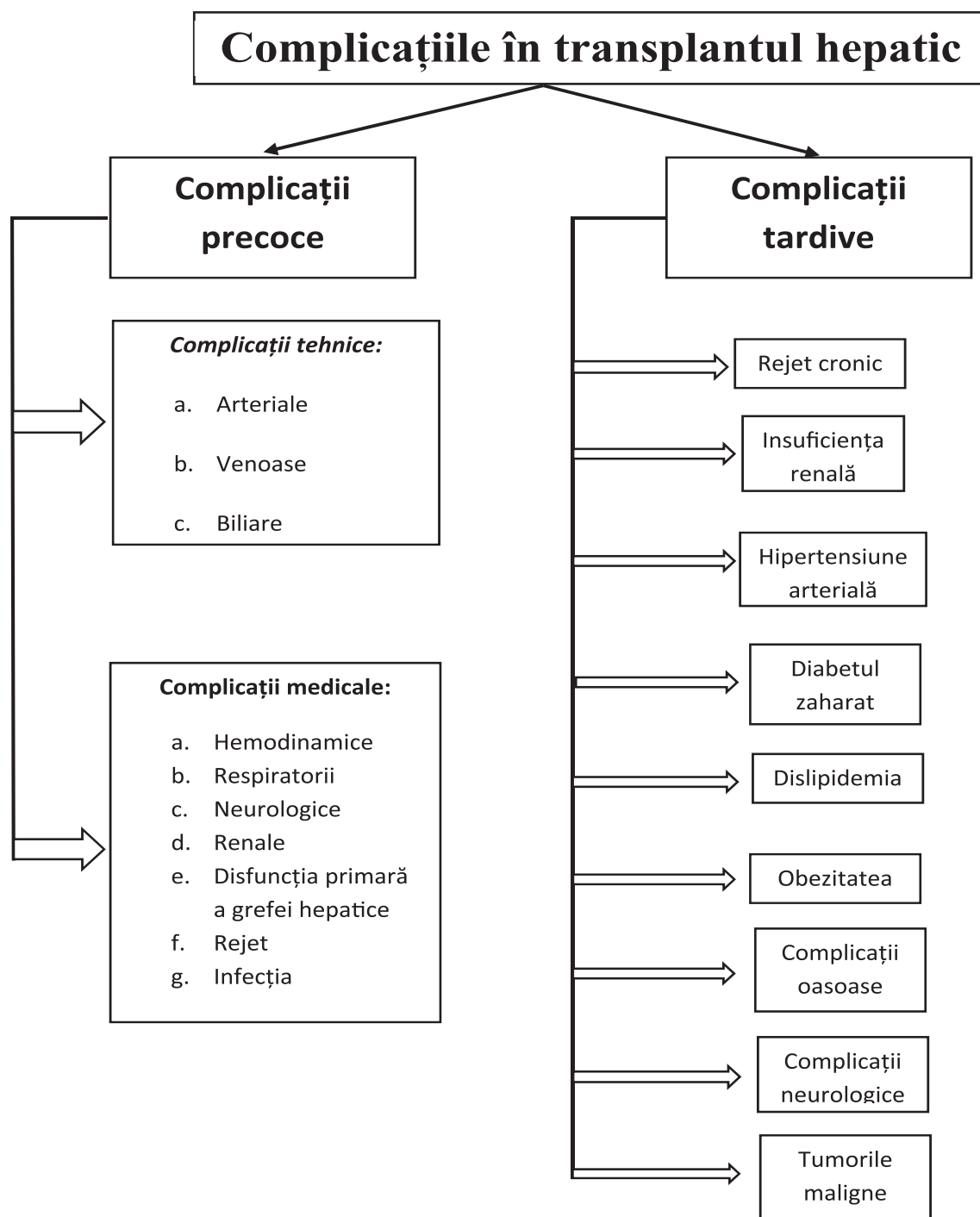


Fig.1. Complicațiile în transplantul hepatic

15% dintre recipienții transplantului de organe solide. Durata și intensitatea imunosupresiei, tipul transplantului și patologia care a necesitat transplantul sunt factori asociați cu apariția tumorilor. Tumorile maligne pot apărea în orice timp după transplant hepatic [17]. Sarcoma Kaposi apare după patologii limfoproliferative, este cea mai precoce patologie malignă ce poate fi dezvoltată. Pacienții transplantați pentru ciroză alcoolică au prezentat mai frecvent cancerul orofaringian, dar cei cu ciroza hepatică virală tip C, sindroamele limfoproliferative. Istoria tumorilor

maligne a pacienților transplantați tinde să fie diferită de cea a populației sănătoase, apare la o vârstă mai tânără, tinde să fie mai avansată în momentul stabilirii diagnosticului, cu evoluție mai agresivă, determinând mortalitate înaltă, direct legată de tumoare. Factorii de risc care induc dezvoltarea tumorii includ: consumul de alcool, hepatita virală tip C, imunosupresorii, cu creșterea incidenței neoplasmelor hematologice și neoplasmelor organelor interne.

**Bibliografie**

1. Zheng R.Q., Mao R., Ren J. et al. *Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of hepatic artery stenosis after liver transplantation: potential role in changing the clinical algorithm*. Liver Transpl. 2010, 16, p. 729–35.
2. Piardi T., Lhuair M., Bruno O. et al. *Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015*. World J Hepatol. 2016, 8, p. 36–57.
3. Gaman G., Gelley F., Doros A., Zadori G., Gorog D., Fehervari I. et al. *Biliary complications after orthotopic liver transplantation: the Hungarian experience*. Transpl Proc. 2013, 45, p. 3695–3697.
4. Cleland S., Corredor C., Ye J.J. et al. *Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management*. World J Transplant. 2016, 6, p. 291–305.
5. Gad E.H., Alsebaey A., Lotfy M., Eltabbakh M., Sherif A.A. *Complications and mortality after adult to adult living donor liver transplantation: a retrospective cohort study*. Ann Med Surg (Lond). 2015, 4, p. 162–171.
6. Rossler F., Sapisochin G., Song G., Lin Y.H., Simpson M.A., Hasegawa K. et al. *Defining benchmarks for major liver surgery: a multicenter analysis of 5202 living liver donors*. Ann Surg. 2016, 264, p. 492–500.
7. Zeyneloğlu P. *Respiratory complications after solid-organ transplantation*. Exp Clin Transplant. 2015, 13, p. 115–25.
8. Girometti R., Como G., Bazzocchi M. et al. *Post-operative imaging in liver transplantation: state-of-the-art and future perspectives*. World J Gastroenterol. 2014, 20, p. 6180–200.
9. Khan S., Silva M.A., Tan Y.M. et al. *Conventional versus piggyback technique of caval implantation; without extracorporeal veno-venous bypass*.
10. Volk M.L., Hernandez J.C., Lok A.S., Marrero J.A. *Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation*. Liver Transpl. 2007, 13, p. 1515–1520.
11. Memeo R., Ciaccio O., Pittau G. et al. *Systematic computer tomographic scans 7 days after liver transplantation surgery can lower rates of repeat-transplantation due to arterial complications*. Transplant Proc. 2014, 46, p. 3536–42.
12. Parikh A., Washburn K.W., Matsuoka L., Pandit U., Kim J.E., Almeda J. et al. *A multicenter study of 30 days complications after deceased donor liver transplantation in the model for end-stage liver disease score era*. Liver Transpl. 2015, 21, p. 1160–1168.
13. Straatman J., Cuesta M.A., de Lange-de Klerk E.S., van der Peet D.L. *Long-term survival after complications following major abdominal surgery*. J Gastrointest Surg. 2016, 20, p. 1034–1041.
14. Mejia G.A., Olarte-Parra C., Pedraza A., Rivera J.B., Benavides C.A. *Biliary complications after liver transplantation: incidence, risk factors and impact on patient and graft survival*. Transpl Proc. 2016, 48, p. 665–668.
15. Li C., Lu Q., Luo J., Zhang Z. *Independent risk factors for massive ascites after living donor liver transplantation in adults*. Transpl Proc. 2014, 46, p. 883–887.
16. Memeo R., Ciaccio O., Pittau G. et al. *Systematic computer tomographic scans 7 days after liver transplantation surgery can lower rates of repeat-transplantation due to arterial complications*. Transplant Proc. 2014, 46, p. 3536–42.
17. Berenguer M., Prieto M., Bustamante M., Carrasco D., LopezAndujar R., Mir J., Berenguer J. *Incidence of de novo neoplasms after liver transplantation*. Med Clin (Barc). 111, p. 481–4.

## SEMNIFICAȚIA OBEZITĂȚII ÎN DEZVOLTAREA CARDIOPATIEI ISCHEMICE (review-ul literaturii)

Natalia OLARU<sup>1</sup> – studentă anul VI, Esenia BOȘCOV<sup>1</sup> – studentă anul VI,  
Elena SAMOHVALOV<sup>2</sup> – conf. univ., Alexandra GREJDIERU<sup>2</sup> – conf. univ.

<sup>1</sup>Facultatea Medicină 1, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Disciplina Cardiologie, Departamentul de Medicină Internă,  
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.: +373 69 740 483, onikanatalia@yahoo.com

**Rezumat.** În acest studiu au fost evaluate particularitățile clinice, paraclinice și evolutive ale obezității la pacienții cu cardiopatie ischemică. Analiza rezultatelor obținute a relevat prezența nivelurilor ridicate de colesterol total și de lipoproteine aterogene la persoanele cu grade de obezitate marcată. Având în vedere prevalența ridicată a bolilor cardio-vasculare și a morbidității și mortalității asociate, prevenirea evenimentelor recurente la pacienții cu boală cardio-vasculară stabilită reprezintă un obiectiv major de sănătate publică. Un principiu fundamental al medicinei preventive este de a iniția măsuri adecvate pentru persoanele din grupul de risc [1].

**Cuvinte-cheie:** obezitate, cardiopatie ischemică, colesterol, aterogeneza.

**Summary. The significance of obesity in the development of ischemic cardiopathy (review of literature)**

In this study were assessed the clinical, paraclinical and evolutionary particularities of obesity in patients with ischemic cardiopathy. Analysis of the results revealed the presence of high levels of total cholesterol and atherogenic lipoprotein in individuals with marked obesity. Given the high prevalence of cardiovascular disease and associated morbidity and mortality, prevention of recurrent events in patients with established cardiovascular disease is a major public health objective. A fundamental principle of preventive medicine is to initiate appropriate measures for people in the risk group.

**Key-words:** obesity, ischemic heart disease, cholesterol, atherogenesis.

**Резюме. Значение ожирения в развитии ишемической кардиопатии (обзор литературы)**

В этом исследовании клинические, параклинические и эволюционные особенности ожирения были оценены у пациентов с ишемической кардиопатией. Анализ результатов выявил наличие высокого уровня общего холестерина и атерогенного липопротеина у лиц с выраженным ожирением.

Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и связанных с ними заболеваемости и смертности, профилактика рецидивирующих событий у пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями является основной задачей общественного здравоохранения. основополагающим принципом профилактической медицины является принятие соответствующих мер для людей из группы риска.

**Ключевые слова:** ожирение, ишемическая болезнь сердца, холестерин, атерогенез.

**Introducere.**

Cardiopatia ischemică (CPI) reprezintă un grup de afecțiuni care reunește o afectare a miocardului de origine ischemică influențată de dezechilibrul între aportul și necesitate a miocardului în oxigen [2]. Cardiopatia ischemică, cunoscută și sub numele de boala arterial coronariană (BAC), boala aterosclerotică a inimii, boala aterosclerotică cardiovasculară, și boala coronariană, reunește un grup de boli ce include: angina stabilă, angina instabilă, infarctul miocardic și decesul cardiac subit. CPI rămâne a fi cauza principală de deces și dizabilitate la nivel mondial. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), anual 3,8 mln. de bărbați și 3,4 mln. de femei decedează de CPI [3]. Cauza organică principală a CPI o constituie ateroscleroza coronariană (95-98% din cazuri), ce se manifestă prin stenozarea arterelor coronare mari, cu formarea în interiorul pereților lor a plăcii aterosclerotice. Aceasta este rezultatul depunerii colesterolului și a altor materiale lipidice de-a lungul tunicii interne și medii ai arterelor coronare. Pereții arterelor, ca răspuns la depunerea de material lipidic, se îngroașă, de asemenea. Rezultatul este o reducere progresivă a fluxului de sânge prin vasele afectate. Studiile clinice și populaționale realizate în ultimele decenii au stabilit mai mulți factori de risc (FR) genetici, psihosociali și de mediu care sporesc riscul de boală cardiovasculară aterosclerotică (coronariană sau periferică) [4].

FR sunt acele caracteristici, care sunt asociate statistic cu posibilitatea apariției CPI. Factorii de risc pentru ateroscleroză, care este principala cauză a ischemiei miocardice, pot fi clasificați în:

- nemodificabili: vârsta, sexul, istoricul familial de boala cardio-vasculară (BCV).
- modificabili: obezitate, fumat, alcool, dislipi-

demie, hipertensiune arterială (HTA), diabet zaharat (DZ), sedentarism.

Modificarea acestor FR poate reduce rata mortalității, în special scăderea în greutate și a nivelului de colesterol, controlul tensiunii arteriale și renunțarea la fumat. În ultimii ani s-a constatat o creștere alarmantă pe plan mondial a maladiilor metabolice populaționale, în deosebi a obezității și diabetului zaharat [4].

Stilul de viață nesănătos alături de predispoziția genetică au dus la o creștere considerabilă a obezității, astfel conform datelor OMS, la nivel mondial în 2016 s-au estimat mai mult de 1,9 bilioane adulți ce au vârsta mai mare de 18 ani, ca fiind supraponderali, dintre care aproximativ 650 mln erau obezi.

Analizând numărul persoanelor supraponderale și obeze din RM în anul 2008, s-a estimat că 50% din populația adultă (>20 ani) fiind supraponderală iar 21,2% fiind obezi. Obezitatea a atins cote pandemice și reprezintă a V-a cauză de mortalitate la nivel mondial, anual 2,8 milioane de decese datorându-se obezității. În prezent este considerată o problemă majoră de sănătate publică, datorită agresivității și costului său.

**Material și metode**

Studiul se bazează pe revizuirea literaturii medicale de specialitate privind rolul obezității și a factorilor de risc prezenți în dezvoltarea bolii cardiace ischemice.

Pentru a găsi răspunsuri la întrebările propuse, a fost necesar un cadru bioinformatic sistematizat, motiv pentru care am utilizat baza de date Pub.Med și UpToDate.

**Rezultate obținute**

Riscul cardiopatiei ischemice este crescut la adulți cu obezitate, chiar și printre cei fără factori de

**Tabelul 1.** Clasificarea obezității după BMI, circumferința taliei și riscul de boli asociate<sup>(4)</sup>

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Circumferința taliei	
		B <102 cm F <88 cm	B >102 cm F >88 cm
		Riscul de boli asociate	
Subpondere	<18,5	.....	.....
Normal	18,5-24,9	.....	.....
Suprapondere	25,0-29,9	Crescut	Înalt
Obezitate gr 1	30,0-34,9	Înalt	Foarte înalt
Obezitate gr.2	35,0 – 39,9	Foarte înalt	Foarte înalt
Obezitate gr 3 (extremă)	> 40	Extrem de înalt	Extrem de înalt

*Riscul de diabet tip 2, HTA și boală cardiovasculară după Clinical Guidelines of the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res 1998; Suppl2:51S-209S.*

risc cardiovasculari și metabolici, în conformitate cu concluziile publicate în *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. [5]

Circumferința taliei este un indicator al țesutului adipos intra-abdominal, ale cărui niveluri înalte confirmă un risc crescut de boli cardiometabolice. Nivelurile crescute de indice de masă corporală (BMI) sunt asociate observațional cu niveluri mai ridicate de colesterol total, lipoproteine cu densitate mică (LDL-colesterol), glucoză și proteină C reactivă (CRP), cu presiunea arterială sistolică și diastolică mai mare, și cu nivel scăzut de lipoproteine cu densitate mare (HDL-colesterol) de colesterol. Aproape toți din indicii enumerați sunt cunoscuți pentru potențialul lor aterogen

Potrivit cercetătorilor, riscul de a dezvolta boală cardiacă ischemică a crescut de trei ori în grupurile de persoane care au avut gradul 2 și 3 de obezitate comparativ cu grupurile care au avut o greutate normală.

### Concluzii

Supraponderea și obezitatea sunt un predictor al morbidității și mortalității datorate bolilor cardiovasculare (CVD). Există o legătură directă între creșterea gradului de obezitate și dezvoltarea bolii cardiace ischemice.[6]

### Bibliografie

1. *Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Stable and Unstable Coronary Heart Disease*. Circulation Research, 121(24).
2. Protocol clinic național „Angina pectorală stabilă”, Chișinău, 2009.
3. Atlasul Bolilor Cardio-Vasculare, OMS.
4. E. Samohvalov, L. Grib, A. Grejdieru. *Semnificația factorilor de risc în bolile cardiovasculare*. Chișinău, 2017.
5. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 102(6), p. 1934–1942.
6. *Remnant Cholesterol, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Blood Pressure as Mediators From Obesity to Ischemic Heart Disease*. Circulation Research, 116(4).



## BOALA FICATULUI GRAS NON-ALCOOLIC. METODE NON-INVAZIVE DE DIAGNOSTIC.

**Polina NAMOLOVAN** – studentă anul VI, facultatea Medicină 1, **Eugen TCACIUC**<sup>1</sup> – dr. hab. șt. med., prof. univ., **Elina BERLIBA**<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ., **Svetlana ȚURCANU**<sup>1</sup> – dr. hab. șt. med, prof. univ., **Ludmila TOFAN-SCUTARU**<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ., **Adela ȚURCANU**<sup>1</sup> – dr. șt. med., conf. univ., **Andrei MUNTEANU**<sup>2</sup> – asist. univ., medic anatomopatolog, LAM Medexpert, **Diana BUGA**<sup>1</sup> – doctorand, anul II, **Angela PELTEC**<sup>1</sup> – dr. șt. med, conf. univ.

<sup>1</sup>Departamentul Medicină Internă, Disciplina gastroenterologie,

<sup>2</sup>Catedra de histologie, citologie și embriologie  
IP USMF "Nicolae Testemițanu".

**Rezumat.** Boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) este o cauză din ce în ce mai răspândită a afecțiunilor hepatice cronice și include o serie de boli, variind de la steatoza simplă la steatohepatita non-alcoolică (SHNA), fibroză, ciroză și eventual carcinomul hepatocelular. Este destul de dificil să suspectăm această boală la un stadiu precoce, având în vedere că majoritatea pacienților sunt aparent asimptomatici. Puncția biopsie hepatică (PBH) se consideră în continuare standardul de aur pentru diagnosticul BFGNA, dar limitările sale au făcut ca o mare parte a cercetărilor moderne să se direcționeze spre implementarea unor metode de diagnostic noi, neinvazive, care să asigure o cuantificare cât mai exactă a steatozei și fibrozei hepatice, și care să aibă o suficientă acuratețe, pentru a permite atât un diagnostic precis, cât și posibilitatea monitorizării evoluției hepatopatiei prin repetabilitate și reproductivitate. În această lucrare au fost evaluate unele metode neinvazive pentru diagnosticul steatozei simple, SHNA și BFGNA, incluzând atât indici serologici, cât și examenări imagistice. Metodele imagistice cuprind ultrasonografia, elastografia, tomografia computerizată și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), inclusiv modalitatea de a evalua densitatea protonică a fracției de grăsimi și RMN - spectroscopia. Unii biomarkeri serologici importanți, elucidați aici, sunt acidul hialuronic și laminina, citokeratina-18, biomarkerii respiratori, microARN-urile circulante, adipocitokinele, proteina transportoare a retinolului, rezistina, haptoglobina, proteina C-reactivă etc. Până în prezent, nici o metodă non-invazivă considerată separat nu are suficientă acuratețe pentru a permite înlocuirea biopsiei hepatice în diagnosticul de certitudine al BFGNA, dar utilizându-le în combinație, se poate reduce numărul de biopsii efectuate pentru stabilirea progresiei bolii.

**Cuvinte-cheie:** adipocitokine, biomarkeri neinvazivi, biopsia hepatică, boala ficatului gras non-alcoolică, elastografia, RMN-spectroscopia, steatoza hepatică, tomografie computerizată, ultrasonografia.

### **Summary. Non-alcoholic fatty liver disease. Non-invasive methods of diagnosis.**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an increasingly reported cause of chronic liver disease and includes a number of diseases ranging from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis, cirrhosis and eventually hepatocellular carcinoma. It is quite difficult to suspect this disease, until it is too late, considering that the most of the patients are apparently asymptomatic. Liver biopsy is still the gold standard for the diagnosis of NAFLD, but it has some disadvantages, including the risk of complications. That is why a variety of studies suggests that due to the limitation and risk of biopsy, as well as improvement of the diagnostic accuracy of the new non-invasive methods, biopsy can no longer be considered obligatory. In this review several non-invasive markers have been evaluated for the diagnosis of simple steatosis, NASH and NAFLD, including both serological indices and imaging methods. The imaging modalities include ultrasonography with the extra edge of elastography, computed tomography, and magnetic resonance imaging including proton density fat fraction and spectroscopy to provide an estimation of hepatic fat content. Some important serological biomarkers, elucidated here are hyaluronic acid and laminin, caspase-cleaved cytokeratin-18, breath biomarkers, circulating microRNAs, adipocytokines, retinol binding protein, resistin, haptoglobin, C-reactive protein, etc. However, neither biomarkers nor biopsy alone is sufficient to establish an accurate diagnosis, none of these biomarkers is reliable alone, but by using them in combinations is possible to reduce the number of liver biopsy, effectuated to appreciate the progression stage of the disease.

**Key-words:** adipocytokines, computed tomography, hepatic steatosis, liver biopsy, MR-spectroscopy, non-alcoholic fatty liver disease, non-invasive biomarkers, sonoelastography, ultrasonography.

### **Резюме. Неалкогольная жировая болезнь печени. Неинвазивные методы диагностики.**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является все более частой причиной хронических заболеваний печени и включает в себя ряд заболеваний, начиная от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза, цирроза и, в конечном итоге, гепатоцеллюлярной карциномы. Это заболевание довольно трудно заподозрить вовремя, учитывая, что большинство пациентов, практически, бессимптомны. Биопсия печени, по-прежнему, остается золотым стандартом для диагностики НАЖБП, но имеет ряд недостатков, в том числе, и риск серьезных осложнений. Различные исследования показали, что из-за ограниченности и риска биопсии, а также благодаря возросшей точности новых не инвазивных методов диагностики, биопсия может больше не рас-

smatrivată ca obligatorie. În această lucrare au fost studiate și evaluate mai multe metode neinvazive pentru diagnosticul steatozei, NAFLD și NASH, inclusiv metode serologice, precum și metode de imagistică. Metodele de imagistică includ ecografia, elastografia, tomografia computerizată și rezonanța magnetică, în special, măsurarea densității protonice în țesutul gras și spectroscopia pentru evaluarea conținutului de grăsime în ficat. Împreună cu metodele de mai sus, sunt descrise și unele importante biomarcere serologice, inclusiv glicoproteina fetoproteică și laminina, proteina K18, biomarcere respiratorii, citokinele, adipocitokinele, retinol-binding protein, resistin, hemoglobina A<sub>1c</sub>, C-reactive protein și altele. Cu toate acestea, trebuie să se înțeleagă că niciun singur biomarker, nici biopsia, nu este suficientă pentru stabilirea unui diagnostic precis; niciunul dintre aceste metode nu este în sine suficient de fiabil, dar utilizarea lor în combinație poate să reducă numărul de biopsii hepatice, necesare pentru evaluarea gradului de progresie a bolii.

**Cuvinte cheie:** adipocitokine, biopsia ficatului, tomografia computerizată, MR spectroscopia, boala hepatică grasă, boala hepatică grasă non-alcoolică, biomarcere neinvazive, elastografia, steatoză hepatică, ecografie

### Actualitatea temei

Boala ficatului gras non-alcoolic (BFGNA) cuprinde un spectru de leziuni hepatice (steatoză, steatohepatită non-alcoolică – SHNA, fibroză și ciroză) care apar în absența consumului de alcool sau consum minim (sub 20 g/zi pentru femei și 30 g/zi pentru bărbați) și în absența altor cauze evidente de boală hepatică [1]. BFGNA este cu siguranță cea mai frecventă cauză a bolii cronice de ficat. Se estimează că, la momentul actual, în lume există aproximativ 1 miliard de persoane care prezintă BFGNA. Numărul mare de studii care demonstrează asocierea ficatului gras non-alcoolic cu insulinorezistența, obezitatea, hipertensiunea arterială și dislipidemia, consideră BFGNA drept manifestarea hepatică a sindromului metabolic [5]. Indiferent de etiologia afecțiunilor hepatice cronice, evoluția la nivel celular este aceeași: inflamație, apoi necroză, vindecare (cu defect – fibroză), reparare extensivă (regenerare – cu evoluție spre ciroză), displazie și în cele din urmă hepatocarcinom. În practica curentă, în afecțiunile cronice hepatice evaluarea severității afecțiunii hepatice se face prin aprecierea gradului de fibroză și steatoză hepatică. Distanța certă dintre steatoza simplă și steatohepatită nu se poate realiza decât prin caracterizare morfologică hepatică. Deși puncția-biopsie hepatică (PBH) este considerată „standardul de aur” pentru diagnostic și stadializare, limitările sale au făcut ca o mare parte a cercetărilor moderne să se direcționeze spre implementarea unor metode noi de diagnostic, neinvazive, care să asigure o cuantificare cât mai exactă a steatozei și fibrozei hepatice, și care să aibă o suficientă acuratețe, pentru a permite atât un diagnostic precis, cât și posibilitatea monitorizării evoluției hepatopatiei prin repetabilitate și reproductibilitate. Aceste metode combină o serie de parametri clinici și biochimici în sisteme de scoruri sau utilizează tehnici radiologice, căutând să îndeplinească cerințele unui marker non-invaziv ideal: cost-eficiență, ușurință în

măsurare, specificitate hepatică, reproductibilitate între pacienți și diferite grupuri populaționale, valoare predictivă. Există două mari grupuri de tehnici neinvazive de evaluare; prima este cea a „markerilor serici” și urmărește prezicerea stadiului steatozei și a altor determinanți ai afecțiunii hepatice (inflamația și fibroza) utilizând parametri serici măsurabili; cea de-a doua grupă este cea a tehnicilor imagistice.

Scopul acestei lucrări a fost analiza tuturor metodelor diagnostice existente la momentul actual, utile pentru evidențierea steatozei hepatice simple, steatohepatitei non-alcoolice și fibrozei hepatice în diferite stadii.

### Diagnosticul BFGNA: metoda invazivă, biopsia hepatică

Biopsia hepatică este considerată încă drept „standardul de aur” în ceea ce privește aprecierea fibrozei și steatozei hepatice, însă s-a dovedit a fi un standard imperfect. Este o procedură invazivă, grevată de rare, dar posibile complicații, cum ar fi: durerea și disconfortul la locul biopsiei și în urmă (20%), leziunile organelor adiacente ficatului (intestinul subțire, colonul, colecistul, plămânul), peritonita biliară, hemoperitoneul, fistula arteriobiliară cu hemobilie, hipotensiunea. Fiind o metodă invazivă cu mortalitate raportată variabilă între 1/1000 și 1/10000, pacienții sunt adesea refractari la ideea de a efectua această manevră. Acuratețea rezultatelor biopsiei hepatice este pusă în discuție de mai multe studii. În majoritatea rapoartelor, criteriile minime pentru diagnosticul de BFGNA includ: prezența steatozei macrovesiculară care depășește 5%, infiltrarea cu celule inflamatorii (neutrofile și limfocite) a lobulilor, degenerarea balonica, corpusculi Mallory-Denk, fibroza pericelulară, fibroza sinusoidală, mitocondriile gigante, necroza eozinofilică și depunerea de fier. Cu toate acestea, limita majoră a puncției biopsie hepatice (PBH) este cantitatea mică de țesut analizat și, chiar în cazul fragmentelor mari, secțiunea hepatică,

reprezintă numai o mică fracțiune din țesutul hepatic (1/50 000), nefiind reprezentativă pentru parenchimul hepatic în totalitate. Multe studii au arătat că o singură biopsie hepatică poate subestima diagnosticul de BFGNA într-un procent de până la 50% [9]. Mai mult ca atât, sa demonstrat o pierdere semnificativă a acurateții diagnostice în cazul biopsiilor cu o lungime mai mică de 2 cm; dimensiunea mică a fragmentului bioptic are tendința de a substadializa și subgrada diagnosticul histologic. Mai mult ca atât, erorile determinate de variabilitatea interpretării pot fi responsabile de rezultate false în 10% din biopsii [4]. Din aceste considerente, se poate afirma, că PBH, nu este o metodă nici suficientă, nici ideală pentru diagnosticul și stadializarea BFGNA.

### **Diagnosticul BFGNA: metode non-invasive radiologice**

#### **1. Ultrasonografia**

Ultrasonografia (USG) este cea mai comună tehnică de imagistică utilizată pentru screening-ul BFGNA deoarece este una sigura, disponibilă și relativ ieftină. Gradul de infiltrare grasoasă este evaluat vizual prin gradul de echogenicitate. Steatoza apare prin prezența luminozității hepatice comparativ cu parenchimul rinichilor sau a splinei. Steatoza hepatică difuză este ușor și fidel diagnosticată prin prezența contrastului între parenchimul hepatic și corticala renală. Strălucirea hepatică este frecvent însoțită de „atenuare posterioară” și este explicată prin absorbția parțială de ultrasunete de către țesutul gras. Există o corelație directă între intensitatea încărcării hepatice grase și gradul de atenuare posterioară. Astfel, după intensitatea atenuării posterioare apreciem subiectiv, semicantitativ, steatoza ca fiind ușoară (atenuare discretă), moderată (atenuare evidentă) și severă (diafragma posterior greu vizibil sau chiar imposibil de vizualizat). Steatoza hepatică parcellară și „fatty-free areas” sunt situații particulare destul de frecvent întâlnite. Steatoza hepatică parcellară reprezintă o zonă hiperecogenă pe fondal de ficat normoecogen. „Fatty-free areas” reprezintă o zonă hipoeecogenă pe fondal a unui ficat hiperecogen steatozic. Delimitarea acestor zone este netă, adeseori cu contur geografic, iar dimensiunile variabile. Niciodată nu se modifică suprafața hepatică și nu infiltrază sau invadează structurile vasculare. O variantă des întâlnită de steatoză parcellară este „cuzinetul grăsos al hilului” - depunerea de grăsimi în exces într-o arie hepatică tipică, la bifurcația portală. Aspectul este de arie ovalară hiperecogenă, bine delimitată, de obicei de 3-4/2-3 cm, situată la bifurcația porții, între ramurile dreaptă și stângă ale acesteia [9].

Atunci când USG este comparată cu PBH la po-

pulația adultă, această tehnică are o sensibilitate variind de la 60% la 96% și o variație a specificității de la 84% la 100%. Când procentul de steatoză este de 20%, sensibilitatea și specificitatea cresc până la 100% și 90%, respectiv. Cu toate acestea, studiile au raportat o scădere a sensibilității atunci când conținutul de grăsime este <30%. Alte neajunsuri ale ecografiei sunt: dependența de operator și că nu distinge steatoza hepatică de fibroză.

#### **2. Sonoelastografia. Fibroscan.**

Sonoelastografia oferă o apreciere a rigidității hepatice, care la rândul ei, este influențată de inflamația grăsoasă, și include așa tehnici ca ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) și elastografia tranzitorie.

Metoda ARFI evaluează proprietățile elastice a regiunii anatomice a ficatului prin vizualizare în timp real în modul B ultrasonografic a zonei de interes. Metoda presupune măsurarea vitezei de propagare a undelor ultrasonografice în țesut, care se va modifica cu apariția infiltrației de grăsimi. Viteza normală pentru ficat este de 1 m/s. Această viteză scade odată ce există infiltrații grasoase [9].

În elastografia tranzitorie se apreciază rigiditatea țesutului hepatic (sau coeficientul de elasticitate) prin captarea ecourilor pulsatorii ce urmăresc propagarea undelor și măsurarea vitezei acestora. Cu cât țesutul este mai dur, cu atât mai rapid va fi propagat de undă [9]. Elastografia tranzitorie sau Fibroscan măsoară rigiditatea ficatului și în funcție de extindere a procesului inflamator hepatic imaginea elastografică se schimbă. Transductorul este localizat pe lobul drept al ficatului și obține fereastra de unde elastografice, apoi se selectează zona în care țesutul hepatic are o grosime de cel puțin 6 cm și este lipsit de vase sanguine mari. Standartizarea examinării se face prin măsurarea zonei mai jos de capsula hepatică cu adâncimea de 2 cm. Calcularea este apoi efectuată prin alegerea unei mărimi variind de la 15 la 20 mm, preferabil în zona centrală, având o suprafață de elasticitate relativ omogenă prezentată în culori diferite. Rigiditatea ficatului normal este cuprinsă între 6,5 și 7 kPa.

#### **3. Tomografia computerizată**

Tomografia computerizată abdominală (CT) produce o radiofrecvență diferită, în funcție de organul examinat individual. Măsurarea acestei radiolucente se numește unitatea Hounsfield (HU). În general, calibrarea imaginilor țesuturilor corporale este normalizată pe baza valorilor pentru: aer (-1000 HU), apă (0 HU) și densitate osoasă (+1 000 HU). Din evaluarea steatozei hepatice sa concluzionat că CT are o performanță foarte bună în diagnosticarea steatozelor  $\geq 30\%$ , cu specificitate 100% și sensibilitate de 82%. Pentru

determinarea gradului de steatoză sunt utilizate HU pentru ficat și splina. Ficatul, care are o valoare de  $60 \pm 10$  HU, în mod normal, arată mai luminos decât splina, vasele sanguine sau tractul biliar, în timp ce grăsimile reprezintă o valoare de  $-90$  HU. Creșterea acumulării de grăsimi în ficat poate duce la ceea, că HU hepatice vor fi mai mici decât HU splenice. În general, HU a ficatului  $\leq 40$  HU, sau diferența de densitate a ficatului minus diferența de densitate a splinei mai mică de  $-10$  HU, sau raportul ficat/splina de  $\leq 0,9$ , permite stabilirea diagnosticului de steatoză hepatică.

Dual-energy CT (CT cu sursa dubla de energie) poate fi, de asemenea, utilizat pentru cuantificarea grăsimilor hepatice. Evaluarea compoziției țesuturilor este posibilă datorită diferenței în caracteristicile de atenuare a diferitelor substanțe. O diferență de atenuare a ficatului și a splinei de  $10$  HU este considerată normală. În steatoza hepatică este o scădere a atenuării hepatice. Aceasta presupune folosirea a două potențiale de tub -  $80$  și  $140$  kVp. Pe măsură ce potențialul tubului crește, atenuarea grăsimii crește. Studiile au constatat că o modificare a atenuării de  $>10$  HU cu creșterea potențialului tubului de la  $80$  la  $140$  kVp sugerează o infiltrare cu grăsimi mai mare de  $25\%$ . Pentru fiecare caz, atenuarea hepatică este măsurată prin intermediul unei selecții random a regiunilor circulare de interes (RCI) a ambilor lobi. Pentru fiecare RCI, cea mai mare regiune posibilă este selectată prin evitarea zonelor cu structuri vasculare și biliare hepatice vizibile. RCI pot varia de la  $200$  la  $400$  mm<sup>2</sup>. Indicele de atenuare a ficatului (liver attenuation index - LAI) este derivat din diferența dintre atenuarea hepatică medie și atenuarea medie a sângelui, și poate fi utilizat ca parametru pentru predicția gradului de steatoză macroveziculară.

Cu toate acestea, există și careva dezavantaje a acestei metode: expunerea la radiații, HU pot diferi în dependență de setările mașinilor CT, iar HU pot fi schimbate din cauza a diverse afecțiuni, cum ar fi edeme asociate sau acumularea de cupru în ficat. CT nu este superioară ultrasonografiei în evaluarea steatozei hepatice, dar CT poate sugera valori cantitative și obiective în comparație cu ultrasonografia [6].

### **3. Rezonanța Magnetică Nucleară și RMN-PDFF**

RMN este o examinare fără radiație ionizantă, care poate detecta steatoza hepatică chiar și în cantități microscopice. Se pot utiliza diferite tehnici precum CSI (chemical shift imaging), spectroscopia protonică și RMN-elastografia. Sensibilitatea și specificitatea CSI este de  $90\%$  și  $91\%$ , în timp ce spectroscopia este de  $91\%$  și respectiv  $87\%$  [17]. RMN-elastografia poate fi utilizată pentru măsurarea rigidității hepatice.

Cu toate acestea, RMN este o procedură relativ consumatoare de timp și costisitoare.

Recent, densitatea protonică a fracției de grăsime (magnetic resonance imaging proton density fat fraction - MRI-PDFF) a fost propusă ca un biomarker neinvaziv a steatozei hepatice [17]. Hidrogenul din grăsime este diferit în rezonanță de hidrogenul din apă. RMN-PDFF a fost utilizată pe scară largă pentru a estima nivelul trigliceridelor hepatice prin calcularea fracțiunii de trigliceride față de hidrogen în apă. Sensibilitatea și specificitatea RMN-PDFF care utilizează o tehnică multi-ecou pentru a estima cantitatea de grăsime intrahepatică este aproape perfectă. RMN-PDFF este cunoscut ca un standard de referință în domeniul radiologiei pentru a măsura cantitatea de grăsime hepatică [9].

Utilizarea clinică a fost aprobată de către Food and Drug Administration (FDA) din SUA, în care RMN-PDFF poate fi un substituent al biopsiei hepatice în studiile randomizate controlate care utilizează modificarea volumului grăsimilor hepatice ca variabilă primară. Cu toate acestea, unul din dezavantaje a metodei este prețul echipamentului și procedurii, este dificil pentru asistența medicală primară și alte facilități să utilizeze pe larg acest echipament costisitor. MRI-PDFF permite estimarea grăsimii hepatice aproape perfect, dar nu asigură diferențierea între SHNA și BFGNA [6].

### **4. RMN-spectroscopie protonică**

Spectroscopia prin rezonanță magnetică permite demonstrarea concentrațiilor relative a metaboliților tisulari de-a lungul unui interval de două sau trei dimensiuni a spectrului, bazat pe fenomenul de modificare chimică. Produsele chimice și metaboliții au un spectru al intensității semnalului și a frecvenței lui, care este reprezentat în grafic. La RMN-spectroscopie protonică frecvența depinde de configurația protonilor din structura substanței chimice. Frecvența a apei la RMN-spectroscopia protonică *in vivo*, este utilizată ca standard de referință pentru identificarea diferitor produse chimice. Modificarea frecvenței sau a localizării substanțelor chimice în raport cu cea a apei permite generarea de informații calitative și cantitative despre substanțele chimice din țesuturi, formând baza caracterizării țesuturilor prin RMN-spectroscopie. RMN-spectroscopia se folosește pentru cuantificarea steatozei hepatice prin măsurarea peak-urilor (vârfurilor) de lipide în reprezentarea grafică. Cele mai folosite nuclee pentru spectroscopie sunt protonii ( $^1\text{H}$ ), sodiul ( $^{23}\text{Na}$ ) și fosforul ( $^{31}\text{P}$ ). Avantajele spectroscopiei cu  $^1\text{H}$  sunt, ușurința de realizat, disponibilitatea largă și posibilitatea oferirii unui raport semnal-sunet (RSS) mult mai mare decât la  $^{23}\text{Na}$  și

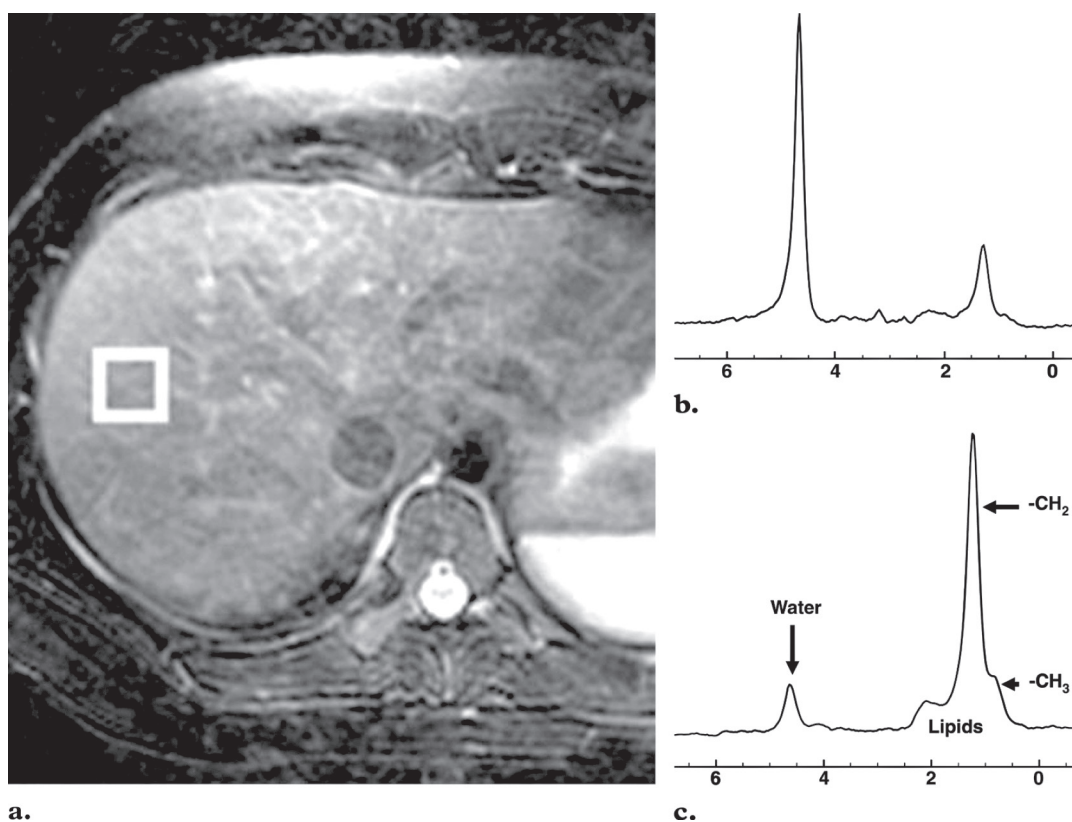


Fig. 1. RMN-spectroscopia protonică

(a) imaginea RMN;(b) spectrul ficatului de la un voluntar sănătos arată un peak lipidic mai mic comparativ cu cel al apei; (c) spectrul ficatului de la un pacient cu BFGNA prezintă un peak lipidic mai mare comparativ cu cel al apei (adaptat din [2]).

31P [13, 11].<sup>1</sup>H RMN-spectroscopia sa dovedit a fi eficientă pentru cuantificarea grăsimilor hepatice [7]. Dimensiunea peak-urilor lipidice față de peak-ul apei crește cu gradul de steatoză.

RMN-spectroscopia are utilitate înaltă pentru evaluarea funcției metabolice, în special în ceea ce privește cuantificarea steatozei hepatice. De asemenea, poate furniza informații utile despre alte aspecte ale bolii hepatice (de exemplu, inflamație și fibroză). RMN prin spectroscopia protonică a ficatului este o tehnologie în evoluție cu potențial de îmbunătățire a acurateții diagnosticului și caracterizării țesuturilor modificate [2].

### 5. RMN-elastografie:

Elastografia prin rezonanță magnetică utilizează unde electromagnetice (cu interval 20-200 Hz) pentru a cerceta proprietățile mecanice ale țesuturilor [10]. Astfel de unde se propagă mai rapid în țesuturile rigide și mai lent în țesuturile moi. Dacă undele sunt aplicate în mod continuu, viteza de propagare se reflectă în lungimea de undă. Prin urmare, cu creșterea rigidității țesuturilor, lungimea de undă se mărește. Undele mecanice de înaltă frecvență sunt generate cu un sistem acustic special de conducere și sunt propa-

gate în corp. Propagare a undelor mecanice în ficat se înregistrează și apoi se procesează de un soft specializat (numit algoritm de inversare), care generează imagini cantitative transversale care demonstrează rigiditatea țesutului. După finalizarea procesului mecanic, imaginile de undă sunt prelucrate automat de scanner pentru a genera imagini care descriu rigiditatea țesutului - numite elastograme. Aceste imagini cantitative arată în mod tipic rigiditatea secțiunilor în unități de kilopascali (kPa) și pot fi afișate într-o scală gri sau de culoare [8]. La pacienții cu BFGNA steatoza desinestătătoare nu influențează semnificativ rigidității hepatice [18]. Dar prezența bolii hepatice inflamatorii (SHNA), provoacă creșterea rigidității hepatice evaluată prin RMN-elastografie crește chiar înainte de declanșare a fibrozei [3].

### Diagnosticul BFGNA: metode non-invasive serologice

#### 1. SteatoTest și Fatty Liver Index (FLI)

ST și FLI sunt markeri exacti și ușor de utilizat pentru diagnosticul de steatoză și au permis diferențierea între steatoza ușoară, moderată și severă. S-a constatat că ST și FLI sunt utile pentru discriminarea

între steatoza nesemnificativă (S0 și S1) și cea semnificativă (S2 și S3).

FLI este un indice compus, care combină patru parametri: indicele de masă corporală (IMC), circumferința abdominală, trigliceridele și gama-glutamil transpeptidaza (GGTP) într-un algoritm matematic creat pentru a detecta prezența steatozei [16].

ST combină 10 componente sanguine: macroglobulină alfa-2 (g/l), haptoglobină (g/l), apolipoproteină A (g/l), bilirubină totală ( $\mu\text{mol/l}$ ), GGT (IU/l), alanin-aminotransferaza (ALT) (UI/l), aspartat-aminotransferaza (AST) (UI/L), colesterolul total (mmol/L), trigliceridele (mmol/l), glucoza a jeun (mmol/l) cu vârsta, sexul și IMC. Scorul ST variază de la 0,00 la 1,00, cu valori mai mari indicând o probabilitate mai înaltă de leziuni semnificative.

ST și FLI sunt metode precise și ușoare în utilizare pentru diagnosticul de steatoză și pentru diferențierea între steatoza ușoară, moderată și severă. Utilizarea complementară a ambelor metode ar putea îmbunătăți precizia diagnosticului [16].

## 2. Acidul Hialuronic și Laminina în fibroză

Valorile plasmatică ale acidului hialuronic (AH) și ale lamininei (LN) cresc odată cu dezvoltarea fibrozei hepatice și au putea fi utilizate ca biomarkeri neinvazivi pentru a deosebi pacienții cu fibroză hepatică de indivizii sănătoși. În fibroza hepatică se produc diferite componente a matricei extracelulare, cum ar fi LN, AH și proteoglicani [16]. În ficat, AH este în cea mai mare parte sintetizată de celule stelate hepatice. Una dintre principalele glicoproteine ale membranei bazale este LN care este sintetizată de hepatocite și celule sinusoidale. Celulele stelate produc cea mai mare cantitate de LN în ser. Pentru deosebirea pacienților cu fibroză hepatică de cei sănătoși punctul de limită de 59,5 ng/ml AH și 52,0 ng/ml LN; dar pentru deosebirea pacienților cu fibroză ușoară de cei cu fibroză severă a arătat o zonă acceptabilă de sensibilitate și specificitate este 102,0 ng/ml AH și 92,5 ng/ml LN.

## 3. Biomarkerii respiratori

Datele preliminare susțin utilizarea biomarkerilor respiratori în patologia hepatică, BFGNA [16]. Se constată că etanolul inspirat, etanolul și acetona pot fi biomarkeri utili pentru pacienții cu BFGNA. În particular, etanolul inspirat poate fi asociat cu steatoză hepatică, iar acetonele pot fi asociate cu SHNA. Disfuncția mitocondrială joacă un rol central în patogeniza generală a BFGNA, crescând riscul de dezvoltare steatoză și inflamația hepatocelulară ulterioară. La pacienții cu BFGNA funcția mitocondrială hepatică este evaluată printr-un test neinvaziv de respirație

cu C-metionină. Mass-spectrometria prin rezonanță magnetică a moleculei ionice (RMN-MS) îmbunătățește exactitatea diagnosticului de analiză respiratorie în bolile hepatice. RMN-MS este un instrument promițător pentru diagnosticul patologiei hepatice [16].

## 4. MicroARN-uri circulatorii

MicroARN-urile sunt ARN-uri mici necodificate, care controlează translația și transcripția a multor gene. Dereglările a microARN în bolile umane și potențialul acestora în calitate de ținte în diagnostic explică atenția sporită privind aceste structuri. Datorită stabilității și prezenței lor în aproape toate lichidele corporale, microARN-urile constituie o nouă clasă de biomarkeri neinvazivi [16]. Nivelurile serice ale microARN-urilor miR-34a și miR-122 prezintă noi biomarkeri neinvazivi în diagnosticul și evaluarea severității histologice a bolii la pacienții cu BFGNA. MiR-122 specific ficatului prezintă un interes deosebit, deoarece este cunoscut pentru reglarea căilor metabolice în ficat, inclusiv biosinteza colesterolului. Nivelurile circulatorii ale acestor microARN-uri se corelează cu severitatea histologice a bolii hepatice la pacienții cu BFGNA și pot servi drept markeri circulanți pentru evaluarea stadiului bolii.

## 5. Profilul plasmatic proteomic prin marcarea izotopului N-terminal

Proteomica este utilizată pentru a determina expresia și dinamica a mai multor proteine și se potrivește în special pentru explorarea biomarkerilor bolii. Tehnicile proteomice cantitative bazate pe marcarea izotopilor stabili sunt aplicate din ce în ce mai mult în studiile biomarkerilor [16]. Tehnica de marcarea a izotopului acetil N-terminal prezintă un mare potențial în detectarea biomarkerului, fiind și o procedură simplă. Această metodă se folosește pentru a detecta stadializarea fibrozei hepatice. Un total de 72 de proteine plasmatică s-au dovedit a fi dereglate în timpul procesului de fibrogenază și acești biomarkeri reprezentat un depozit semnificativ care va fi analizat în viitor. Proteomica cantitativă prin tehnica de marcarea izotopică N-terminală a acetilului furnizează un instrument eficient și util pentru screening-ul biomarkerilor candidați din plasma pentru fibroza hepatică [16].

## 6. Adipocitokinele

Adipocitokinele sunt exprimate în mod predominant în țesutul adipos și secretate în circulația sanguină. Principalele adipocitokine sunt adiponectina și leptina. Adiponectina scade gluconeogeneza hepatică și crește utilizarea periferică a glucozei și acizilor grași liberi de către mușchi. Concentrații

mici ale acestei citokine au fost observate în obezitate, rezistența la insulină și BFGNA. Adiponectina se presupune a avea, de asemenea, proprietăți anti-inflamatorii, iar administrarea sa la modelele animale a redus steatoza ca și markerii inflamației hepatice [15]. Leptina, o altă citokină produsă de țesutul adipos, împreună cu receptorii ei funcționali pot juca un rol important în fibrogeneza hepatică, efect probabil mediat de activarea celulelor stelate hepatice. Valorile circulante ale leptinei la pacienți cu SHNA sunt predictorii independenți de severitate a steatozei hepatice. Leptina crește atât răspunsul proinflamator cât și răspunsul profibrogenic hepatic prin up-reglarea TGF $\beta$  (transforming growth factor beta) – una din citokinele-cheie ale reparației tisulare și fibrogenezei hepatice [16].

### 7. Proteina transportoare a retinolului (Retinol binding protein (RBP-4))

RBP-4 este o adipokină nou-identificată regăsită în principal în țesutul adipos, în cadrul patogenezei sindromului metabolic (rezistența la insulină), precum și în BFGNA. Nivelurile scăzute de RBP-4 au fost asociate cu creșterea nivelurilor de trigliceride serice. Nivelurile ridicate de RBP-4 au fost asociate cu o activitate necroinflamatoare scăzută, cu un scor scăzut al activității BFGNA și un scor scăzut de fibroză. Mai mult ca atât, nivelurile serice ale RBP-4 scad semnificativ pe măsură ce crește severitatea bolii. Astfel, există o relație inversă între nivelurile RBP-4 și gradul de afectare hepatică. RBP-4, prin urmare, ar putea fi un marker potențial nou neinvaziv de apreciere a severității BFGNA [16].

### 8. Rezistina

Rezistina este un agent proinflamator potent care determină rezistență la insulină printre pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Niveluri mari de rezistină și TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor alfa), care stimulează celulele hepatice stelate, inducând în mod direct fibroza hepatică, sunt descoperite la pacienții cu SHNA. Studiile anterioare au arătat că expresia rezistinei este detectabilă în țesutul hepatic și este indusă de leziuni cronice, ceea ce permite utilizarea rezistinei ca indicator al severității în BFGNA [16].

### 9. Nivele serice a CK18 M30

Apoptoza hepatocitelor este o trăsătură esențială a steatohepatitei non-alcoolice. În timpul apoptozei în unele celule are loc activarea caspazei generatoare de fragmente decitokeratină-18 (CK-18), care este crescută la nivel hepatic. Citokeratina-18, sintetizată în timpul reacțiilor inflamatorii mediate de caspaza-3 este un marker util în SHNA. În plus, pare a fi

o puternică legătură între activitatea apoptotică din SHNA și gradele de inflamație și fibroză [16]. Pornind de la toate aceste aspecte, în ultima decadă tot mai multe studii au sugerat posibilitatea utilizării markerilor serologici de activare a caspazei ca metodă de diferențiere a steatozei simple de SHNA [16]. Pentru evaluarea biomarkerului CK18 se utilizează o combinație de ELISA apoptosensibilă M30 și M65, care este un test inventat pentru detectarea citokeratinei-18. Nivelurile CK18 M30 au fost semnificativ mai mari la pacienții cu BFGNA comparativ cu grupa de control; acest marker este capabil să diferențieze gradul severității în steatoza simplă, fibroză și în ciroză.

### 10. Haptoglobina (Hp) și proteina C-reactiva (PCR)

Hp în plasma sanguină se leagă de hemoglobina eliberată din eritrocite cu afinitate ridicată și astfel inhibă activitatea oxidantă. PCR este o proteină găsită în sânge, nivelurile cărei cresc ca răspuns la inflamație. Rolul său fiziologic este de a se lega de fosfocolina aflată pe suprafața celulelor moarte sau în proces de moarte. PCR este sintetizată de ficat, ca răspuns la factorii eliberați de adipocite [16]. Elevarea a PCR și denevilarea a Hp sunt asociate cu BFGNA. Evaluarea Western-Blot a validat faptul că PCR este dramatic mai mare în serul pacienților cu BFGNA comparativ cu cohorta sănătoasă.

Până în prezent, nici o metodă non-invazivă considerată separat nu are suficientă acuratețe pentru a permite înlocuirea biopsiei hepatice în diagnosticul de certitudine al BFGNA, dar utilizându-le în combinație, se poate reduce numărul de biopsii efectuate pentru stabilirea progresiei bolii.

### Bibliografia

1. Alba L.M., Lindor K. *Review article: nonalcoholic fatty liver disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2003, 17, p. 977-986.
2. Aliya Qayyum. *MR Spectroscopy of the Liver: Principles and Clinical Applications*, MBBS, MRCP, FRCR, RadioGraphics. 2009.
3. Chen J., Talwalkar J.A., Yin M., Glaser K.J., Sanderson S.O., Ehman R.L. *Early Detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography*. Radiology. 2011, 259, p. 749–756. [PubMed: 21460032]
4. Carmen Fierbințeanu-Braticevici. *Evaluarea fibrozei hepatice: rolul biopsiei hepatice și al testelor neinvazive*. Clinica Medicală II - Gastroenterologie, Spitalul Universitar București, 2009.
5. de Alwis NMW, Day C.P. *Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears*. J Hepatol. 2008, 48, p. 104-112.

6. Divya Singh, Chandan J. Das, Manas P. Baruah. *Imaging of non alcoholic fatty liver disease: A road less travelled. Department of Radiology. All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Department of Endocrinology, Excel Center, Guwahati, Assam, India, 2013.*
7. Longo R., Pollesello P., Ricci C. et al. *Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. J Magn Reson Imaging. 1995, 5, p. 281–285.*
8. Manduca A., Lake D., Kruse S., Ehman R. *Spatio-temporal directional filtering for improved inversion of MR elastography images. Med Image Anal. 2003, 7, p. 465–473. [PubMed: 14561551]*
9. Mimi Kim, Bo-Kyeong Kang, Dae Won Jun. *Comparison of conventional sonographic signs and magnetic resonance imaging proton density fat fraction for assessment of hepatic steatosis. Scientific Reports volume. 2018, 8, p. 7759.*
10. Muthupillai R., Lomas D., Rossman P., Greenleaf J., Manduca A., Ehman R. *Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves. Science. 1995, 269, p. 1854–1857. [PubMed: 7569924]*
11. Pagani E., Bizzi A., Di Salle F., De Stefano N., Filippi M. *Basic concepts of advanced MRI technique. Neurol Sci. 2008, 29, p. 290–295.*
12. Piccinino F., Sagnelli E., Pasquale G., Giusti G. *Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. J Hepatol. 1986, 2, p. 165–173.*
13. Ross B.D., Colletti P., Lin A. *MR spectroscopy of the brain: neurospectroscopy. In: Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Cruess JV, eds. Clinical magnetic resonance imaging. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders-Elsevier, 2006, p. 1840–1910.*
14. Roxana Şirli, Ioan Sporea. *Curs deecografie abdominală pentru studenți, 2016.*
15. Silha J.V., Krsek M., Skrha J.V., Sucharda P., Nyomba B.L., Murphy L.J. *Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: Correlations with insulin resistance. Eur J Endocrinol. 2003, 149(4), p. 331–5.*
16. Surendra H. Bodakhe, Sanjay Kumar Gupta. *Diagnostic methods for non-alcoholic fatty liver diseases alternative to liver biopsy: a review. Department of Pharmacology, Institute of Pharmaceutical Sciences, Guru Ghasidas Vishwavidyalaya, Bilaspur, Chhattisgarh - 495 001, India. 2015, 8(2).*
17. van Werven J.R., Marsman H.A., Nederveen A.J., Smits N.J., Ten Kate F.J., van Gulik T.M. et al. *Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: Comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. Radiology. 2010, 256, p. 159–68.*
18. Yin M., Talwalkar J., Glaser K. et al. *Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007, 5, p. 1202–1213. [PubMed: 17916548]*
19. Yoneda M., Suzuki K., Kato S., Fujita K., Nozaki Y., Hosono K. et al. *Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. Radiology. 2010, 256, p. 640–7.*

## ROLUL CELULELOR CAJAL ÎN ACTIVITATEA MOTORIE A CANALULUI DIGESTIV

A. SCORPAN, V. ISTRATI, N. PÎNZARI, A. SCURTU,  
O. SÂRBU, Gh. CALIN, L. BÎNZARI

**Rezumat.** Celulele interstițiale Cajal (ICC) joacă un rol esențial în funcționarea normală a tractului gastrointestinal. Acestea sunt celule musculare netede modificate, cu rolul de a genera potențiale lente la nivelul tunicii musculare digestive și constituie pacemakere care controlează motilitatea ritmică a tubului digestiv (mișcările de peristaltism și segmentare). Rezultatul analizei literaturii de specialitate, cu referințe la anormalitatea ICC, se observa în diverse patologii cu afecțiuni ale motilității GI, care afectează persoane de orice vârstă, sex sau etnie. Mai mulți savanți din întreaga lume cercetează metode noi pentru corijarea acestor patologii, se dezvoltă ingineria farmacologică, metode de fizioterapie, dar care nu sunt soluții definitive. În ultimii ani, se pune accent pe posibilitate de a înlocui ICC fie prin metode biologice, transplantul celulelor STEM, dar care prezintă un risc, din cauza posibilității confirmate de dezvoltare a GIST din celulele Cajal, fie prin metode artificiale, crearea unui pacemaker artificial.

**Cuvinte-cheie:** Celulele Interstițiale Cajal; pacemaker gastrointestinal; motilitatea tractului gastrointestinal; Telocite; tumorile stromale gastrointestinale.

### **Summary. The role of cajal cells in motor activity of digestive channel.**

Cajal interstitial cells (ICC) play an essential role in the normal functioning of the gastrointestinal tract. These are modified smooth muscle cells, with the purpose of generating slow potentials in the digestive muscle tunic, and are pacemakers that control the rhythmic motility of the digestive tract (peristalsis and segmentation movements). The result of the literature analysis, referring to the ICC abnormality, is observed in various pathologies with conditions of GI motility,



which affect people by age, gender or ethnicity. Several scholars around the world are looking at new methods for correcting these pathologies, developing pharmacological engineering, physiotherapy methods, but not defining solutions. In recent years, emphasis has been put on the possibility of replacing ICC either by biological methods, STEM cell transplantation, but posing a risk, due to the confirmed possibility of developing GIST in Cajal cells, or by artificial methods, the creation of an artificial pacemaker.

**Key-words:** Cajal Interstitial Cells; pacemaker gastrointestinal; motility of the gastrointestinal tract; telocyte; gastrointestinal stromal tumors.

### **Резюме. Роль кажал клеток в моторике пищеварительного тракта.**

Интерстициальные клетки Кахала (ИКК) играют важную роль в нормальном функционировании желудочно-кишечного тракта. Это модифицированные гладкомышечные клетки с целью генерирования медленных потенциалов в пищеварительной мышечной оболочке и кардиостимуляторы, которые контролируют ритмичную подвижность пищеварительного тракта (перистальтика и сегментарные движения). Результатом литературного анализа, относящегося к аномалии ИКК, является наблюдать при различных патологиях с нарушениями моторики ЖКТ, которые влияют на возраст, пол или этническую принадлежность людей. Несколько ученых по всему миру ищут новые методы для исправления этих патологий, развивают фармакологическую инженерию, методы физиотерапии, но не определяют решения. В последние годы упор делался на возможность замены ИКК биологическими методами, трансплантацией клеток STEM, но с риском, обусловленным подтвержденной возможностью развития GIST в клетках Кахала, или искусственными методами создания искусственного водителя ритма.

**Ключевые слова:** интерстициальные клетки Кахала; кардиостимулятор желудочно-кишечного тракта; моторика желудочно-кишечного тракта; желудочно-кишечные стромальные опухоли.

### **Scurt istoric**

Santiago Ramon y Cajal (1852-1934), un ilustru medic, histolog, militar, profesor, director, savant, considerat tatăl neuro-științei moderne, laureat al premiului Nobel, împreună cu Camillo Golgi, pentru Medicină și Fiziologie în 1906. A identificat și a descris, prezența unor celule în stratul muscular al tractului gastrointestinal, pe care le-a denumit „neuroni primitivi”, bazându-se pe proprietățile acestora de colorare cu albastru de metilen și cromat de argint. Aceste celule au o acțiune directă reglatoare asupra contractilității musculaturii netede [11].

Mai târziu, Dogiel și Kolliker, susțineau că celulele descoperite de Cajal sunt celule ce provin din țesutul conjunctiv, fiind fibroblaști, pe care le-a denumit Celule Interstițiale a lui Cajal (ICC), denumire folosită și în ziua de astăzi. Proprietățile electrice ale acestor celule au fost dovedite de către Langton și al., Keith, autorul descrierii nodulului sino-atrial, a sugerat că aceste celule constituie „un sistem de pacemaker al mușchiului intestinal”, analog ca în mușchii inimii [11].

În perioada 1925-1965, sunt înregistrate mai multe lucrări controversate, savanții aveau opinii diferite ce ține de originea, funcția, distribuția și identificarea ICC. În 1970, odată cu dezvoltarea microscopiei electronice, multe mistere au fost elucidate, ICC au proprietățile celulelor musculare netede și caracteristici specifice pentru a îndeplini funcția de pacemaker intestinal. La începutul anilor 1980, aceste celule au fost din nou readuse în atenția gastroenterologilor de către Thunenberg și Faussone Pellegrini [10, 11].

Astăzi, ICC sunt obiectul de studiu a mai mul-

tor domeniilor medicale, atât prin a înțelege motricitatea gastrointestinală, elucidarea patogenezei diferitor tulburări de motilitate și implicarea acestora în dezvoltarea tumorilor interstițiale gastrointestinale.

### **Actualitatea problemei abordate**

Principala funcție a aparatului digestiv este considerată funcția de digestie și asimilare a nutrienților proveniți din alimentele ingerate. Dar nu mai puțin importante sunt funcțiile motorie, evacuatorii, secretorie, imună incretorie, etc.

Motilitatea tubului digestiv este supusă controlului a mai multor factori reglatori, printre acestea, se identifică sistemul nervos intrinsec și extrinsec precum și sistemul umoral. Principalele tipuri de celule implicate în reglementarea funcției motorii gastrointestinale sunt neuronii enterici, ICC și celulele efectoare – miociții netezi [11, 28].

Activitatea motorie a aparatului digestiv, se modelează conform faza în care se afla tubul digestiv, în perioada de digestie tipul și numărul de unde motorii diferă de undele din faza interdigestivă. Această diferență se datorează faptului că în faza interdigestivă activitatea electrică a intestinului este determinată de starea funcțională a ICC, care deține rol de „pacemaker” al canalului digestiv. Celulele interstițiale Cajal, s-au dovedit a fi fundamentale pentru generarea și propagarea undelor electrice lente, care reglementează activitatea fazică contractilă a musculaturii netede gastrointestinale, precum și pentru medierea neurotransmisiei de la neuronii motori enterici celulelor musculare netede. Amplitudinea undelor lente este sub controlul factorilor locali, precum distensia și stimularea chimică intraluminală [11,21].

Afectarea celulelor Cajal duce la hipochinezie și hipotonie a intestinului, care provoacă constipații severe. La rândul său, afectarea funcției motorii a tubului digestiv declanșează stări patologice a întregului organism, cum ar fi autointoxicație datorită absorbției produselor toxice, dereglează absorbția microelementelor, vitaminelor, accelerând procesul de îmbătrânire a corpului. Constipațiile și obstrucțiile intestinale sunt cele mai frecvente plângeri a pacienților [15].

În baza cercetărilor populaționale în SUA, prevalența constipațiilor cronice este circa de 12-19%, femeile fiind afectate de două ori mai des decât bărbații. Statistică exactă nu este, deoarece nu toți pacienții se adresează la medic, majoritatea luptă desinestător cu această afecțiune. Administrarea laxativelor, schimbarea modului de viață, practicarea sportului ameliorează simptomele. Totuși tratarea formelor complicate ale acestei patologii rămâne un scop major a științei actuale [15]. Teza în cauză își propune o abordare cât mai completă prin studierea acestei problematice, descrise în literatura de specialitate pentru evidențierea aspectelor clinico-diagnostic, tratament și profilaxie.

### **Originea și embriologia celulelor interstițiale Cajal**

Celulele interstițiale Cajal (ICC) sunt o rețea de celule specifice compusă din celule cu procesele descrise încă de către neuroanatomistul spaniol eminent al secolului XIX, S. Ramon y Cajal [10]. Sohal și al. (2002) au identificat că celulele VENT (Celulele tubului neural emigrate ventral) pot servi ca precursori ai celulelor Cajal [30]. Acum este larg acceptat faptul că celulele interstițiale Cajal sunt celule mezenchimale.

Deși, ICC sunt implicate în multiple tulburări motorii gastrointestinale, cuantificarea acestor celule a fost dificilă din cauza morfologiei variate, densității rețelelor regionale și deficitul de ansamblu. În același timp, ICC sunt pacemakeri interstițiali și celule probabil progenitoare ale tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) [31]. În ultimul timp, ICC au fost găsite și în alte țesuturi și organe, la care rolul lor rămâne încă de stabilit. Totodată considerăm că există încă multe puncte importante în studierea ICC.

Celulele interstițiale Cajal (ICC), includ mai multe tipuri de celule specializate din cadrul musculaturii tractului gastro-intestinal (TGI). Unele tipuri de ICC, joaca rol de pacemaker în musculatura TGI, în timp ce altele sunt implicate în modularea de neurotransmisie enterică [15, 33]. ICC ale plexului mienteric (MP), ICC intramusculare (IM), ICC al plexului muscuar profund (DMP), acestea din urmă sunt trei tipuri de ICC cu rol diferit în motilitatea TGI [33]. Pentru a obține mai multe informații fiabile, cu privi-

re la momentul apariției a celor 3 tipuri de ICC, la fel și maturitatea, distribuția și densitatea lor se utilizează imunohistochimia C-kit [21]. Inițial, ICC au fost identificate în mușchii gastrointestinali ai șoarecilor de laborator cât și în culturi de celule primare, cultivate în prezența sau absența factorului celulelor stem (SCF) [21, 33].

Dovezi experimentale realizate pe animale sugerează idei precum că pacemakerii sunt coordonatori de activitate motorie intestinală și intermediari în controlul neuronal al motilității [24]. Studiarea comportamentului acestor celule în tractul gastrointestinal uman, sănătos sau bolnav, ca un factor contributiv, oferă potențialul de a dezvolta noi abordări terapeutice pentru boli care au afectarea motilității intestinului.

O analiză a literaturii științifice, privind ontogeneza ICC, demonstrează că ICC-MP se găsesc în ilionul terminal de la 7-9 săptămâni de gestație, se diferențiază primele, urmate de cele din stratul muscular (ICC-IM) și mai apoi de ICC-DMP [10]. În luna a patra de gestație, precursorii a toate subtipurile de ICC C-kit-imunoreactive, care sunt implicate în motilitatea TGI sunt dezvoltate, dar diferențierea lor se verifica a fi incompletă la naștere [10]. Modelele motorii intestinale nu sunt bine dezvoltate la sugarii prematuri. Există ipoteza că anormalitățile motorii în intestinul nou-născuților (prematuri), pot fi asociate cu ICC slab diferențiate [10]. Ca urmare, putem afirma că ICC-MP, în ciuda absenței de ingestie alimentară sunt prezente și funcționale din perioada intrauterină la făt, ICC-IM apar în pre-termen de viață asigurând astfel neurotransmisia. ICC-DMP, celulele musculare netede și receptorii de întindere intestinali, încep să se diferențieze după naștere [10].

### **Caracteristica morfo-funcțională a celulelor interstițiale Cajal și metodele de identificare**

În capitolul dat vrem să redăm câteva aspecte morfologice specifice pentru celulele interstițiale Cajal. Datorită microscopiei electronice, a fost posibilă descrierea detaliată a structurii și morfologiei ICC, această metodă pe parcursul a mai multor ani, a fost considerată standardul de aur pentru identificarea ICC.

Microscopia electronică de transmisie (TEM), evidențiază celule cu nucleul voluminos și întunecat, cu corpi denși; citoplasma abundentă, cu numeroase caveole; prelungiri citoplasmice lungi, neregulate, unele foarte subțiri; tendința la dihotomie a prelungirilor și aspectul de rețea, realizat de aceste prelungiri [10]. Raportul cu celulele musculare este indispensabil pentru diagnosticul pozitiv.

Celulele interstițiale preganglionare apar pe secțiunile microscopice ca celule ovale, triunghiulare sau neregulate. ICC din stratul muscular apar însă ca celule stelate [10]. Populația celulelor interstițiale din peretele intestinal este, din punct de vedere al localizării dar și morfologic, o populație celulară marcată de diversitate.

Odată cu dezvoltarea imunohistochimiei, s-a observat că ICC exprimă receptorul tirozinkinazic c-kit (CD117) [33], pentru factorul celulelor stem, ceea ce a făcut ca detectarea acestor structuri să fie mai simplă. CD34 a fost, de asemenea, utilizat, deși unii consideră că pozitivitatea CD34 se găsește doar în celulele fibroblast-like strâns asociate și nu în ICC. Studiile recente au indicat că ICC, de asemenea, se colorează pentru proteina genei tumorale Wilms WT-1 într-un model citoplasmatic, precum și pentru calretinină [24].

Expresia Kit nu este exclusivă pentru ICC și apare în alte câteva tipuri de celule, cum ar fi melanocitele, celulele hematopoietice, celulele germinative și celulele mastocitare. Recent, a fost propus un marker specific ICC, anoctamin-1 (Ano1) [33]. Ano1 este un canal activat de clorură de Calciu implicat în generarea undei electrice lente, prezentând astfel un rol important în peristaltismul TGI [33]. Prin urmare, etichetarea dublă a celulelor care utilizează Kit și Ano1, atunci când este cuplată cu morfologia celulară (TEM), se consideră a fi o abordare diagnostică mai sigură pentru toate tipurile ICC din TGI, decât utilizarea oricărui marker separat [9]. Altă posibilitate este, reacția de polimerizare în lanț (RT-PCR) pentru transcriptul genei *kit* și transcripția genei *TMEM16A* codificatoare a Ano1, pentru a verifica puritatea izolării ICC [33].

ICC sunt cunoscute prin exprimarea a mai multor tipuri de receptori care asigură medierea neurotransmisiei motorii; receptori de peptide, cum ar fi neurokininici (NK 3) [33], somatostatina, receptorii VIP [9], M2 și M3 receptorii muscarinici [9], și receptorii nucleotidici [2].

În ansamblu, posibilitatea de a colecta un număr mare de ICC uman selectate din TGI, ar putea oferi informații fundamentale și clinic relevante privind fenotipul și funcția ICC atât în ceea ce privește sănătatea, cât și boala.

### Principii de clasificare a celulelor interstițiale Cajal

În literatura de specialitate, sunt descrise mai multe tipuri de ICC pe baza localizării (figura 1) [25] și funcției lor anatomice. În continuare redăm principalele tipuri de ICC, în raport cu clasificările găsite în studiile efectuate de savanți din întreaga lume. La

moment sunt descrise zece tipuri principale de Celule Interstițiale Cajal, după cum urmează:

**1. Pogenitorul ICC**, aceste celule se găsesc în stomac și intestin, ele au capacitatea de a completa ICC deteriorate sau pierdute [33];

**2. ICC-MP**, celule găsite în plexul mienteric. Sunt celule multipolare cu procese comunicante ce formează o rețea în jurul plexului mienteric în spațiul dintre straturile musculare longitudinal și circular [5];

**3. ICC-CM**, celule ce se localizează în stratul muscular circular. Această clasă de celule sunt în formă de arbore bipolar aliniată direcțional cu celule musculare netede din jur [3];

**4. ICC-SEP**, se găsesc în septurile de țesut conjunctiv [3, 25];

**5. ICC-LM**, aceste celule au fost identificate în stratul muscular longitudinal. Se aseamănă cu cele din stratul circular, însă sunt mai puțin numeroase [3];

**6. ICC-IM**, reprezintă o formă mixtă dintre ICC-CM și ICC-LM (IM = intramuscular), joacă un rol critic în neurotransmisia motorie între sistemul nervos enteric și celulele musculare netede. ICC-IM se găsesc în esofagul distal, stomac, pilor, intestinul subțire și cel gros [33];

**7. ICC-MY**, sunt celulele interstițiale Cajal localizate intermuscular, la nivelul stomacului (numai antrum), intestinul subțire, intestinul gros. Aceste celule multipolare, cu procese ramificate care se conectează reciproc, se crede ca generează și propagă unde electrice lente [5, 33];

**8. ICC-DMP**, tipuri de celule găsite în plexul muscular profund. Aceste celule multipolare sunt asociate strâns cu fasciculele nervoase ale plexului muscular profund, se găsesc numai în intestinul subțire și se consideră a fi o versiune specializată a ICC-IM. ICC-IM și ICC-DMP sunt puternic inervate de neuronii motori excitatori și de neuronii motori inhibitori [32];

**9. ICC-SM și ICC-SMP**, celule găsite în submucosa și plexul submucos la interfața dintre țesutul conjunctiv submucos și cel mai profund strat muscular circular. Aceste celule formează o rețea laxă între ele. ICC-SM localizate în pilor și ICC-SMP în intestinul gros [33];

**10. ICC-SS**, sunt tipuri de celule găsite în subseroasă [33].

Aceste celule generează impulsuri electrice cu diversă frecvență:

- în esofag – 6-8 cicluri pe minut;
- în stomac – 2-4 cicluri pe minut;
- în duoden – 10 -12 cicluri pe minut;
- în jejun – 9-12 cicluri pe minut;
- în colon – 3-8 cicluri pe minut;

Celulele interstițiale Cajal, dețin un rol critic în generarea și propagarea undelor electrice lente, care

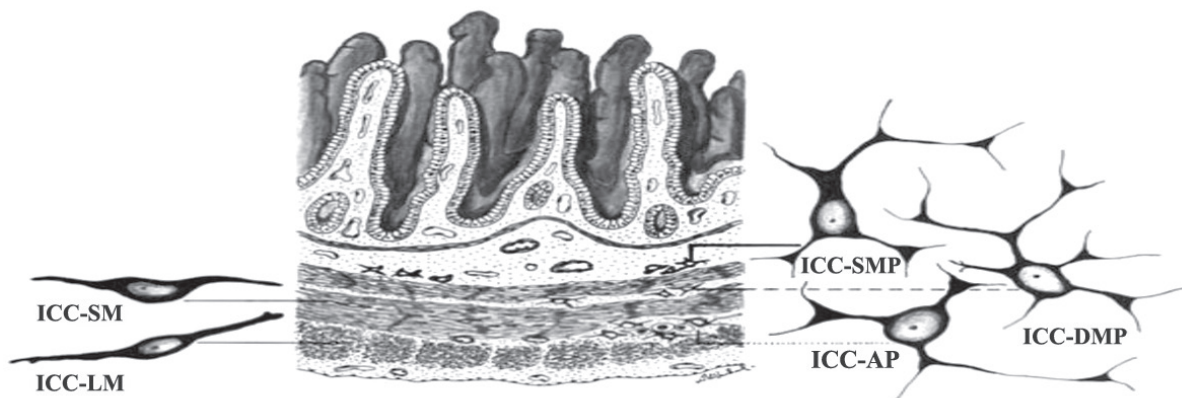


Fig. 1. Distribuția celulelor interstițiale Cajal în peretele intestinal [25].

reglementează activitatea contractilă a musculaturii netede a TGI, precum și în medierea neurotransmisiiei de la neuronii motorii enterici celulelor musculare netede [28]. Amplitudinea undelor lente este sub controlul factorilor locali, precum distensia (provocată de bolul alimentar din lumen) și stimularea chimică intraluminală [5].

#### Localizarea și distribuția ICC în diferite țesuturi și organe

În ultimele 2 decenii, mai mulți savanți s-au interesat dacă sunt sau nu ICC prezente în afara tractului gastro-intestinal. Studiile demonstrează identificarea celulelor interstițiale particulare asemănătoare ICC în alte țesuturi, fiind denumite celule Cajal-like (ICLC) sau Telocite [22]: tractul urinar superior și inferior [17], mușchiul detrusor al vezicii urinare [29], vasele de sânge, pancreas, organele de reproducere masculine și feminine [22], glanda mamară, placentă, în cord și în intestin [22]. Aceste celule nu dețin receptorul C-kit, dar exprimă receptorul neurokinin-1 și pentru

peptidul vasoactiv intestinal (VIP) [1]. Există teorii precum că telocitele joacă un rol esențial în dezvoltarea embrionară a cordului și participă în crearea aspectului tridimensional al inimii, și în compactarea trabeculelor cardiace[1].

ICLC sunt similare cu ICC doar aparent, prin microscopia electronică și culturi de celule au evidențiat caracteristici deosebit de specifice ale ICLC, permițând diferențierea de ICC tipice, precum și de alte celule interstițiale [22]. În figura nr. 2. este demonstrată caracteristicile morfologice a acestor celule, prezintă 2-5 prelungiri de la nivelul corpului celular, care sunt foarte subțiri (mai puțin de 0,2 micrometri), foarte lungi (zeci de sute de micrometri), cu aspect moniliform (multiple dilatări de-a lungul) și caveole [6].

Lista de organe raportate ce conțin ICC (identificate prin imunohistochimie și microscopie electronică) este mereu în creștere și sunt necesare studii suplimentare pentru a defini identitatea și rolul lor fiziopatologic.

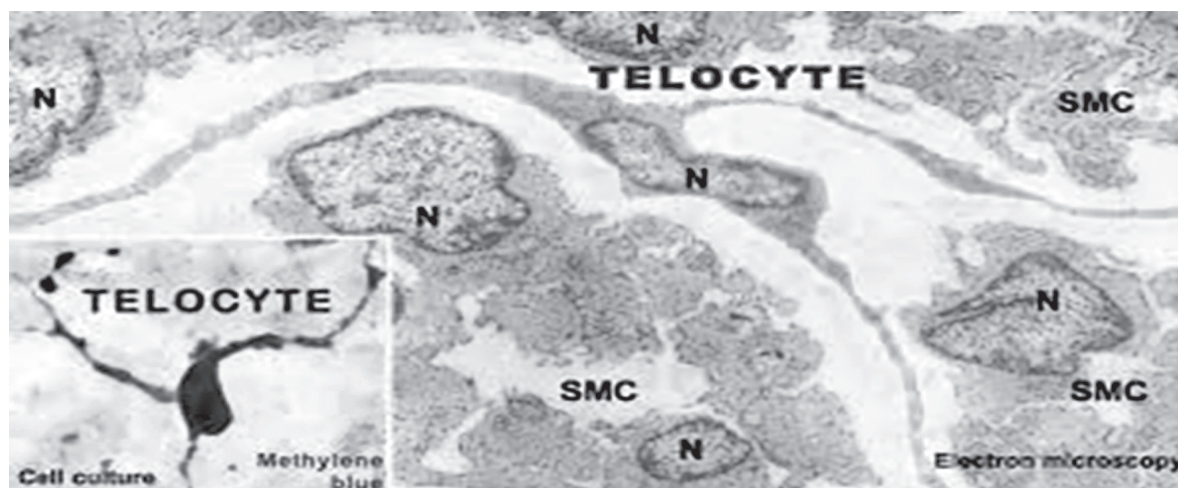


Fig. 2. Imaginea colorată prin EM digital a unui telocite în miometrul șobolanului: telocit (albastru), SMCs (Sienna-maro); N=nucleu. Observați un telocit cu cel puțin trei prelungiri, moniliforme, înconjurat de mai multe „mărgele” de-a lungul telopodelor care înconjoară mănunchiuri de celule musculare netede tăiate transversal [6].

## **Analiza studiilor privind afectarea ICC și implicațiile lor clinice**

### **Anormalitatea ICC în dereglările motilității intestinale**

Celulele interstițiale Cajal (ICC) joacă un rol esențial în funcționarea normală a intestinului. Rezultatul analizei literaturii de specialitate, cu referințe la anomalitatea ICC, se observă în diverse patologii cu afecțiuni ale motilității GI, cum ar fi achalasia [33], pseudo-obstrucție intestinală [28, 33], constipație lent tranzit [19, 28], boala lui Crohn [23], inflamație [18], și gastropareza diabetică [26], precum și motilitatea intestinală modificată asociată cu îmbătrânirea [28], boala Hirschsprung [31], stenoza pilorică infantilă hipertrofică, gastropareza cu tulburări difuze de motilitate gastrică, constipația cu tranzit lent, tumorile GIST, sindromul ansei aferente (postgastrectomie), boala Chagas [28].

În boala Hirschsprung numărul de ICC este semnificativ mai mic. Absența sau prezența unui număr mic de celule imunoreactive c-Kit a fost de asemenea observată în stenoza pilorică infantilă hipertrofică. Acalazia este o tulburare a funcției sfincterului esofagian inferior (LOS), caracterizată prin tonusul ridicat al sfincterului și incapacitatea de a se relaxa [31]. Cazele includ sindroame paraneoplazice și autoimunitatea, ocazional cu anticorpi pentru plexul Auerbach, însă multe cazuri sunt idiopatice. Ganglionii și pachetele nervoase sunt frecvent de dimensiuni reduse sau absente în ariile LOS și esofagul distal. Studiile ultrastructurale au menționat că ICC sunt modificate în această porțiune, precum și pierderea contactelor dintre ICC și nervi cu reducerea numărului de mitocondrii [31]. În sindromul autozomal-recesiv Allgrove (acalazia, addisonianism și alacrimia), ICC din porțiunea cardială a stomacului, în unele cazuri, sunt reduse [16].

Gastropareza cu tulburări difuze de motilitate gastrică, poate fi, de asemenea, legată de anomalia ICC. Funcțiile undelor lente sunt descrise ca fiind anormal atât în gastropareză, cât și în dispepsia funcțională. Examinarea unui stomac rezecat pentru parază severă, arată hipoganglionoză, displazie neuronală și ICC mienterice și intramusculare reduse [31].

Pseudo-obstrucția intestinală cronică idiopatică (CIOP) se prezintă cu simptome sugestive de obstrucție intestinală din cauza anomaliei de tranzit intestinal, cauzând morbiditate și mortalitate semnificativă [20]. Aceasta poate implica mici porțiuni sau întregul tract gastrointestinal. Simptome similare pot apărea în diverse tulburări multisistemice, de exemplu, în scleroza multiplă sau sclerodermie, dar multe cazuri sunt idiopatice. Mai multe studii au indicat că ICC sunt scăzute sau absente în unele CIOP idiopatice.

Există, de asemenea, un al doilea subgrup de pacienți cu CIOP, care prezintă modificări ale miocitelor și respective miopatii viscerale, cu ICC-AP absente în partea dilatată a megaduodenului. Pseudo-obstrucția intestinală cronică idiopatică poate apărea, de asemenea, în colon. Studiile electrofiziologice arată că acești pacienți prezintă ritmul undelor lente absent sau redus și ICC absente/scăzute [20, 31].

În constipația cu tranzit lent, care este considerată o tulburare similară, a fost demonstrată o scădere a volumului rețelei ICC a mușchiului longitudinal, plexului mienteric și al treimei interne a mușchiului circular la unele grupuri, dar alții nu au prezentat nicio anomalie [19].

Pacienții cu gastroenteropatie diabetică dezvoltă greață, vărsături, dureri abdominale, diaree și constipație asociate cu motilitatea anormală. Evaluarea biopsiei jejunale la un pacient simptomatic a demonstrat ICC reduse, deși mecanismul de deteriorare a celulelor n-a fost determinat. S-a sugerat că anume deteriorarea ICC în diabet zaharat poate reprezenta etiologia dismotilității care are loc în patologia respectivă [14].

ICC constituie punctul de plecare pentru tumorile GIST (GastroIntestinal Stromal Tumors). Acestea corespund la aproximativ 2% dintre leziunile maligne ale tubului digestiv. Studiul genetic al acestor tumori a relevat mutații în complexul de gene responsabile de buna funcționare a căii kit. Cu toate acestea, majoritatea cazurilor de GIST sunt sporadice, transmiterea familială fiind constatată într-o proporție foarte mică. Prognosticul depinde de cât de bine a fost rezecată tumora (în cazul tumorilor GIST primare), de rata mitotică, dimensiune și metastaze [13, 33].

În sindromul ansei aferente, postgastrectomie, pacienții suferă de stază în ansa jejunală aferentă cu suprainfecție bacteriană ulterioară. Un raport de caz a demonstrat ICC c-kit+, reduse în zona plexului mienteric al porțiunii afectate al intestinului subțire. Acest pacient a suferit mai multe operații anterioare și, probabil, a avut un oarecare grad de deteriorare a nervului vag [14].

În boala Chagas, în cazul în care infecția sistemului nervos enteric cu *Trypanosoma cruzi* poate duce la megacolon, se raportează scăderea ICC în colon [8].

Într-un model de ileus post-operator pe șoareci, cei care au suferit o rezecție a ileonului distal s-au dovedit a avea o rețea ICC perturbată în zona plexurilor ormuscular emienterice și profund, ceea ce sugerează că trauma chirurgicală a intestinului poate duce la pierderea temporară a funcției de pacemaker a ICC, secundară inflamației și activării macrofagelor [14].

În bolile inflamatorii intestinale, precum colita ulceroasă și boala Crohn, motilitatea intestinală este frecvent deranjată. Au fost observate anomalii

ultrastructurale ale ICC, cu acumulări de lizozomi secundari, vacuole goale și mari și lipide, care pot reprezenta daune secundare unei inflamații. De o posibilă importanță a fost constatarea unui număr crescut de macrofage în zona ICC-SMP, dar citokinele eliberate de către acestea ar putea duce la modificarea structurii și funcției de ICC, celulelor nervoase și musculare [23].

### Relația ICC cu tumorile stromale gastrointestinale

Tumorile gastrointestinale stromale își au originea la nivelul celulei interstițiale descrisă de Cajal, celulă pacemaker - intestinal, care generează unde electrice lente și este dispusă intercalat între neuronii intramurali și celulele musculare netede ale tubului digestiv [12].

Considerate neoplazii maligne rare, deosebite din punct de vedere clinic și histopatologic. Această afecțiune atinge 5000 - 10000 cazuri/an (SUA), reprezentând 0,1 - 3% din tumorile gastrointestinale, respectiv peste 80% din neoplaziile gastrointestinale mezenchimale. Fiind mai des afectați bărbații cu vârstă de peste 40 de ani [12].

În 1983, Mazur și Clark introduc termenul de «GIST» (tumori gastrointestinale stromale), pentru grupul de tumori mezenchimale cu diferențiere nervoasă sau musculară [27].

În 1998, Hirota și al. a inițiat „era moleculară” a biologiei GIST cu lucrare sa revoluționară, a descoperit o protooncogenă responsabilă în mod specific de apariția tumorilor stromale gastrointestinale **gena „c-kit”**. Aceasta codifică producerea unei **proteine numită KIT**, care stimulează creșterea și multiplicarea celulară și îndepărtează celula de la calea apoptotică. În mod normal, gena este inactivă și este activată atunci când țesutul necesită producerea mai multor celule interstițiale ale lui Cajal [27].

O altă legătură etiologică s-a realizat între activarea **genei PDGFRA**, care codifică proteina omnimă, cu rol în multiplicare și diviziune. Majoritatea neoplaziilor de tip tumoră stromală gastrointestinală au una dintre aceste două mutații genetice – dar nu pe ambele odată [12, 27].

GISTs exprimă multipli biomarkeri în comun cu ICC, unele dintre acestea ca de exemplu Kit și Ano-1, s-au dovedit a fi markeri esențiali în diagnosticarea GIST [27]. Alți receptori comuni între ICC și GIST au evidențiat mecanismele biologice esențiale în dezvoltarea GIST. Unul din aceștia este ETV1, membru al familiei EST a factorilor de transcriere, care deține un rol principal în reglarea transcripției specifice al ICC și GIST, promovând astfel tumorigeneza și creșterea GIST. Aceste constatări evidențiază oportunități

terapeutice pentru inhibitorii biologici în GIST [27].

Majoritatea GIST fără mutații KIT/PDGFRα apar din modificările pierderii funcției complexului de succinat dehidrogenază (SDH), un complex enzimatic implicat în ciclul acidului citric și lanțul de transport al electronilor. GIST cu deficit de SDH se caracterizează prin câteva trăsături distincte de GIST-urile mutante KIT/PDGFRα: ele apar aproape exclusiv în stomac și prezintă fie morfologie epitelioidă sau mixtă [7]. Modelul lor de creștere se caracterizează printr-o arhitectură multilobulară sau plexiformă unică, cu aglomerații de celule tumorale separate de septale mușchilor netezi care facilitează recunoașterea acestora pe diapozitivele convenționale colorate HE [27].

Tumorile gastrointestinale stromale pot fi „silenzioase” până ating dimensiuni mari, se pot manifesta nespecific prin dureri abdominale, anemie și fatigabilitate, se pot prezenta ca o tumoră palpabilă (50-70%), sau se pot manifesta inițial printr-o complicație cu hemoragie digestivă superioară/hemoperitoneu - 25%, perforația tumorii, ocluzie intestinală sau icter obstructiv [4]. Simptomele acestei entități patologice sunt evidente clinic în 72% din cazuri, în funcție de localizarea tumorii (interesează cel mai frecvent stomacul - 50-70%, intestinul subțire - 20-30% și colonul - mai puțin de 10%), de ritmul de creștere și de diametrul tumoral (de la câțiva mm până la 40 cm) [4].

Ca și agresivitate, GIST sunt imprevizibile și principalul factor determinant este reprezentat de dimensiunea tumorii la momentul diagnosticului. Aceste cancere pot avea și o evoluție lentă, indolentă, dar și o leziune de dimensiuni mici poate metastaza în scurt timp. Majoritatea cazurilor de GIST apar în intervalul de vârstă 50-70 de ani, pot însă, să se dezvolte și la copii [12].

În stabilirea diagnosticului de GIST un rol important îl au investigațiile paraclinice, inclusiv examenle imagistice, totuși diagnosticul cert se pune în baza rezultatelor imunohistochemice.

Odată obținută, mostra de țesut afectat este analizată din mai multe perspective. GIST sunt foarte heterogene în privința histologiei și agresivității. Pot fi formațiuni cu caractere de benignitate, creștere lentă, asimptomatică și fără potențial de a invada organele din jur sau din contra, pot evalua rapid și produce metastaze la distanță. În afară de dimensiunea și prezentarea clinică, principalul criteriu pentru evaluarea agresivității tumorale este **rata mitotică**. Aceasta reprezintă viteza cu care celulele tumorale se divid – cu cât este mai lentă, cu atât tumora este mai puțin agresivă [27].

Tratamentul GIST este individualizat. Intervenția chirurgicală este terapia cu viză curativă. Deși stadializarea TNM detaliază evoluția tumorii, este esențială

„rezecabilitatea” cancerului, evaluată de către chirurg și dependentă de localizarea, poziționarea formațiunii, dimensiunea și diseminarea locoregională și la distanță, dar și de factori ce țin de pacient (vârstă, stare generală de sănătate) [12, 27].

GIST sunt neoplazii care necesită experiență din partea chirurgului, fiind foarte sensibile și friabile, iar riscul de diseminare intra-operatorie este mare.

O mare realizare a medicinei anitumorale este descoperirea terapiei țintite în GIST, cu **imatinib** [27]. Acesta este un inhibitor selectiv al moleculelor mici. Practic, imatinib țintește specific proteinele KIT și PDGFRFA și afectează capacitatea de diviziune a celulelor tumorale. Din tumorile tratate cu imatinib, circa 75% își micșorează dimensiunile cu jumătate. Tratatamentul cu imatinib poate fi recomandat desinstător, la pacienții cu tumori nerezecabile. Acesta nu poate elimina în totalitate tumora, dar îi încetinește dezvoltarea și crește durata vieții acestor pacienți. Imatinib mai poate fi recomandat pacienților înainte sau după intervenția chirurgicală. Înainte de rezecție, medicamentul este utilizat pentru a reduce din dimensiunile tumorii și a ușura intervenția. Odată ce cancerul a fost rezecat, imatinib poate fi administrat pentru a ținti eventualele celule tumorale rămase, care nu pot fi văzute cu ochiul liber [27].

Un alt medicament recomandat pacienților cu GIST este și sunitinibul, substanță activă cu mecanism de acțiune similar imatinibului, este administrat pacienților la care ultimul este contraindicat [80].

Progresele recente ale cercetării au avansat în mod substanțial înțelegerea noastră privind biologia GIST și au arătat că GIST-urile care apar în virtutea diferitelor modificări genetice au de asemenea trăsături clinico-patologice diferite. Se speră că acest progres va duce la noi terapii, sporind progresul terapeutic și beneficiile de supraviețuire deja realizate cu inhibitorii KIT / PDGFRFA aprobați imatinib, sunitinib și regorafenib.

### Bibliografia

1. Bobryshev Y.V. *Subset of cells immunopositive for neurokinin-1 receptor identified as arterial interstitial cells of Cajal in human large arteries*. Cell and tissue research, 2005, 321(1), p. 45-55.
2. Burnstock G., S. Lavin. *Interstitial cells of Cajal and purinergic signalling*. Autonomic Neuroscience, 2002, 97(1), p. 68-72. ISSN 1566-0702.
3. Christensen J., G.A. Rick, L.S. Lowe. *Distributions of interstitial cells of Cajal in stomach and colon of cat, dog, ferret, opossum, rat, guinea pig and rabbit*. Journal of the autonomic nervous system, 1992, 37(1), p. 47-56. ISSN 0165-1838.
4. Conklin J.L., S. Anuras. *Radiation-induced re-*

*current intestinal pseudo-obstruction*. American Journal of Gastroenterology, 1981, 75(6), p. 4-440. ISSN 0002-9270.

5. Cousins H. et al. *Electrical coupling between the myenteric interstitial cells of Cajal and adjacent muscle layers in the guinea-pig gastric antrum*. The Journal of physiology, 2003, 550(3), p. 829-844. ISSN 0022-3751.

6. Cretoiu Sanda M., M. Popescu Laurentiu. *Telocytes revisited*. The Journal of Biomolecular Concepts. 2014, p. 310-353. ISSN 1868-503X.

7. Doyle L.A. et al. *Loss of succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) expression is limited to a distinctive subset of gastric wild-type gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive genotype-phenotype correlation study*. Histopathology, 2012, 61(5), p. 9-801. ISSN 0309-0167. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04300.x

8. El Kacimi A., E. Pauliac-Vaujour, J.I. Eymery. *Flexible Capacitive Piezoelectric Sensor with Vertically Aligned Ultralong GaN Wires*. ACS applied materials & interfaces, 2018, 10(5), p. 4794-4800.

9. Epperson A. et al. *Molecular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2000, 279(2), p. 529-539. ISSN 1522-1563.

10. Fausone-Pellegrini M.S. et al. *Morphology of the interstitial cells of Cajal of the human ileum from foetal to neonatal life*. The Journal of cellular and molecular medicine, 2007, 11(3), p. 482-494. ISSN 1582-1838.

11. Fausone-Pellegrini M.S. *Interstitial cells of Cajal: once negligible players, now blazing protagonists*. Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia, 2005, 110(1), p. 11-31. ISSN 1122-6714.

12. Ferdohleb Alexandru. *Evaluation of surgical treatment and postoperative remote results of patients with postoperative biliary strictures*. Moldovan Journal of Arta Medica, 2016, 1(58), p. 4-10.

13. Garcia-Lopez P. et al. *Updating old ideas and recent advances regarding the Interstitial Cells of Cajal*. Brain Res Rev, 2009, 61(2), p. 69-154.

14. He C.L. et al. *Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes*. Gastroenterology, 2001, 121(2), p. 427-34. ISSN 0016-5085.

15. Hotineanu V. et al. *Stimularea artificială a motilității tractului gastrointestinal cu nanoparticule semiconductoare*. Moldovan Journal of Health Sciences. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2016, 1(50), p. 132-136. ISSN 1857-0011.

16. Karaman Ilić M. *Povoljni učinak vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u bolesnika s buloznom epidermolizom*. Anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno. Sveučilište u Zagrebu. 2011, p. 1-113.

17. Lang R., M. Klemm. *Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract*. The Journal of cellular and molecular medicine, 2005, 9(3), p. 543-556. ISSN 1582-1838.

18. Lu G. et al. *Inflammation modulates in vitro colonic myoelectric and contractile activity and interstitial cells of Cajal*. American Journal of Physiology-Gastroin-

testinal and Liver Physiology, 1997, 273(6), p. 1233-1245. ISSN 1522-1547.

19. Lyford G. et al. *Pan-colonic decrease in interstitial cells of Cajal in patients with slow transit constipation*. Gut, 2002, 51(4), p. 496-501. ISSN 0017-5749.

20. Muñoz M.T., J.A. Solís Herruzo. *Pseudo-obstrucción intestinal crónica*. The Journal of Revista Española de Enfermedades Digestivas, 2007, 99, p. 100-111. ISSN 1130-0108.

21. Pasternak A. et al. *Interstitial cells of Cajal - systematic review*. Folia Morphol (Warsz), 2016, 75(3), p. 281-286. ISSN 1644-3284.

22. Popescu L., M.S. Fausone-Pellegrini. *TELOCYTES—a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES*. The Journal of cellular and molecular medicine, 2010, 14(4), p. 729-740. ISSN 1582-1838.

23. Porcher C. et al. *Deficiency of interstitial cells of Cajal in the small intestine of patients with Crohn's disease*. The American journal of gastroenterology, 2002, 97(1), p. 118-125. ISSN 0002-9270.

24. Radenkovic G., D. Radenkovic, A. Velickov. *Development of interstitial cells of Cajal in the human digestive tract as the result of reciprocal induction of mesenchymal and neural crest cells*. The Journal of cellular and molecular medicine, 2018, 22(2), p. 778-785. ISSN 1582-1838.

25. Radenković G., I. Nikolić, V. Todorović. *Interstitial cells of Cajal—pacemakers of the intestinal musculature*. FU Med Biology, 2005, 12(1), p. 1-5.

26. Ro S. et al. *A model to study the phenotypic*

*changes of interstitial cells of Cajal in gastrointestinal diseases*. Gastroenterology, 2010, 138(3), p. 78-1068.e1-2. ISSN 0016-5085.

27. Schaefer I.M., A. Marino-Enriquez, J.A. Fletcher. *What is New in Gastrointestinal Stromal Tumor?* Adv Anatomy Pathology, 2017, 24(5), p. 259-267. ISSN 1072-4109. doi: 10.1097/pap.000000000000158.

28. Scurtu A. *Particularitățile clinico-paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul și polimorfismul genetic al oxidului nitric*. Boli interne. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. 2016, p. 1-153. CZU 616.329-002-008.9.

29. Sergeant G.P. et al. *Specialised pacemaking cells in the rabbit urethra*. The Journal of Physiology, 2000, 526(2), p. 359-366. ISSN 0022-3751.

30. Sohal G., M. Ali, F. Farooqui. *A second source of precursor cells for the developing enteric nervous system and interstitial cells of Cajal*. International journal of developmental neuroscience, 2002, 20(8), p. 619-626. ISSN 0736-5748.

31. Streutker C. et al. *Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders*. Histopathology, 2007, 50(2), p. 176-189. ISSN 0309-0167.

32. Wang X.Y., K.M. Sanders, S.M. Ward. *Intimate relationship between interstitial cells of Cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine*. Cell and tissue research, 1999, 295(2), p. 247-256. ISSN 0302-766X.

33. Zhou J., M.D. O'Connor, V. Ho. *The Potential for Gut Organoid Derived Interstitial Cells of Cajal in Replacement Therapy*. Internacional Journal Mol Sci., 2017, 18(10). ISSN 1422-0067. doi: 10.3390/ijms18102059.



## VARIA

**ASPECTE ISTORICE A FONDĂRII ACADEMIEI DE ȘTIINȚE MEDICALE  
DIN REPUBLICA MOLDOVA (Organizație non-guvernamentală)****Acad. Gheorghe ȚÎBÎRNĂ**

Academia de Științe Medicale din R. Moldova

**Rezumat**

Academia de Științe Medicale din Republica Moldova a fost fondată la 4 august 1999. Argumentarea cheie a fost numărul logistic solid de doctori habilitați – 65, doctori în medicină – 168 și 420 de colaboratori științifici. Primii fondatori ai AȘMDM au fost Eugen Popușoi, Constantin Țîbîrnă, Boris Melnic, Gheorghe Duca, Gheorghe Țîbîrnă, Ion Dediu, Ion Corcimaru, Andrei Galben, Vasile Anestiadi, Alexandru Nacu, Nicolai Opopol, Eva Gudumac, Eugen Maloman. Președinte a fost ales academicianul Gheorghe Țîbîrnă. Pe parcursul a 20 ani prezidiumul Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova a organizat 5 conferințe științifice cu participare internațională dedicate epidemiologiei, diagnosticului, tratamentului celor mai răspândite maladii din Republica Moldova (neurologie, oncologie, medicina de urgență, sănătate publică). În prezent în structura AȘMDM sunt: 47 membri titulari, 12 membri corespondenți, 16 membri de onoare de peste hotarele R. Moldova.

**Summary. Historical aspects of the founding of the Academy of Medical Sciences of the Republic of Moldova.**

The Academy of Medical Sciences of the Republic of Moldova was founded on August 4, 1999. The key argument was the solid logistic number of habilitated doctors - 65, doctors in medicine - 168 and 420 scientific collaborators. The first founders of ASMDM were Eugen Popușoi, Constantin Țîbîrnă, Boris Melnic, Gheorghe Duca, Gheorghe Țîbîrnă, Ion Dediu, Ion Corcimaru, Andrei Galben, Vasile Anestiadi, Alexandru Nacu, Nicolai Opopol, Eva Gudumac, Eugen Maloman. Președinte a fost ales academicianul Gheorghe Țîbîrnă. The president was elected academician Gheorghe Țîbîrnă. For 20 years, the Presidium of the Academy of Medical Sciences of the Republic of Moldova has organized 5 scientific conferences with international participation dedicated to the epidemiology, diagnosis and treatment of the most widespread diseases in the Republic of Moldova (neurology, oncology, emergency medicine, public health). At present, ASMDM has 47 members, 12 correspondent members, 16 members of honor from abroad. In AȘMDM structure currently are 47 full members, 12 corresponding members, 16 honorary members from outside Moldova.

**Резюме. Исторические аспекты основания Академии медицинских наук Республики Молдова**

Академия Медицинских наук Молдовы была основана 4 августа 1999 года. Главным аргументом был большое число докторов медицинских наук – 65, врачей - 168 и 420 научных сотрудников. Первыми основателями АȘMDM были Eugen Popușoi, Constantin Țîbîrnă, Boris Melnic, Gheorghe Duca, Gheorghe Țîbîrnă, Ion Dediu, Ion Corcimaru, Andrei Galben, Vasile Anestiadi, Alexandru Nacu, Nicolai Opopol, Eva Gudumac, Eugen Maloman. Президентом был избран академик Gheorghe Țîbîrnă. В течение 20 лет Президиум Академии Медицинских Наук Молдовы организовала пять международных научных конференций, посвященных эпидемиологии, диагностики и лечению основных заболеваний в Молдове (неврологии, онкологии, срочная медицины, здравоохранения). В настоящее время в структуре АȘMDM 47 действительных членов академии, 12 членов-корреспондентов, 16 почетных членов из-за рубежа.

Academia de Științe Medicale din R. Moldova a fost fondată la 4 august 1999 din inițiativa prof. universitari Eugen Popușoi, Vasile Anestiadi, Gheorghe și Constantin Țîbîrnă, Eva Gudumac, Nicolae Opopol, Andrei Galben și cu susținerea președintelui al Comisiei pentru Cultură, Știință, Învățământ și Mijloace de Informare în Masă al legislativului de la Chișinău, prof. univ. doctor habilitat Gheorghe Duca.

**Argumentarea organizării AȘMDM:**

1. Numărul logistic solid de doctori habilitați în

medicină - 65, doctori în medicină – 168 și 420 de colaboratori științifici.

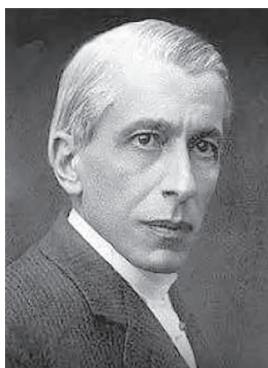
2. Menținerea și fortificarea sănătății populației republicii prin elaborarea de către savanți și implementarea noilor tehnologii moderne diagnostic tratament și reabilitare.
3. Respectarea independenței științei medicale, susținerea financiară a guvernului (cum ar fi în Marea Britanie), protejarea savantului prim salariul respectiv și social, condiții de muncă, pensia.



Prima emblemă a AȘMDM, 1999



Emblema actuală a AȘMDM, 2018



Nicolae C. Paulescu



Victor Babeș



George Palade



Nicolae Iorga

### Academia

Noțiunea de „Academie” reprezintă o instituție de cercetare, învățământ superior și element onorific.

Pe baza școlii de filozofie în anul 385 î.e. Platon a deschis prima academie. Sediul primei academii se găsea în casa lui Platon, și discursurile filozofice se petreceau în livada de masline, care mai apoi a fost denumită ca prima universitate (la periferia or. Atena din Grecia)

Prima Academiei dedicată științei ale naturii a fost academiile ce s-a fondat la Roma în anul 1603.

În 1700 a fost fondată Academia de Științe din Prusia, iar în 1724 – Academia Rusă de știință.

### Academia Română

În august 1867 în România s-a inaugurat societatea literară Română. Pe baza Societății Literare în 1879 a fost declarată printr-o lege specială - institut național sub numele de Academia Română. Printre primii membri titulari ai academiei au fost Nicolae C. Paulescu (inventatorul insulinei), Victor Babeș (creatorul vaccinului antirabic), biologul și medicul George Palade (laureat al Premiului Nobel), istoricul Nicolae Iorga.



### Academia de Științe a Moldovei

Statutul oficial al academiilor diferă de la țară la țară. În unele cazuri, acestea sunt subordonate guvernelor naționale, sau altele precum Marea Britanie fi-

ind organizații nonprofit (precum ASMDM) cu care guvernul negociază și obține un suport financiar guvernamental, păstrându-și independența decizională. În alte cazuri, academiile de științe exercită influență semnificativă asupra politicii statului.

La 26 iulie 1960 a fost adoptată hotărârea nr.797 cu privire la crearea Academiei de Științe al RSS Moldovenești. În componența academiei de științe sau constituit: secția de științe naturale, secția de științe biologice și agricole, secția de științe sociale.

Știința medicală era reprezentată de d.h.ș.m membrul corespondent al academiei V. Anestiadi, și d.h.ș.m membru corespondent al academiei medicale din fosta URSS - N.Gheorghiu.



Ministrul sănătății  
Gheorghe Ghidirim



Prim ministru  
Andrei Sangheli

### Fondatorii secției de Științe Medicale AȘM

După proclamarea Republicii Moldova (1990) de independență, în componența noului guvern format, ministrul sănătății a devenit d.h.ș.m profesor universitar Gheorghe Ghidirim.

Din inițiativa ministrului sănătății Gheorghe Ghidirim și a primului ministru Andrei Sangheli în 1993 a fost organizată în structura academiei de științe, secția de științe medicale.

Primii **membri titulari** ai secției de științe medicale au fost aleși:

1. Gheorghe Ghidirim, Gheorghe Paladi, Diomid Gherman, Vasile Anestiadi

2. **Membrii corespondenți:** Ion Ababii, Gheorghe Țibîrnă, Ion Corcimar, Eremie Zota, Vasile Procopișin.

În structura academiei, cercetările științifice medicale sunt efectuate în cadrul programelor instituționale, programelor de stat, programelor de transfer tehnologic și programelor internaționale.

În prezent în cadrul academiei de științe secția medicală activează: 7 membri titulari, 6 membri corespondenți, 65 Doctori habilitați, 168 Doctori în medicină și 420 colaboratori științifici.

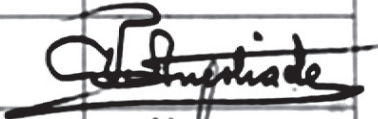
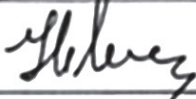


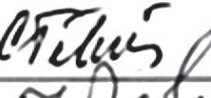
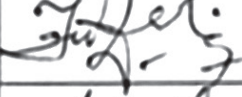


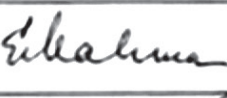
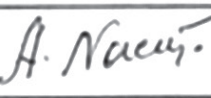

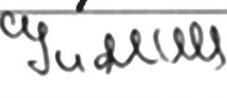
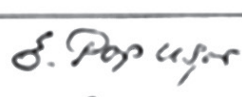



Certificat de înregistrare

**Scopul** a fost contribuirea la elaborarea și coordonarea activității științifice în domeniul cercetărilor fundamentale, aplicative, farmaceutice, spitalicești și curative, promovarea integrării științei academice în structurile internaționale, universitare și departamentale.

**Lista**  
**membrilor fondatori a Academiei de Ştiinţe Medicale**  
**din Republica Moldova**

4 august 1999

Numele, prenumele	Adresa la domiciliu	Semnătura
1. Anestiadi Vasile	Str. Lăpuşneanu, 22 tel: 24-21-05	
2. Țăbârnă Gheorghe	Bd. Dacia 30, ap. 51 tel: 76-78-39	
3. Duca Gheorghe	Str. Bănulescu Bodoni 11, ap. 29 tel: 23-73-86	
4. Melnic Boris	Str. Serghei Lazo 26, ap. 5 tel: 23-46-01	
5. Țăbârnă Constantin	Str. Albișoara 20, ap. 47 tel: 54-08-69	
6. Dediu Ion	Str. Valea Crucii 4, ap. 1 tel: 56-26-56	
7. Galben Andrei	Str. Alecu Russo 22, ap. 106 tel: 21-33-49	
8. Corcimarui Ion	Bd. Traian 21/1, ap. 20 tel: 56-44-93	
9. Maloman Eugen	Bd. Ștefan cel Mare 159, ap. 11 tel: 24-21-25	
10. Nacu Alexandru	Str. Malina Mică 70/2, ap. 51 tel: 72-60-02	
11. Opopol Nicolae	Str. Matei Basarab 7/4, ap. 49 tel: 32-32-61	
12. Gudumac Eva	D-r. Crucii 96, ap. 34 tel: 71-72-56	
13. Popușoi Eugen	Str. Bogdan Voievod 10/1, ap. 13 tel: 44-98-45	
14. Anestiadi Zinaida	Str. Lăpuşneanu 22 tel: 24-21-05	

**Primii membri fondatori ai Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova**



Acad. E. Popușoi



Acad. B. Melnic



Acad. C. Țibîrnă



Acad. A. Nacu



Acad. V. Anesteadî



Acad. E. Maloman



Acad. A. Galben



M.c. I. Lupan



Prima ședință a organizării AȘMDM în incinta ULIM, rector: Andrei Galben, 4 august 1999.



Momentul înmînării a diplomei de onoare a AȘMDM domnului  
Petro Cavazini, Veneția, Italia. 12 august 2000.

### **Lista actualilor fondatori ai Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova**

- **Corcimaru Ion**, prof. univ.
- **Țîbîrnă Gheorghe**, prof. univ., președintele Academiei de Științe Medicale
- **Groppa Stanislav**, prof. univ., vicepreședinte AȘMDM
- **Gudumac Eva**, prof. univ.
- **Belev Nicodim**, prof. univ.
- **Sofronii Silviu**, prof. univ.
- **Duca Gheorghe**, prof. univ.
- **Spînu Constantin**, prof. univ.,
- **Mereuță Ion**, prof. univ., secretar general AȘMDM
- **Vorobiev Victor**, conferențiar cercetător
- **Stratan Valentina**, conferențiar cercetător
- **Opopol Nicolae**, membru corespondent AȘMDM

### Actualii fondatori ai Academiei de Științe Medicale din Moldova.



M.c. I. Corcimaru



Acad. Gh. Țîbîrnă



Acad. St. Groppa



Acad. E. Gudumac



Acad. S. Sofronie



Acad. Gh. Duca



Prof. univ. N. Belev



Acad. I. Mereuță



M.c. V. Stratan



M.c. V. Vorobiev



Acad. C. Spînu



Acad. N. Opopol

Pe parcursul a 20 ani prezidiumul Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova a organizat 5 conferințe științifice cu participare internațională dedicate epidemiologiei, diagnosticului, tratamentului celor mai răspândite maladii din Republica Moldova (neurologie, oncologie, medicina de urgență, sănătate publică).

AȘMDM colaborează cu Academia de Științe Medicale din Federația Rusă, or. Moscova.

#### **Direcțiile de colaborare:**

1. Cercetări aplicative în domeniul oncologiei clinice (*Онкологический научный центр РФ*);
2. Cercetări aplicative în domeniul ftiziopulmonologiei (*НИИ Фтизиопульмонологии ММА им. И. М. Сеченова*);
3. Cercetări aplicative în domeniul onco-ginecologiei (*Ивановская Государственная Медицинская Академия*).

AȘMDM colaborează cu Academia de Științe Medicale Română.

#### **Direcții de colaborare:**

1. Cercetări aplicative în domeniul oncologiei clinice și fundamentale (Institutul oncologic I. Chiricuță, Cluj-Napoca);
2. Cercetări aplicative în domeniul diagnosticului și tratamentului cancerului (Institutul Regional de Oncologie, Iași);

**Membrii de Onoare**

<b>Nr.</b>	<b>Numele și Prenumele</b>	<b>Specialitatea</b>	<b>Localitatea</b>
1	Petro Cavazini	Biostatistica	Veneția, Italia
2	Fausto Chesa	Chimie ecologică	Milano, Italia
3	Mihail Davîdov	Chirurgie oncologică	Moscova, Rusia
4	Alexandr Paces	Chirurgie oncologică	Moscova, Rusia
5	Alexandr Ciaizonov	Chirurgie oncologică	Tomsk, Rusia
6	Van Robert Ort	Stomatologie protetică	Greningerg, Olanda
7	Frank Bowling	Neurolog	Londra, Marea Britanie
8	Dafin F. Mureșanu	Neurologie	Cluj-Napoca, România
9	Iurie Tomac	Urologie	Iași, România
10	Gunter Stock	Management științific, neurologie	Germania
11	Rotaru Ghenadie	Medicina internă	Orhei, Moldova
12	Сергей Пирожков	Demografie socială	Kiev, Ucraina
13	Dan Riga	Pshihiatrie	București, România
14	Sorin Riga	Pshihiatrie	București, România
15	Adrian Țibîrnă	Management medical	București, România
16	Natan M. Bornstein	Neurologie	Tel-Aviv, Israel

**Membrii Titulari a ASMDM**

<b>Nr.</b>	<b>Numele și Prenumele</b>	<b>Specialitatea</b>	<b>Localitatea</b>
1	Popușoi Eugen	Istoria medicinei, medicina preventivă	Chișinău
2	Boris Melnic	Biologie	Chișinău
3	Țibîrnă Constantin	Chirurgie	Chișinău
4	Dediu Ion	Chimie ecologică	Chișinău
5	Duca Gheorghe	Chimie ecologică	Chișinău
6	Corcimar Ion	Hematologie	Chișinău
7	Maloman Eugen	Chirurgie	Chișinău
8	Nacu Alexandru	Psihiatrie	Chișinău
9	Opopol Nicolae	Medicină preventivă	Chișinău
10	Gudumac Eva	Chirurgie pediatrică	Chișinău
11	Anestiadi Vasile	Anatomie patologică	Chișinău
12	Anestiadi Zinaida	Endocrinologie	Chișinău
13	Galben Andrei	Istorie, management medical	Chișinău
14	Lupan Ion	Chirurgie oromaxilofacială	Chișinău
15	Belev Nicodim	Chirurgie oncologică	Chișinău
16	Irinel Popescu	Chirurgie hepatică	București, România
17	Sofroni Silviu	Chirurgie plastică și reconstructivă	Chișinău
18	Țibîrnă Gheorghe	Chirurgia oncologică	Chișinău
19	Groppa Stanislav	Neurologie	Chișinău
20	Sandu Bologna	Chirurgie oncologică	Cluj-Napoca, România
21	Mereuță Ion	Oncologie	Chișinău
22	Tinica Grigore	Chirurgia cardiovasculară	Iași, România
23	Ciocan Mihai	Management în sănătatea publică	Chișinău
24	Varodi Viorica	Obstetrică și ginecologie	Satu-Mare, România
25	Tănase Adrian	Urologie	Chișinău
26	Iavorschi Constantin	Pneumoftiziologie	Chișinău
27	Ciobanu Gheorghe	Medicina de urgență	Chișinău



28	Grigore Friptuleac	Sănătate publică	Chișinău
29	Spînu Constantin	Microbiologie, Virusologie și Imunologie	Chișinău
30	Leon Dănăilă	Neurochirurgie	Romania
31	Baciu Gheorghe	Medicina legală	Chișinău
32	Paladi Gheorghe	Obstetrică și Ginecologie	Chișinău
33	Forna Consuela Norina	Stomatologie	Iași, România
34	Burlui Vasile	Reabilitarea stomatologică	Iași, România
35	Лапочкина Нина	Obstetrică și ginecologie	Ivanovo, Federația Rusă
36	Magdei Mihail	Sănătate Publică	Chișinău
37	Diug Eugen	Farmaceutica	Chișinău
38	Vladimir Safta	Farmaceutica	Chișinău
39	Vladimir Valica	Farmaceutica	Chișinău
40	Jovmir Vasile	Chirurgia Oncologică	Chișinău
41	Grosu Aurel	Cardiologie	Chișinău
42	Zapuhlii Grigore	Neurochirurgie, Neurologie	Chișinău
43	Ețco Ludmila	Obstetrică și Ginecologie	Chișinău
44	Vovc Victor	Fiziologie umană și Fiziopatologie	Chișinău
45	Țîbîrnă Ion	Medicină internă	Chișinău
46	Oleg Cobîleanski	Psihiatrie, Narcologie, Psihologie medicală	Chișinău
47	Moșin Veaceslav	Obstetrică și ginecologie	Chișinău

### Membrii Corespondenți ai AȘMDM

Nr.	Numele și Prenumele	Specialitatea	Localitatea
1	Gațcan Ștefan	Obstetrică și Ginecologie	Chișinău
2	Vorobiov Victor	Biologie	Chișinău
3	Stratan Valentina	Genetica	Chișinău
4	Ghilezan Nicolae	Oncologie	Cluj-Napoca, România
5	Tîrcoveanu Eugen	Chirurgie	Iași, România
6	Znagovan Alexandru	Farmacologie	Chișinău
7	Rotaru Alexandru	Stomatologie	Cluj-Napoca, România
8	Nicolae Bodrug	Medicina internă	Chișinău
9	Sîrbu Dumitru	Chirurgie oro-maxilo-facială	Chișinău
10	Tudor Elena	Ftiziopneumologie, ORL	Chișinău
11	Haidarlî Ion	Ftiziopneumologie, Anatomia Patologică	Chișinău
12	Silvia Railean	Chirurgia Cranio-maxilo-facială la copii	Chișinău
13	Mihai Ciobanu	Management în sănătate publică	Chișinău

### Sarcinile Academiei:

#### 1. Supravegherea maladiilor nontransmisibile

Pe parcurs supravegherea bolilor infecțioase se efectua de Centrul de Sănătate Publică (72 boli infecțioase). Acum Ministerul Sănătății se ocupă de supravegherea maladiilor nontransmisibile cum sunt: cardiovasculare, cancerul, diabetul, traumatismul și epidemiologia lor, fără elementul științific.

#### 2. Promovarea sănătății

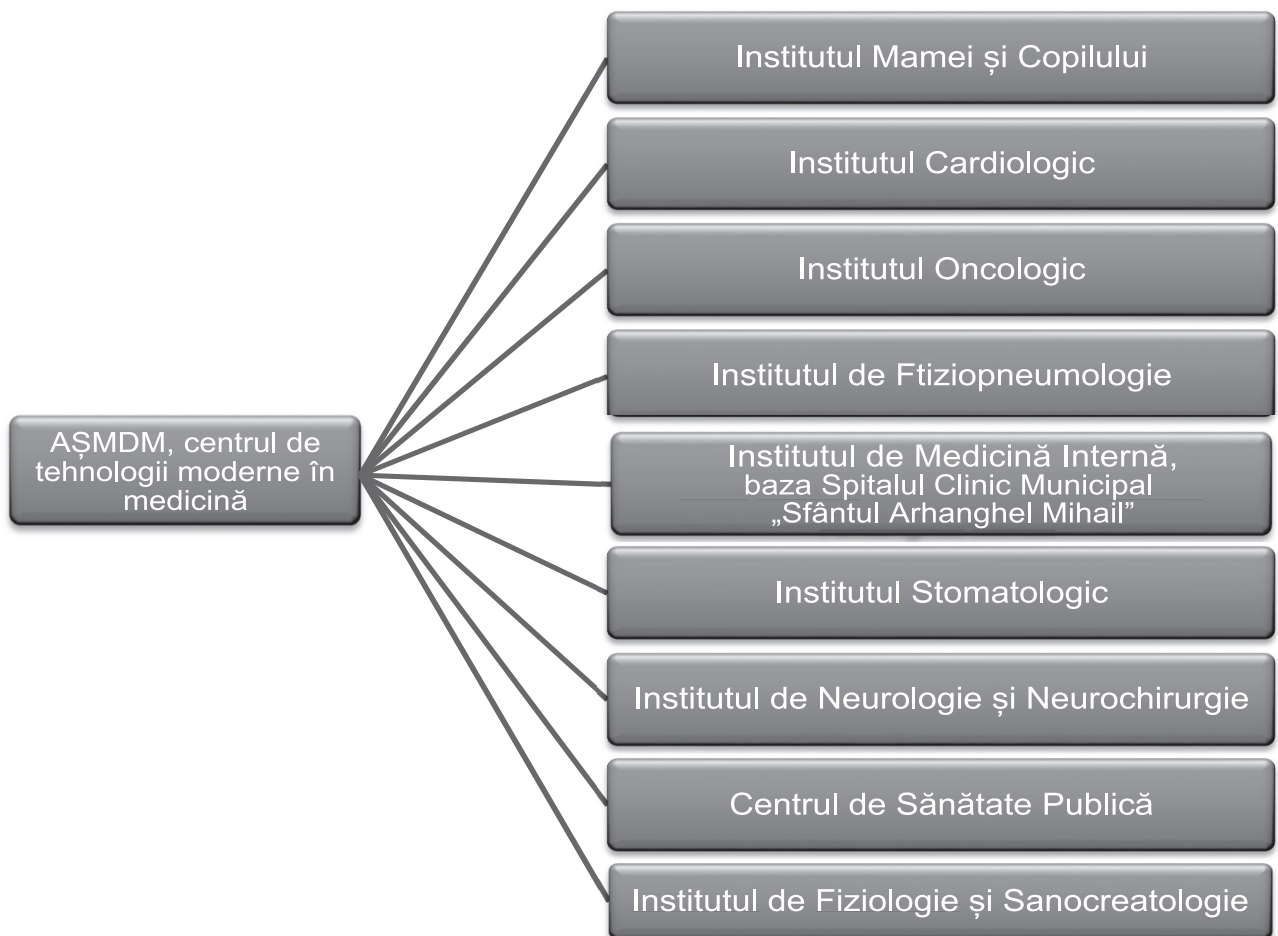
Scopul cheie: oamenii trebuie să își întărească sănătatea și să își prelungească viața. Prin intermediul presei, radioului, televiziunii etc. Sănătatea copiilor.

#### 3. Știința sănătății

Știința despre sănătate este cu mult mai complicată (Hippocrate), decât știința despre boli. Astfel, știința despre sănătate este cu mult mai dezvoltată decât știința despre boli.

Academia de Științe medicale trebuie să promoveze știința despre sănătate.

### Organigrama Academiei de Științe Medicale din Moldova în perspectivă



### Spre viitor: Proiectul sediului Academiei de Științe Medicale din Republica Moldova



## ANALIZA CALITĂȚII SERVICIILOR PRESTATE DE CĂTRE IMSP SCM „SF. ARHANGHEL MIHAIL” UTILIZÂND METODA CHESTIONARULUI

**Liliana GÎRBU** - șef serviciu Management al calității,  
**Svetlana CHIȘLARU** – vice director medical, medic gastroenterolog,  
**Lilian GANGALIC** - șef secție,  
**Olga GÎRBU** - economist.

Instituția Medico-Sanitară Publică Spitalul Clinic Municipal  
„Sfântul Arhanghel Mihail”

**Rezumat.** Îmbunătățirea sănătății reprezintă nu numai o valoare enormă individuală, ci și contribuie la bunăstarea socială prin impactul asupra dezvoltării economice, competitivității și productivității eficiente și este rezultatul următoarelor interacțiuni:

Instituțiile medicale acordă o atenție deosebită și tind să întreprindă eforturile și acțiunile necesare asigurării serviciilor la nivelul calitativ avansat pentru toți, în mod special, grupurilor social vulnerabile, în conformitate cu necesitățile acestora, precum și să ofere posibilitate de alegere a unui stil de viață sănătos.

Pacienții au nevoie de acces la servicii calitative, precum și asigurarea că furnizorii de servicii se bazează pe cele mai moderne și sigure realizări ale științei medicale, asigurând eficiența și securitatea pacientului prin utilizarea tehnologiilor avansate.

De asemenea pacienții tind să dezvolte relații bazate pe respectul personal, demnitate și confidențialitate, cu furnizorii de servicii medicale.

Instituțiile de sănătate trebuie să integreze programele cheie calitative, relevante bolilor specifice în structurile și serviciile existente, în vederea realizării unor rezultate mai bune și durabile.

Instituțiile trebuie să asigure o abordare complexă față de calitatea serviciilor medicale.

În lucrarea de mai jos vom urmări evaluarea calității serviciilor medicale prestate în IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail” pe baza chestionarelor de satisfacție a pacienților anului 2018.

**Cuvinte-cheie:** sistem de management al calității, serviciu de Management al calității, calitate, satisfacția pacientului.

### **Summary. Analysis of the quality of services provided by PHI MCH «Sf. Archangel Michail» using the questionnaire method**

Improving health is not only an enormous individual value; it also contributes to social welfare through the impact on efficient economic development, competitiveness and productivity and is the result of the interaction of the following:

Medical institutions pay special attention and tend to undertake the necessary efforts and actions to provide qualitative services for all, especially to socially vulnerable groups, in accordance with their needs, and to offer a choice of healthy lifestyle.

Patients need access to qualitative services as well as ensuring that service providers rely on the most modern and reliable achievements of medical science, ensuring efficiency and patient safety, using advanced technologies.

Patients also tend to develop relationships with healthcare providers, based on personal respect, dignity and confidentiality.

Health institutions need to integrate the key quality programs, relevant to specific diseases, into existing structures and services, in order to achieve better and sustainable outcomes.

Institutions need to provide a comprehensive approach to the quality of medical services.

Further, we will move to evaluate the quality of medical services in the PHI MCH „Sf. Archangel Michail”, based on the patient-satisfaction questionnaires for 2018.

**Key words:** Quality Management System, Quality, Quality Management Service, Patient Satisfaction.

### **Резюме. Анализ качества услуг, предоставляемых ГУЗ КМБ «Сф. Архангел Михаил» используя метод кестюнара.**

Улучшение здоровья является не только огромной индивидуальной ценностью, оно также способствует социальному благополучию за счет воздействия на эффективное экономическое развитие, конкурентоспособность и производительность, а также является результатом следующих взаимодействий:

Медицинские учреждения уделяют особое внимание и, как правило, предпринимая необходимые усилия и действия для предоставления качественных услуг всем нуждающимся, особенно социально уязвимым группам, в соответствии с их потребностями, предлагая им выбор здорового образа жизни.

Пациентам необходим доступ к качественным услугам, а также их обеспечение на основе самых современных и безопасных достижений медицинской науки, обеспечивая эффективность и безопасность пациентов за счет использования передовых технологий.

Pacienții trebuie să fie tratați în relații cu furnizorii de servicii medicale, bazate pe respectarea demnității, integrității și confidențialității.

Instituțiile de sănătate trebuie să integreze calitative programe de tratament pentru bolnavii cu afecțiuni cronice pentru a obține cele mai bune și durabile rezultate.

Instituțiile trebuie să asigure un abordaj complex la calitatea serviciilor medicale.

În următoarea lucrare vom analiza calitatea serviciilor medicale, furnizate în IMSP MKB «Сф. Архангел Михаил» pe baza chestionarelor de satisfacție ale pacienților din anul 2018.

**Cuvinte cheie:** sistem de management al calității, servicii de management al calității, calitate, satisfacție pacienților.

## Introducere

Calitatea și conceptul au fost abordate în diferite domenii de specialitate de către specialiști de-a lungul istoriei. În definiția conceptuală a acesteia există încă păreri contradictorii. Rațiunea percepției diferențiate sau chiar diferite în zona nivelurilor de calitate rezidă din varietatea multiplă a beneficiarului acestuia, respectiv clientul (în mod specific, pacientul).

Organizațiile sunt rezultatul menținerii unei stări de echilibru în condițiile constrângerilor interne și externe pentru obținerea profitului. Organizațiile își concentrează strategiile manageriale astfel încât eforturile să fie focalizate pe client, pe satisfacerea cerințelor și nevoilor acestora în condițiile în care încrederea persoanelor interesate în realizarea produsului să fie demonstrată de asigurarea calității. Realizarea calității presupune folosirea de standarde în toate sferile: standarde privind resursele, procesul, procedurile și cele legate de îngrijire și standardele de rezultat. Standardele traduc calitatea în termeni operaționali. Ele stabilesc nivele minime, de excelență sau intervale de compatibilitate a performanței.

Sistemul de sănătate este un ansamblu de elemente și relații care influențează starea de sănătate a indivizilor și comunității. Sistemele de îngrijire a sănătății reprezintă doar un subsistem al sistemului de sănătate și cuprinde subsisteme utilizate în combinații variabile pentru a produce îngrijiri și servicii care au drept scop îmbunătățirea sau menținerea stării de sănătate.

Nevoia de îngrijire a sănătății reprezintă diferența dintre starea de sănătate prezentă și cea ideală, dezirabilă. Datorită valorilor sociale și a consumului de servicii de sănătate apare importanța asigurării calității serviciilor medicale furnizate prin aplicarea principiilor ce stau la baza conceptului de management al calității în sănătatea publică.

Scopul lucrării este de a analiza și a identifica factorii care duc la prestarea unor servicii medicale calitative.

Aprecierea calității în acest context se face prin

utilizarea diverselor mijloace de verificare și măsurare, iar la criteriile de apreciere precizate anterior se adaugă uneori și gradul de conformitate al produselor realizate cu măsurile, instrucțiunile, sau reglementările stabilite. Este apreciată și măiestria artizanală a meseriașilor.

Obiectul de studiu al cercetării îl reprezintă studiul conceptului de calitate în general și în baza activității IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail” prin metoda chestionării.

În IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” analiza calității prestării serviciilor a fost efectuată cu ajutorul chestionării bolnavilor spitalizați în incinta acestei instituții.

Scopurile cercetării constă în aprecierea gradului de satisfacție a bolnavilor spitalizați în incinta IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”.

Obiectivele prezentei cercetări se rezumă la:

- stabilirea măsurii în care calitatea este apreciată ca fiind favorabilă sau nefavorabilă;
- cunoașterea gradului de satisfacție în ceea ce privește calitatea serviciilor prestate în IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”;
- stabilirea atitudinii și a gradului de satisfacție față de o serie de atribute creatoare ale calității prestării serviciilor medicale;

Obiectivele de ordin intern au ca scop de a oferi conducerii instituției medico-sanitare un instrument de identificare a punctelor forte și slabe ale instituției ce țin de calitatea serviciilor prestate (în perceperea pacienților). Rezultatele vor fi luate în considerare de Consiliul Calității din instituție, în recomandările sale adresate conducerii instituției medico-sanitare pentru îmbunătățirea calității.

Colectivitatea cercetată. La cercetare au participat locuitorii mun. Chișinău, în număr de 300 persoane, din care 42% bărbați și 58% femei, cu vârste cuprinse între 23 și 78 ani, 148 pensionari, 82 invalizi.

Pentru analiză a fost folosit chestionarul în rândul pacienților.

Metodele de scalare folosite la prelucrarea infor-

mașiilor cuprinse în răspunsurile date de respondenți sunt următoarele: diferențială semantică, metoda ordonării rangurilor și modelul Fishbein-Rosenberg.

Persoana responsabilă de chestionare a pacienților este șeful secției/serviciului, inclusiv de pregătirea și tipărirea chestionarului, iar în cazul efectuării procedurii de audit medical intern, respectiv – Coordonatorul grupului de audit medical intern.

Metoda de distribuire, completare și analiză a chestionarelor.

– Chestionarele sunt distribuite pacienților de către asistenta medicală, lămurindu-le ce trebuie să facă. Este important să se specifice, ca pacientul și rudele lui completează chestionarul anonim.

– La externare sau după efectuarea vizitei, pacientul introduce chestionarul în cutia pentru chestionare. Cutia cu chestionare este deschisă de membrii grupului de audit medical intern.

– Chestionarele sunt analizate săptămânal de către membrul grupului de audit medical intern. Răspunsurile din chestionare sunt sistematizate de el pe categorii (categoriile a ne-corespunderilor și categoriile a răspunsurilor), păstrate în mapele pentru chestionare și apoi depozitate în arhiva instituției.

– Analiza chestionarelor este prezentată la ședința angajaților de către șeful de secție/serviciu și membrul grupului de audit medical intern. Chestionarele se pun la păstrare în arhivă de către membrul grupului de audit medical intern.

Analiza și interpretarea rezultatelor.

Revista literaturii ne-a permis să identificăm o serie de factori care au o importanță anumită asupra prestării serviciilor spitalicești calitative. Astfel, pentru a aprecia calitatea serviciilor spitalicești prestate de către IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”, a fost necesar de a stabili în primul rând coeficientul de importanță a atributelor respective. Utilizând metoda ordonării rangurilor, s-a stabilit următoarele valori:

Rezultatele de mai sus permit să afirmăm că respondenții au grupat atributele imaginii în 3 categorii:

– care are o importanță mai mare decât ceilalți factori – o importanță de 0,237- și anume cel mai important indicator după părerea celor chestionați - *Atenția și timpul acordat de către personalul medical*

– care au o importanță relativ mare (între 0,187 și 0,121), și anume: *Condiții hoteliere (reparație, curățenie etc.); Amabilitatea, bunăvoința personalului; Condițiile de igienă; Satisfacția generală;*

– care au o importanță relativ mică (între 0,06 și 0,097), și anume: *Condiții de așteptare (locuri de așteptare) confortabile și Semne și panouri informative clare.*

Tabelul 1.

### Aprecierea atributelor care participă la prestarea serviciilor spitalicești calitative

	Indicatori	Coeficientul de importanță	Poziția
1	Condiții hoteliere (reparație, curățenie etc.)	0,187	2
2	Semne și panouri informative clare	0,060	7
3	Condiții de așteptare (locuri de așteptare) confortabile	0,097	6
4	Amabilitatea, bunăvoința personalului	0,133	3
5	Atenția și timpul acordat de către personalul medical	0,237	1
6	Satisfacția generală	0,121	5
7	Condițiile de igienă	0,165	4

Clasând atributele în ordine descrescătoare, obținem următoarea succesiune:

- 1 Atenția și timpul acordat de către personalul medical;
- 2 Condiții hoteliere (reparație, curățenie etc.);
- 3 Amabilitatea, bunăvoința personalului;
- 4 Condițiile de igienă;
- 5 Satisfacția generală;
- 6 Condiții de așteptare (locuri de așteptare) confortabile;
- 7 Semne și panouri informative clare.

Cel mai important atribut pentru pacienți îl reprezintă *Atenția și timpul acordat de către personalul medical*, care are un coeficient de importanță de 0,237, urmat de *Condiții hoteliere (reparație, curățenie etc.)* (0,187), *Condițiile de igienă* (0,165), *Amabilitatea, bunăvoința personalului* (0,133) și *Satisfacția generală* (0,121).

Acești factori importanți, ulterior vor fi folosiți în aprecierea globală a calității serviciilor spitalicești prestate de către IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”.

În rezultatul efectuării sondajului au fost interviuați 300 pacienți, iar rezultatele interviuării lor arată în felul următor.

Pentru a afla aprecierea globală a calității serviciilor spitalicești prestate de către IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” în rândul beneficiarilor am calculat aprecierile medii pentru fiecare din atributele indicate (am acordat puncte fiecărui tip de apreciere: pentru „foarte bine” = 3 p., „bine” = 2 p., „satisfăcător” = 1 p., „nesatisfăcător” = 0 p.). În final am obținut următoarele aprecieri:

Observăm o concordanță între coeficientul de

Tabelul 2.

## Rezultatele interviuării

Nr.	Indicatori	Foarte bine	Bine	Satisfăcător	Nesatisfăcător
1.	Condiții hoteliere (reparație, curățenie etc.)	75	180	25	20
2.	Semne și panouri informative clare	95	175	25	5
3.	Condiții de așteptare (locuri de așteptare) confortabile	98	162	30	10
4.	Amabilitatea, bunăvoința personalului	87	176	25	10
5.	Atenția și timpul acordat de către personalul medical	150	150	0	0
6.	Satisfacția generală	103	167	25	5
7.	Condițiile de igienă	75	180	40	5

Tabelul 3.

## Aprecierea atributelor care participă la formarea serviciilor spitalicești calitative

Indicatori	Coefficient de importanță	Aprecieri
Condiții hoteliere (reparație, curățenie etc.)	0.187	2.03
Semne și panouri informative clare	0.060	2.20
Condiții de așteptare (locuri de așteptare) confortabile	0.097	2.16
Amabilitatea, bunăvoința personalului	0.133	2.14
Atenția și timpul acordat de către personalul medical	0.237	2.50
Satisfacția generală	0.121	2.23
Condițiile de igienă	0.165	2.08

importanță a indicatorilor și aprecierile obținute de aceștia pentru o serie de indicatori: de exemplu indicatorul *Atenția și timpul acordat de către personalul medical* a obținut 2,5 puncte de apreciere (din 3 puncte maximum) – fiind indicatorul cu cea mai mare apreciere și cel mai mare coeficient de importanță.

De aici observăm indicatorii care trebuie de monitorizat și de depistat care sunt cauzele unor astfel de aprecieri, și anume *Condiții hoteliere (reparație, curățenie etc.)* și *Condițiile de igienă*, care au fost apreciate ca fiind „bune”, care fiind printre cei mai importanți indicatori, însă au înregistrat aprecieri modeste.

Determinăm scorul global pentru aprecierea calității serviciilor prestate de către IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail”:

Scor global al aprecierii calității serviciilor prestate =  $(0,187 * 2,03) + (0,060 * 2,20) + (0,097 * 2,16) + (0,133 * 2,14) + (0,237 * 2,50) + (0,121 * 2,23) + (0,165 * 2,08) = 2,21$ .

**Concluzii și recomandări**

Reieșind din cele expuse mai sus, se impune concluzia, că aprecierile calității prestării serviciilor spitalicești de către IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” poate fi percepută ca fiind bună, pentru îmbunătățirea căreia este nevoie de a monitoriza indicatorii care au înregistrat aprecieri mai joase comparativ cu scorurile

globale înregistrate: *Condiții hoteliere (reparație, curățenie etc.)*; *Condițiile de igienă*; *Amabilitatea, bunăvoința personalului*; *Condiții de așteptare (locuri de așteptare) confortabile*.

Spitalul nostru a îmbunătățit deservirea pacienților prin folosirea unor metode noi de diagnosticare și tratament și a sporit calificarea lucrătorilor, dorind astfel să presteze servicii pacienților în timp util și într-un mod profesionist.

Rezultatele sondajului au ca scop de a oferi conducerii instituției medico-sanitare un instrument de identificare a punctelor forte și slabe ale instituției ce țin de calitatea serviciilor prestate (în perceperea pacienților). Rezultatele vor fi luate în considerare de Consiliul Calității din instituție, în recomandările sale adresate conducerii instituției medico-sanitare pentru îmbunătățirea calității.

**Propuneri:**

1. Dezvoltarea în continuu și consolidarea bazei tehnico-materiale a instituției.
2. Perfecționarea permanentă a cadrelor medicale și formarea adecvată și diversificarea de cadre.
3. Creșterea motivației cadrelor medicale prin mărirea salariilor, acordarea ajutorului material, etc.
4. Introducerea noilor metode de tratament și diagnosticare managementul rațional al medicamentelor.

5. Creșterea spectrului de servicii acordate.
6. Apariția unei concurențe sănătoase printre asiguratorii prin crearea unui șir de companii de asigurare.
7. Efectuarea chestionării pacienților periodic pentru a vedea evoluția indicatorilor în timp și a aprecia schimbările făcute în direcția îmbunătățirii acestora.

#### Bibliografie:

1. *Politica națională de sănătate a Republicii Moldova 2007-2021*. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2007, 65 p.

2. *Carta de la Tallinn: Sistemele de Sănătate pentru Sănătate și Bunăstare*. 25.06.2008.
3. Donabedian A. *Evaluating the Quality of Medical Care*. The Milbank Quarterly. 2005, 83(4), pp. 691-729.
4. Donabedian A. *The seven pillars of quality*. Abstract. Arch Pathol Lab Med. 1990, 114(11), p. 1115-8.
5. Donabedian A. *The Effectiveness of Quality Assurance*. International Journal for Quality in Health Care. 1996, 8(4), p. 401-407.  
<http://intqhc.oxfordjournals.org/cgi/reprint/8/4/401>.
6. Ețco C. *Management în sistemul de sănătate*. Chișinău, Editura Epigraf, 2006, 864 p.
7. Palanciuc M. *Managementul calității serviciilor de sănătate*. Ch.: Î.S.F.E.-P. „Tipografia Centrală”, 2009, 196 p.

## UNELE REALIZĂRI ALE IMPLEMENTĂRII ASIGURĂRII OBLIGATORII DE SĂNĂTATE ÎN CADRUL REFORMEI SISTEMULUI MEDICO-SANITAR DIN REPUBLICA MOLDOVA

Veronica CAZACU<sup>1</sup>, Violeta UCRAINTEV<sup>2</sup>, Loreta EȘANU<sup>2</sup>,  
Svetlana POSTORONCA<sup>2</sup>, Lilia CONAREV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul de Medicină Internă, Disciplina de medicină internă – semiologie

**Rezumat.** Organizația Mondială a Sănătății definește sănătatea ca pe „o stare pe deplin favorabilă atât fizic, mintal cât și social, și nu doar absența bolilor sau a infirmităților”, dar și „capacitatea de a duce o viață productivă social și economic”. Respectiv, de starea de sănătate a fiecărui cetățean depinde situația social-economică a țării. Pornind de la această premisă, statul are obligația să asigure calitatea vieții cetățenilor săi, drepturile lor la viață și sănătate. Deoarece costurile asistenței medicale au crescut considerabil, finanțarea ocrotirii sănătății necesită o regândire atentă din poziția de atragere suplimentară a resurselor financiare și asigurarea unui management eficient al acestora. Astfel, pentru a asigura un nivel optim de finanțare a sănătății este necesar de a utiliza diferite surse de plată a serviciilor medicale prestate, inclusiv prin dezvoltarea sistemului obligatoriu de asigurări de sănătate. Or, aceste deziderate pot fi realizate prin acțiuni și politici viabile în domeniul ocrotirii sănătății, inclusiv prin reformarea în ansamblu a sistemului. În acest context, reforma aflată în derulare în sistemul medico-sanitar din Republica Moldova are ca obiectiv principal îmbunătățirea stării de sănătate a populației și asigurarea accesului echitabil al cetățenilor la servicii de sănătate sigure, calitative și eficiente.

**Cuvinte-cheie:** asigurare, sănătate, reforme.

**Summary.** Some achievements of the implementation of mandatory health insurance under the reform of the medicine-sanitary system in the Republic of Moldova.

The World Health Organization defines health as „a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity” and „the capacity to lead a productive social and economic life”. Thus, the socio-economic situation of the country depends on the health of its every citizen. Starting from this premise, the state has the obligation to ensure the quality of life of its citizens, as well as their rights to life and health. As health care costs have increased considerably, health care funding requires careful rethinking from the position of further attracting financial resources and ensuring its efficient management. Thus, in order to ensure an optimal level of health financing, it is necessary to use different sources of payment for the provided medical services, including the development of the compulsory health insurance system. These goals can only be achieved through viable actions and policies, including by reforming the system as a whole. In this context, the ongoing reform in the Republic of Moldova’s healthcare system aims to improve the health of the population and ensure its citizens fair access to safe, quality and efficient health services.

**Key-words:** insurance, health, reforms





Studiul a cuprins etapele reformei în sectorul sănătății din Republica Moldova în perioada anilor 1999-2017.

Prin metoda observației au fost analizate rezultatele activității Companiei Naționale de Asigurări în Medicină, precum și Activitatea economico-financiară a IMSP SCM „Sfântul Arhanghel Mihail” în perioada anilor 2013-2018.

Au fost studiate rapoartele și analizele (date statistice, informații publice) MS RM.

### Rezultate și discuții

Strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate în perioada 2008-2017 a fost concepută în paralel cu politica Națională de Sănătate, devenind de fapt, platforma viitoarelor acțiuni de consolidare a unui sistem modern de sănătate, care este menit să asigure accesul echitabil a tuturor cetățenilor țării la servicii medicale de calitate prin implementarea standardelor internaționale în medicina autohtonă.

Implementarea asigurării obligatorii de sănătate în Republica Moldova a impus necesitatea operării unor schimbărilor radicale în modelele de management al subiecților participanți la acest proces. De asemenea, reforma presupune orientarea spre interesele pacientului asigurat, și nu asupra intereselor instituțiilor medicale. Odată cu trecerea instituțiilor medicale la altă metodă de finanțare, a apărut și piața serviciilor medicale. Pentru o instituție medicală probabile răspunsuri la aceste aspecte s-ar găsi în evaluarea statistică, în dinamică acestui parteneriat format „pacient asigurat – CNAM – instituție medicală”, dar și prin cunoașterea etapelor de reformare a sistemului sanitar din Republica Moldova.

Luând în considerare etapele reformelor în sectorul sănătății în Republica Moldova, vom menționa 3 perioade distincte.

Prima etapă începe să se realizeze la mijlocul anilor '90 și se caracterizează, în linii generale, prin dezvoltarea asistenței medicale cu implementarea medicinii de familie, optimizarea sectorului spitalicesc cu eficientizarea numărului de paturi și raționalizarea numărului lucrătorilor medicali. Un element important al acestei perioade a constat în elaborarea unui pachet minim de servicii medicale garantate de stat. În anul 1999 au fost revizuite unele mecanisme de planificare și finanțare pentru ca, în anul 2001, să fie introduse mecanisme de finanțare noi. Toate aceste componente ale reformei au servit ca bază pentru elaborarea, în continuare, a unui proces de planificare economică mai realist și mai apropiat necesităților populației din Republica Moldova. Prin urmare, a fost

îmbunătățit mecanismul de conlucrare dintre nivelele primare și secundare ale asistenței medicale, au fost elaborate elemente de motivare pentru activități preventive și de promovare a sănătății, și au fost instruite cadrele manageriale din sistemul de sănătate.

A doua etapă, o etapă importantă a procesului de reforme în sănătate, a fost lansată odată cu implementarea în Republica Moldova în anul 2004 a asigurării obligatorii de asistență medicală. Concomitent cu implementarea asigurărilor medicale obligatorii, au fost create bazele unei economii de piață în domeniul sănătății prin modificarea mecanismului de finanțare și contractare a instituțiilor medicale prestatoare de servicii medicale.

Conform respectivei legi, asigurarea obligatorie de asistență medicală reprezintă un sistem garantat de stat de protejare a intereselor populației în domeniul ocrotirii sănătății prin constituirea, în baza primelor de asigurare, a unor fonduri bănești destinate pentru acoperirea cheltuielilor de tratare a stărilor condiționate de survenirea evenimentelor asigurate. Sistemul de asigurări obligatorii de asistență medicală (AOS) oferă cetățenilor Republicii Moldova posibilități egale în obținerea asistenței medicale oportune și calitative. Aceasta se realizează prin contractul încheiat între subiecții ei, raporturile fiind reglementate de legea „Cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală”, Volumul asistenței medicale acordate în cadrul asigurării obligatorii de asistența medicală este stipulat în Programul Unic al asigurărilor obligatorii de asistența medicală, stabilit de Ministerul Sănătății și aprobat de Guvern (Legea *Cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală* Nr. 1585-XIII din 27.02.1998). Programul unic cuprinde lista maldiilor și stărilor care necesită asistență medicală finanțată din mijloacele asigurării medicale obligatorii. Lista serviciilor medicale și Lista medicamentelor se finanțează din asigurarea obligatorie de asistență medicală corespunzător nivelelor de asistența medicală și sumei asigurate, elaborate de Ministerul Sănătății în coordonare cu Comisia Națională a Pieței Financiare, și se stabilește prin Legea fondurilor asigurării obligatorii de asistență medicală pe anul respectiv.

Etapa a treia este cea pe care o parcurgem astăzi și constă în dificila trecere de la o reformă cantitativă, promovată pe parcursul ultimilor 15-18 ani, spre o reformă calitativă. Etapa actuală este specifică și prin amprenta considerabilă a crizei economice. Reieșind din condițiile actuale, Banca Mondială și Organizația Mondială a Sănătății recomandă orientarea resurselor spre serviciile cele mai cost-eficiente și reducerea

Tabelul 1

**Randamentul numeric anual al pacienţilor internaţi în IMSP SCM „Sf. Ar. Mihail”  
în perioada anilor 2013-2018**

Nr. d/o	Anul	Asiguraţi CNAM	Contra plată	Alte asigurări	Neachitaţi	TOTAL
1.	2013	10720	1706	15	28	12469
2.	2014	11871	1574	12	22	13479
3.	2015	11135	1593	10	17	12755
4.	2016	10602	1455	1	21	12079
5.	2017	11382	1109	0	26	12517
6.	2018	10919	883	0	22	11824
	TOTAL	66629	8320	38	136	75123

infrastructurii excesive. Astfel, portofoliul reformelor planificate pentru următoarea etapă este orientat spre atragerea investițiilor suplimentare și direcționarea eficientă a resurselor financiare disponibile prin susținerea categoriilor vulnerabile și programelor naționale prioritare, diminuarea cheltuielilor.

O importanță deosebită în furnizarea serviciilor medicale către populație este atribuită asistenței medicale primare, fiind determinată de rolul pe care îl are acest serviciu în procesul interacțiunii dintre serviciile medicale cu comunitățile și familiile, precum și cooperării inter-sectoriale și interprofesionale și de promovare a sănătății. În prezent în Republica Moldova funcționează 262 centre ale medicilor de familie, 500 oficii ale medicilor de familie și circa 300 centre de sănătate. Sistemul spitalicesc public în Republica Moldova cuprinde în total 84 de instituții medico-sanitare, din care 73 instituții publice: spitale raionale, spitale municipale, instituții medico-sanitare publice spitalicești de nivel republican. Asistența medica-

lă spitalicească este prestată și în 11 spitale private.

Modernizarea sectorului spitalicesc, de asemenea, face parte dintre prioritățile de bază, iar accelerarea reformelor în acest sector sunt considerate de o importanță vitală. Planificarea asistenței medicale spitalicești este abordată prin prisma strategiilor moderne de regionalizare și gestionare eficientă a viitoarelor investiții în sectorul spitalicesc. Aprobarea și implementarea corespunzătoare a regionalizării serviciului spitalicesc va conduce la optimizarea asistenței medicale spitalicești prin alocarea argumentată a resurselor fiecărui spital pentru modernizarea lor și garantarea accesului populației la servicii medicale specializate calitative, sigure și cost-eficiente.

În cadrul studiului respectiv au fost analizate datele rapoartelor anuale statistice privind activitatea staționarului IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” din mun. Chișinău pe anii 2013-2018. Pe parcursul acestor ani numărul de pacienți spitalizați în IMSP SCM „Sf. Arhanghel Mihail” din mun. Chișinău, cu durata

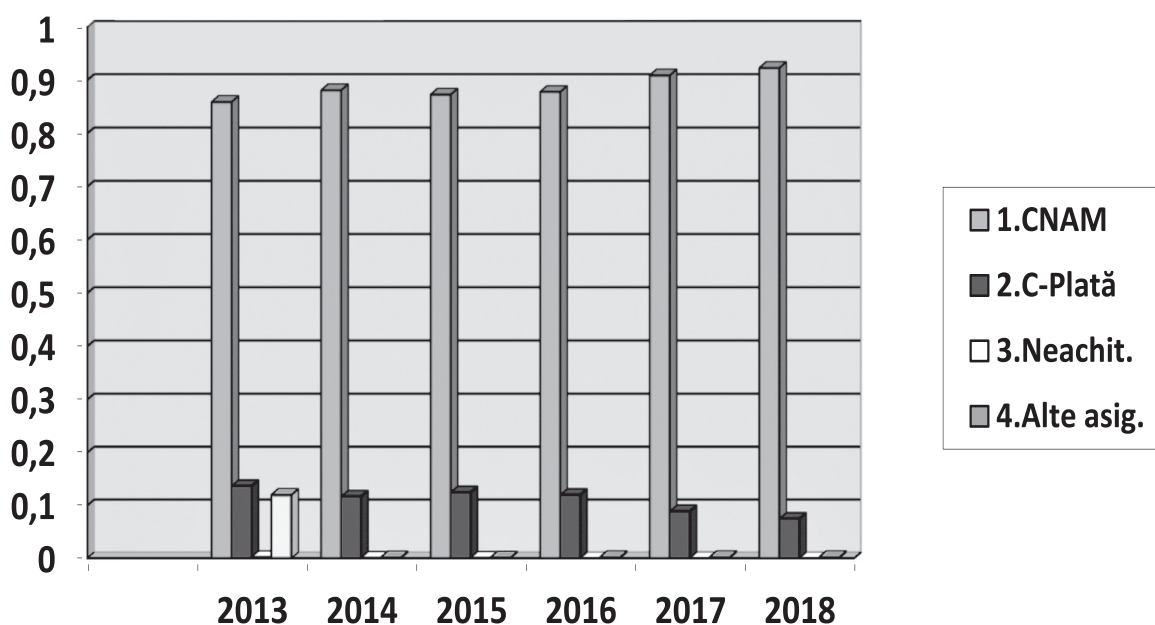


Fig. 2. Numărul pacienților internați în IMSP SCM „Sf. Ar. Mihail” și randamentul pe ani

de spitalizare între 1 zi și până la 10 zile, cu durata medie de aproximativ 7,5 zile, a constituit per total 75123 pacienți cu și fără asigurare medicală. Randalmentul numeric anual este prezentat în tabelul 1 conform următoarelor criterii: pacienți asigurați CNAM, pacienți contra plată, alte asigurări medicale:

Numărul total de pacienți internați în staționar pe parcursul anilor 2013-2018, care a constituit 75123 persoane, include: pacienți asigurați CNAM - 66629 persoane, pacienți contra plată - 8320 de persoane, 38 persoane cu alte asigurări medicale și 136 persoane, care nu au achitat serviciile prestate. Mai jos (fig.1) este reprezentată structura pacienților internați cu asigurare medicală CNAM, contra plată, pacienți cu alte asigurări și pacienți neachitați în perioadă anilor 2013-2018.

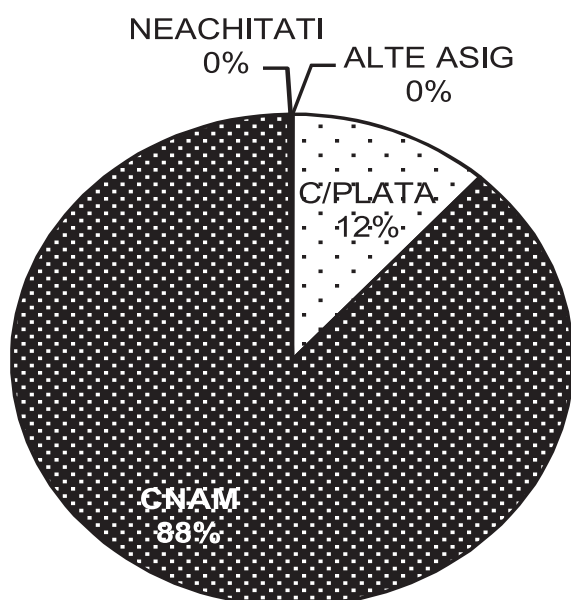


Fig.1. Structura pacienților internați în IMSP SCM „Sf. Ar. Mihail” în anii 2013-2018

### Concluzii

Din cele relatate, precum și în urma analizei indicatorilor statistici prezentați mai sus, deducem cu un înalt grad de certitudine, că:

1. În Republica Moldova reformele desfășurate în sistemul de sănătate încep să dea roade. Acestea se manifestă printr-o tendință pronunțată de creștere a numărului de persoane care apelează la asigurarea medicală obligatorie, fapt ce asigură o cuprindere tot mai mare a cetățenilor cu servicii medicale garantate, echitabile și calitative. Această categorie de pacienți constituie 80 la sută din totalul populației.

2. Numărul persoanelor care beneficiază de ser-

vicii contra plată este în scădere, celelalte categorii de asemenea sunt la un nivel minim, or acest fapt denotă o susținere largă din partea populației a politicii statului în domeniul sănătății.

3. Aplicarea mecanismelor de folosire rațională a resurselor financiare disponibile, îmbinată cu creșterea calității serviciilor și creșterea economică durabilă a țării, va permite sporirea eficienței sistemului de sănătate și va fi oglindită în îmbunătățirea indicatorilor.

### Bibliografie

1. *Anuarul statistic al Republicii Moldova 2004-2008*. Departamentul Analize statistice și Sociologice. Chișinău, 2004.

2. Biroul Național de Statistică (BNS) a realizat cercetarea prin sondaj asupra gospodăriilor populației „*Accesul populației la serviciile de sănătate*”, ca modul complementar la studiul în gospodării Cercetarea Bugetelor Gospodăriilor Casnice (CBGC).

3. Burlacu N., Cojocaru V. *Problemele managementului în perioada de tranziție la economia de piață în Moldova*. Economie și finanțe, 1996, 1, p.17-22.

4. CEA, 2000 *Health Insurance in Europe* : 1998 Date, CEA ECO 12, July. Paris: Comite Europeen des Assurances.

5. Ețco C., Reabov E., Ciobanu M. *Managementul serviciilor în sectorul asistenței medicale primare: cheltuieli, eficiență, calitate (metodologie și metodică)*. Chișinău, 2000, 71 p.

6. Ețco C. *Reformarea procesului de conducere a instituției medicale - un pas spre succes*. Materialele congr. II al specialiștilor în domeniul sănătății publice și managementului sanitar, 2003, p. 83.

7. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr-1762 din 31.12.2002 despre aprobarea Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală pentru anul 2003 .

8. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr-1128 din 28 august 2002 despre aprobarea Regulamentului cu privire la tarifele pentru serviciile medico-sanitare și Metodologiei stabilirii tarifelor pentru prestarea serviciilor medico-sanitare.

9. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr- 1792 din 15.12.2002 cu privire la aprobarea Contractului –tip de acordare a asistenței medicale (de prestare a serviciilor medicale) în cadrul asigurării obligatorii de asistență medicală.

10. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr. 1515 din 15.12.2003 despre aprobarea P1234567890+

11. Legea cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală Nr. 1585-XIII din 27.02.1998

12. Legea Republicii Moldova cu privire la antreprenoriat și întreprinderi Legea cu privire la mărimea, modul și termenele de achitare a primelor de asigurare obligatorie de asistență medicală Nr. 1593-XV din 26.12.2002.

## FIBROZA HEPATICA ȘI CONCEPTUL DE PREZENTARE TARDIVĂ A PACIENTULUI CU HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ

Adela ȚURCANU - dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de Gastroenterologie,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[adela.turcanu@usmf.md](mailto:adela.turcanu@usmf.md), 079682161

**Rezumat.** Revizuirea actuală a demonstrat că markerii de fibroză neinvazivă cu costuri reduse și ușor de efectuat au fost metode simple care au corelat bine cu stadiile fibrozei la pacienții cu hepatită cronică B, C și Delta. Combinația acestor markeri neinvazivi poate înlocui cerința de biopsie hepatică. Scopul este de a dezvălui informații utile care pot ajuta medicul în practica zilnică, inclusiv variațiile de teste în funcție de boala hepatică și limitele cunoscute în situații clinice specifice.

**Cuvinte-cheie:** fibroză hepatică, hepatită cronică, VHB, VHD, VHC.

### Summary. Hepatic fibrosis and the concept of late patient presentation with chronic viral hepatitis

The current review demonstrated that the low-cost-and-easy-to perform non-invasive fibrosis markers were simple methods that correlated well with the stages of fibrosis in patients with chronic hepatitis B, C and Delta. The combination of these non-invasive markers may replace the requirement for liver biopsy. The aim is to reveal useful information that can help the clinician in daily practice, including the variations in tests according to the liver disease and the known limitations under specific clinical situations.

**Key-words:** liver fibrosis, chronic hepatitis, VHB, VHD, VHC

### Резюме. Фиброз печени и концепция позднего проявления у пациента с хроническим вирусным гепатитом

В обзоре проанализированы недорогие и простые в применении неинвазивные маркеры фиброза печени и которые хорошо коррелировали со стадиями фиброза у пациентов с хроническим гепатитом B, C и Delta. Комбинация этих неинвазивных маркеров может заменить потребность в биопсии печени. Цель состоит в том, чтобы раскрыть полезную информацию, которая может помочь клиницисту в повседневной практике, включая различия в тестах в зависимости от заболевания печени и известные ограничения в конкретных клинических ситуациях.

**Ключевые слова:** фиброз печени, хронический гепатит.

### Actualitate.

Elaborarea unor parametri non-invazivi care estimează gradul de fibroză hepatică este esențial la pacienții cu hepatite cronice virale, în special în ceea ce privește hepatopatia cronică virală delta, dat fiind eficiența slabă a terapiei bazate pe interferon, efectele secundare numeroase și împovărătoare pe care le presupune, precum și contraindicațiile pentru pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C. Acest obiectiv a impus ca cercetătorii să identifice mai multe scoruri clinice cu rol predictiv în hepatopatia cronică virală B, C. Astfel, au fost validate scorul FIB-4 inițial pentru hepatita cronică virală C, apoi pentru hepatita cronică virală B; APRI elaborate pentru hepatita cronică virală C, apoi validat și în hepatita B; la fel s-a întâmplat și cu indicele Forns inițial implementat la pacienții cu VHC, apoi la pacienții cu VHB. Și totuși, acești indicatori și scoruri sunt inadecvate pentru monitorizarea fibrozei hepatice în timpul tratamentului, deoarece nivelurile serice ale aminotransferazelor (component obligator pentru majoritatea scorurilor) scad rapid după inițierea tratamentului. Deoarece Fibrotest include nivele serice de haptoglobină, biliru-

bină și  $\gamma$ -glutamyltranspeptidază, pot apărea rezultate fals-pozitive la pacienții cu hemoliză sau colestază și la cei care au consumat recent alcool.

### Conceptul de reversibilitate al fibrozei hepatice.

Fibroza hepatică este o consecință a hepatopatiei cronice virale și non-virale, care în timp conduce la modificări structurale și funcționale hepatice. Calea finală comună a progresiei fibrozei hepatice este dezvoltarea cirozei, a complicațiilor legate de ciroză și, în cele din urmă, a morții cauzate de insuficiența hepatică. Deși biopsia hepatică este metoda standard pentru evaluarea fibrozei hepatice, această metodă este costisitoare, invazivă și prezintă riscuri procedurale. Foarte important, biopsia hepatică nu este folosită doar pentru a evalua stadiul fibrozei, ci poate fi utilă pentru clasificarea sau identificarea etiologiei bolii hepatice subiacente, cum ar fi la pacienții cu hepatita autoimună asociată cu hepatita delta sau pacienții cu suprapunerea sindroamelor (overlap). Și totuși, biopsiile reprezintă doar părți mici ale ficatului și nu ar putea fi o reprezentare a întregului ficat. Prin urmare, lungimea și calibrul sunt importante pentru un exa-

men histopatologic adecvat. Variabilitatea interobservatorului este o altă limitare potențială. În hepatita virală cronică, identificarea fibrozei avansate și a cirozei rămâne importantă, în special în scopuri decizionale clinice, cum ar fi terapia, screening-ul pentru carcinomul hepatocelular, monitorizarea complicațiilor legate de ciroză și trimiterea la transplantul hepatic.

Și, dacă fibroza hepatică istoric era recunoscută ca un proces pasiv și ireversibil, în ultimul deceniu este argumentat conceptul de dinamism al fibrozei hepatice, recunoscută fiind ca un proces dinamic și reversibil. Astfel, astăzi savanții privesc „dincolo de ciroza hepatică”. Deci, lăsăm la o parte abordarea pe termen scurt, iar evaluarea afecțiunii hepatice trebuie să fie bazată pe elementele patofiziologice și etiologice. E timpul să renunțăm la termenul de ciroză sau cel puțin să recunoaștem diferite grade de ciroză, pentru a descrie leziunile hepatice avansate. Măsurarea funcției hepatice și aspectelor patofiziologice poate fi cuantificată prin biomarkerii non-invazivi (Fibrotest, Fibromax și al.); metode imagistice non-invazive (elastografie tranzitorie, elastografie – RM, CT și al.), scorurile clinice (Child-Pugh, MELD, BEA, DFS, APRI, FIB-4, Hui, Zeng și altele), gradientul presiunii venoase hepatice. De fapt, odată cu apariția metodelor non-invazive de apreciere a fibrozei hepatice în hepatopatia cronică, a permis stadializarea leziunilor avansate, adică ciroza hepatică, în funcție de riscul decompensării. Astfel, vom defini hepatopatia cronică severă în:

- fibroza hepatică severă, stadiul avansat fără complicații (ciroză hepatică compensată);
- fibroza hepatică severă, stadiul avansat cu complicații (ciroză hepatică decompensată, carcinom hepatocelular),
- fibroza hepatică severă, stadiul avansat cu semne de regresie;
- fibroza hepatică severă stadiul final – deces.

Reversibilitatea cirozei hepatice este un subiect actual care stârnește interes în zona științifică medicală. Cert este, că regresia fibrozei hepatice se prezintă ca o descreștere a țesutului fibros hepatic, și de obicei se asociază cu ameliorarea clinică (dependentă de reversibilitatea afectării). Exemple de regresie a fibrozei hepatice avansate sunt relatate tot mai frecvent în ultimul deceniu. S-a argumentat reversibilitatea cirozei hepatice virale B la pacienții, care au administrat terapie cu analogi nucleozidici, în ciroza hepatică virală C sub terapia antivirală (interferonoterapie și agenți antivirali direcți); în ciroza autoimună sub terapia cu corticosterioizi. Și totuși, fenomenul respectiv, nu este caracteristic tuturor pacienților, ba din contra în mare parte hepatita cronică evoluează spre ciroza hepatică cu complicațiile ulterioare. Care leziuni hepatice sunt

ireversibile? S-a demonstrat că cicatrizarea extensivă și elastozarea (adică, depunerea extensivă ale fibrelor elastice) și/sau extensia tisulară sunt predictorii ai ireversibilității leziunilor hepatice. Elastozarea hepatică (depunerea de colagen nedegradabil), de obicei apare în stadiul final al bolii. Remodelarea vasculară extensivă la fel limitează reversibilitatea leziunilor hepatice, independent de regresia fibrozei hepatice. Și chiar, dacă procesul hepatic avansat poate la un moment prezenta reversibilitate, ar fi practic să recunoaștem acest moment or măcar să identificăm determinanții acestui proces. Care sunt factorii ce influențează reversibilitatea leziunilor hepatice avansate? Acest rol este atribuit următoarelor condiții: durata injuriei hepatice și fibrozei hepatice (debutul recent al fibrozei hepatice prezintă o probabilitate mai mare de regresie), extensia și tipul celularității țesutului cicatrizant, grosimea benzilor fibrotice; determinanții genetici, factorii etiologici. Totodată, să nu uităm că regresia fibrozei nu este sinonimul reversibilității cirozei hepatice. Așa că dacă vorbeam cu 5 ani în urmă despre reversibilitatea fibrozei hepatice, argumentele le împărțeam în pro- și contra, într-un raport de 50% la 50%, ca să par serioasă. Astăzi pot să afirm că sunt dovezi multiple pentru regresia fibrozei hepatice, ce-mi permit să afirm că regresia fibrozei poate fi atinsă prin două modalități: ori reducem gradul fibrozei (exemplu de la F4 la F3 sau la F2), ori restabilim totalmente structura hepatică. Actualmente suntem în posesia unor metode noi, simple, confortabile pentru pacient, non-invazive, de o aplicabilitate înaltă pentru a cuantifica gradul de fibroză și pentru a fi monitorizat în timp atât pe fondalul terapiei, cât și pentru prezicerea evoluției bolii hepatice. Fibroza hepatică a fost definită de un grup de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății încă în 1978 ca „prezența excesului de colagen în țesutul hepatic, datorită formării excesive ale fibrelor noi. Fibroza hepatică trebuie distinsă de colapsul pre-existent al reticulinei, care poate fi urmat de fibroplazie activă” (Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, 1978). Cu toate acestea, în ultimele decenii de cercetare experimentală intensivă a devenit evident faptul că fibrogenza este un proces care necesită interacțiunea mai multor tipuri de celule care sunt declanșate de un spectru larg de citokine, chemokine și mediatori nonpeptidici incluzând specii reactive de oxigen, lipide mediatorii și hormoni (Gressner AM, Weiskirchen, 2006). Fibroza progresivă este legată de modificările arhitecturale ale ficatului, prin creșterea rigidității favorizând hipertensiunea portală, avansând spre ciroza hepatică și oferă un micromediu care predispune la cancer hepatic (Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D et.al, 2015). Soyer, M.T., Ceballos, R., și Aldrete,

J.S., în 1976 sugerează că fibroza hepatică avansată este potențial reversibilă. Cu toate acestea, fibroza hepatică a fost subestimată și puțin cercetată până în anii 1980, când celulele stelate hepatice, cunoscute anterior ca lipocite, sau celule perisinusoidale, au fost identificate ca celule principale producătoare de collagen în ficat (Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Bissell DM. 1985). Von Kupffer descrie pentru prima dată acest tip de celule în 1876, și demonstrează despre activarea lor fenotipică semnificativă în bolile hepatice cronice, și dobândirea proprietăților fibrogenice (Geerts, A. 2001). Clinic, istoricul natural al fibrozei hepatice, de la modificările precoce la ciroza hepatică, a fost delimitat la pacienții cu infecție cronică cu VHC (Poynard T., Bedossa P, Opolon P. 1997). S-au identificat fibroza rapidă și mai lentă, iar factorii genetici și de mediu care au influențat progresia fibrozei au fost parțial descoperiți (Bataller R., North K.E., Brenner DA. 2003). Activitatea fibrogenică a VHB se argumentează prin activitatea virală a VHB, care produce leziuni hepatice constante imun-induse, oferind ca răspuns regenerarea continuă a țesutului hepatic, dar într-o ordine dezorganizată. Iar implicarea proteinei X virale în activitatea ADN-ului celular, declanșează potențiale efecte angiogenice, fibrogenice și oncogene (Martín-Vílchez S, López-Rodríguez R, Rodríguez-Muñoz Y, 2013). Mai mulți factori de risc pentru progresia fibrozei hepatice la pacienții cu VHB au fost cercetați, cum ar fi sexul masculin, vârsta înaintată, consumul de alcool, nivelurile ridicate de alaninaminotransferază, nivelul ADN VHB, asocierea cu VHC sau VHD (Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T.2003). De asemenea, prezența HBeAg este cunoscută ca potențial de avansare a fibrozei hepatice (Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, 2006). Infecția cronică virală Delta este cunoscută pentru abilitatea de progresie rapidă către ciroză hepatică și cancer hepatocelular. Unii cercetători recunosc despre implicarea virală dublă în progresia procesului hepatic, atribuind acest rol atât VHB, cât și VHD. Totuși, sunt cercetări care sugerează despre contribuția VHD separat în progresia fibrozei hepatice. În 1987 G. Fatovich și coaut. descriu despre înrăutățirea histologică hepatică, exprimată prin dezvoltarea fibrozei severe la 77% dintre pacienții cu VHB/VHD, versus 30% dintre persoanele HBsAg pozitive, fără Delta antigen. La 70% dintre pacienții cu VHD care au evoluat din hepatită cronică spre ciroză hepatică, această tranziție s-a dezvoltat în primii doi ani. Ulterior, au fost evidențiate rezultatele și altor cercetări care aveau ca scop identificarea factorilor de progresie a fibrozei hepatice la pacienții cu VHB/VHD.

S-a identificat o prevalență de 33% pentru fibroza avansată (METAVIR F3) la pacienții infectați cu

genotipul 3 VHD (evaluați prin biopsie hepatică), în bazinul Amazonian de Vest (Braga WS, de Oliveira CM, de Araujo JR, 2014). Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C și coaut. 2017, relatează despre o prevalență de până la 40% de fibroză avansată la pacienții cu genotip-1 al VHD, iar Stroffolini T, Sagnelli E, Sagnelli C, Russello M, și coaut., 2016 prezintă rezultatele unui studiu multicentric italian, în care se detectează până la 53% dintre pacienții cu VHD cu fibroză severă (F3-F4). Ingrid Couto, Marilu Victoria, Valdilea G, 2017 prezintă o prevalență și mai înaltă a fibrozei severe la pacienții cu VHD din Brazilia. Cercetătorii au identificat circa 57% dintre pacienții cu VHD ce prezentau la prima adresare fibroza hepatică severă  $\geq 15$  kPa (Fibroscan). Cercetătorii respectivului studiu relatează câteva particularități: pacienții cu VHD și fibroză severă au avut o rată mai mare de încărcătură virală VHB, niveluri mai ridicate de transaminaze, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și INR, precum și un număr mai scăzut de trombocite și albumină comparativ cu pacienții VHD cu fibroză ușoară sau moderată. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, și coaut., 2007 remarcă severitatea fibrozei hepatice la două categorii de pacienți cu infecție cronică virală B și HIV (nr. 134), dintre care prima categorie au asociat VHC și a doua categorie suprainfectați cu VHD. Rezultatele obținute au evidențiat fibroza mai severă (F3-F4) la pacienții cu VHB-HIV și VHD, concluzionând despre implicarea terapeutică multiplă la acești pacienți. JV Fernández-Montero, 2014 confirmă că anume VHD este un determinant al evoluției nefavorabile, și anume a decompensării rapide hepatice la pacienții HIV-pozitivi, spre deosebire de pacienții HIV-VHC sau HIV-VHB, care evoluează într-un tempou mai lent spre decompensare hepatică, totodată facilitând de un tratament eficient (analogi nucleozidici pentru VHB, agenți antivirali cu acțiune directă pentru infecția cu VHC). Soo-Ho Choi, în 2007 demonstrează că L-HDAg poate induce fibroza hepatică prin reglarea transducțiilor de semnal induse de TGF- $\beta$ . Această reglare a semnalizării mediate de TGF-p este realizată prin izoprenylarea L-HDAg, care este un mecanism nou implicat în patogeneza VHD. Wranke A și coaut, 2014 publică rezultatele unei cercetări interesante despre rolul anticorpilor anti-VHD IgM ca predictor despre severitatea fibrozei hepatice la pacienții cu infecție cronică virală delta. Persoanele cu anti-VHD IgM au avut niveluri mai ridicate ale AST, valori mai mari ale bilirubinei și valori mai scăzute ale albuminei, decât pacienții cu anti-VHD IgG. Nivelurile anti-VHD IgM au fost, de asemenea, asociate cu activitate histologică mai înaltă. Un studiu multicentric amplu a fost desfășurat de cercetătorii din România, țară cu infecția cronică vi-

rală delta într-o prevalență foarte înaltă. L. Gheorghe, IE Csiki, S. Iacob și coaut, 2015 confirmă prevalența înaltă a infecției cu virusul delta în România, precum și nuanțează despre severitatea bolii hepatice la pacienții co-infecțaiți cu VHB/VHD, constatându-se că aproape 1 din 5 pacienți se prezentau deja cirofici, iar 12% dintre aceștia prezentau carcinom hepatocelular. Totodată se menționează că anume pacienții cu infecție activă, adică cu încărcătură virală pozitivă sunt cu fibroză avansată. Concluziile tuturor cercetărilor analizate se axează pe ideea că pentru evaluarea pacientului cu afecțiune hepatică cronică, este important să se determine riscul individual de progresie a bolii, pentru care s-au identificat o serie de markeri non-invazivi. Cercetătorii sugerează următoarele criterii pentru un marker ideal al fibrozei hepatice: ar trebui să fie specific ficatului; nu trebuie să fie influențat de alterarea funcției hepatice, renale sau reticuloendoteliale; ar trebui să identifice unul sau mai multe dintre procesele legate de fibroză (stadiul fibrozei, activitatea depunerii matricei sau nivelul de regresie a matricei); și ar trebui să fie ușor de efectuat.

#### **Evaluarea non-invazivă (prin markerii serici) a fibrozei hepatice în hepatita cronică virală B și C.**

Pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu VHB special au fost propuse scorurile Hui și Zeng, deși utilitatea acestora rămâne a fi validată de alte grupuri. Avantajele indicatorilor respectivi sunt: reproductibilitatea bună, aplicabilitatea înaltă, validate, pot fi efectuate ambulator. Și totuși, acești markeri serici, non-invazivi presupun și niște dezavantaje, precum: sunt nespecifice pentru ficat; nu sunt utile în discriminarea stadiului intermediar al fibrozei, unele din ele sunt costisitoare (în special pentru țara noastră), pot înregistra rezultate fals-pozitive: în hemodializă, hiperbilirubinemia benignă, inflamație, colestază, insuficiență cardiacă, trombocitopenii severe). Pentru hepatita cronică virală delta, practic nu au fost validate nici un test din cele enumerate.

FibroTest sau FibroMax, investigație cu un grad ridicat de precizie și reproductibilitate în prezicerea fibrozei și a cirozei la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice. În hepatita cronică virală B, performanța sa este foarte semnificativă, cu o arie de sub ROC de 0,84-0,90 și 0,85-0,87 pentru diagnosticul de fibroză semnificativă și, respectiv, ciroză. FibroTest are o valoare prognostică de 5 ani similar cu cel al biopsiei hepatice pentru predicția de decompensare și supraviețuire a cirozei la pacienții cu virusul hepatitei cronice C, hepatita cronică virală B și boala hepatică alcoolică.

Gradul de fibroză prin Fibrotest:

- 0,95 – rata de supraviețuire 0%,
- < 0,75 – rata de supraviețuire 97% pentru pacienții cu VHC,
- <0,73 – 96,8%;
- 0,85 – 49,26% pentru hepatita cronică virală B.

Totodată conform acestor biomarkeri, (FibroTest) fibroza hepatică este clasificată în 7 grade: F0, F1, F2 (0,48), F3 (0,5-0,7), F4.1 (0,74), F4.2 (0,85), F4.3 (0,95), în timp ce F4.2 este predictor pentru varicele esofagiene, F4.3 – prezice decompensarea hepatică. Deci, ce avem astăzi cu privire la Fibrotest: este validat în hepatita cronică virală, predominant cu VHC, recent validat și VHB și propus în VHD. Pot fi rezultate fals-pozitive: în co-infecția VHC-HIV, co-inf. VHB-VHD, în trombocitopenii, hiperbilirubinemie, sepsis.

#### **Markerii non-invazivi ai fibrozei hepatice și conceptul de prezentare tardivă.**

Indicii FIB-4 și APRI au fost utilizați și în definiția conceptului de „prezentare tardivă a pacienților netratați cu hepatita cronică virală C și B”, propus de Grupul de Consens European (Buti M, Pol S, Walker M, 2014), ulterior termen acceptat de Consensus EASL în 2015. Promotorii ideii respective au argumentat necesitatea introducerii unui consens care ar diferenția pacienții cu hepatopatie virală avansată sau severă ce se adresează pentru prima dată la specialist. Astfel, Mauss, Pol și alții, în cadrul Conferinței EASL dedicată infecției HIV și hepatitelor virale, din Barcelona, pe 22 octombrie 2015 țineau un discurs pro-consensus înaintând următoarele argumente: „circa 13 milioane de adulți trăiesc cu hepatita B și 15 milioane cu hepatită C în regiunea europeană (după datele OMS) și majoritatea persoanelor rămân nediate diagnosticate de aceste boli, nemaivorbind de persoanele infectate cu virusul hepatic delta. Tratamente eficiente atât pentru VHB cât și pentru VHC sunt disponibile cu un mare impact asupra posibilității de a trata persoanele dacă sunt diagnosticate în timp util. Cu toate acestea, nu se știe dacă politicile și strategiile actuale de testare au succes în atingerea populației nediate diagnosticate la momentul potrivit. Mai mult, legătura dintre sistemul de sănătate și capacitatea lor de a oferi îngrijiri complete nu este, de asemenea, cunoscută. În consecință, o mare parte a populației infectate cronic intră în îngrijire numai după ce au dezvoltat simptome clinice. Astfel, un consens privind prezentarea târzie a hepatitei virale este esențială pentru ca autoritățile din domeniul sănătății publice din Europa și din alte părți să poată înțelege și răspunde la problemele legate de prezentarea târzie a hepatitei virale.

Tabelul 1

## Metode de estimare non-invazivă a fibrozei hepatice

Marcheri serologici indirecți	Panel seric patentat	Modalități imagistice
<b>AST/ALT</b> Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, și coaut., 1997 (hepatita cronică virală C)	<b>Fibrotest</b> (haptoglobina, $\alpha$ 2-macroglobulina, apolipoproteina A1, $\gamma$ GTP, bilirubina, vârsta, genul) (validat în hepatopatia cronică virală C și B) Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, 2001	<b>Elastografia tranzitorie</b> (Fibroscan, Echosens) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, 2003
<b>APRI</b> (AST, trombocite) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, 2003 (hepatita cronică virală C și ciroza hepatică, validat și în VHB)	<b>Fibroindex</b> (trombocite, AST, gGTP) Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, 2007	<b>Elastografia prin rezonanță magnetică</b> Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, 2008
<b>FIB-4</b> Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, 2006 (hepatita cronică virală C, validat și în VHB)	<b>Fibrospect</b> Patel K, Gordon SC, Jacobson I,	<b>ARFI</b> (quantificarea tisulară virtuală); ElastPQ Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, 2009
<b>Indicele Forns</b> (vârsta, trombocite, gGTP, colesterol) Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, 2002 (hepatita cronică virală C, validat VHB)	<b>Hepascore</b> (acidul hyaluronic, $\alpha$ 2-macroglobulina, gGTP, vârsta, gen) Adams LA, Bulsara M, Rossi E, 2005	<b>Fibro-CT</b> Romero-Gomez M, Gomez-Gonzalez E, Madrazo A, 2008
<b>Indecel LOK</b> (INR, ALT, AST, trombocite) Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, 2005 (hepatita cronică virală C, HALT-C)	<b>Fibrometers</b> (validat în hepatopatia cronică virală C și B) Cales P, Oberti F, Michalak S, 2005	<b>Elastografia în timp real</b> Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, 2007
<b>FPI</b> (AST, colesterol, HOMA, vârsta, alcool în anamneza) Sud A, Hui JM, Farrell GC, și coaut., 2004 (hepatita cronică virală C)		
<b>GUGI</b> Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M, 2005 (hepatita cronică virală C)		
<b>Scorul HUI</b> Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, și coaut., 2005 (hepatopatia cronică virală B)		
<b>Scorul Zeng</b> Zeng MD, Lu LG, Mao YM, și coaut 2005 (hepatita cronică virală B)		

Aceiași autori își argumentau poziția explicând că definirea consensului va contribui atât la îmbunătățirea supravegherii hepatitelor virale, cât și la elaborarea politicilor și strategiilor de testare. După mai multe discuții, întâlniri și mai multe revizuri, ultimele două definiții au fost aprobate în cadrul EASL 2015.

Deci, Stefan Mauss, Stanislas Pol, Maria Buti și coaut. (2017, BMC Medicine) relatează concis idea acestui consens, astfel diferențiind cele două categorii de pacienți adresați tardiv după îngrijire medicală. Termenul „prezentare tardivă a pacienților netratați cu VHB și VHC” se referă la persoanele infectate cu VHB sau VHC care ajung la specialist prima dată, atunci când există deja o fibroză hepatică semnificativă (adică, prezintă o boală hepatică avansată). Acest

lucru implică faptul că timpul de diagnostic primar al bolii hepatice cronice provocate de VHB sau VHC este considerat târziu, deoarece acești pacienți nu au fost diagnosticați mai devreme. În schimb, termenul de „prezentare cu boală hepatică în stadiu avansat” definește clinic subgrupul de pacienți care se prezintă primar la medic cu boala hepatică avansată, adică în prezența carcinomului hepatocelular sau a cirozei decompensate (icter, encefalopatie hepatică, ascitei detectabile clinic, hemoragie variceale). Această nouă formula definește categoria de pacienți care necesită abordare rapidă de diagnostic și tratament, un fenomen specific și pacienților cu hepatopatie cronică delta. Utilizarea acestui concept permite să se determine dimensiunea populației expuse riscului și să



identifice grupul vulnerabil și factorii de risc pentru prezentarea târzie. Acestea vor spori, de asemenea, înțelegerea barierelor sociale și medicale care limitează accesul la asistența medicală în diferite țări europene și pot fi ca reper pentru elaborarea recomandărilor privind accesul la tratament pentru participanții cu prezentare tardivă din întreaga regiune.

### Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice prim metode imagistice.

În practica clinică au mai fost implementate și alte metode non-invazive de evaluare a fibrozei hepatice, decât cele serologice. Modalitățile imagistice utilizate pentru cuantificarea fibrozei hepatice (Fibroscan, ARFI, Elastografia-RMN, Fibro-CT), astăzi înlocuiesc biopsia hepatică, care până nu demult era considerată gold-standard în evaluarea fibrozei hepatice. Cu aceste metode confortabile, specialiștii pot cu precizie să stratifice pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică. Dar, cercetătorii nu s-au limitat în a utiliza metodele non-invazive doar în aprecierea fibrozei hepatice, ci încearcă să le exploateze pe larg în zona de predicție ale complicațiilor bolilor hepatice (CrH, hipertensiunea portală); monitorizarea progresiei sau regresiei fibrozei hepatice, precum și în screening-ul fibrozei hepatice în populația generală. Sunt identificați niște factori, care influențează rezultatele cu privire la rigiditatea hepatică măsurată prin aceste metode. Astfel, pentru elastografia tranzitorie s-au identificat unii factori care pot contribui la rezultate fals-pozitive, așa ca: obezitatea, steatoza hepatică, insuficiența cardiacă, activitate necroinflamatorie înaltă, ascita, colestaza sau efectuarea examinării după luarea mesei sau efort fizic semnificativ. Valorile cutoff pentru pacienții cu VHC sunt 7,65 kPa pentru F1-F2; și 13,0 kPa pentru ciroza hepatică (Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener și colab, 2009); în VHB: 11,7 kPa – ciroza hepatică din ficatul gras nonalcoolic și 10,3 kPa – pentru ciroză hepatică virală, 22,7 kPa pentru ciroză hepatică din boala ficatului alcoolic, dacă subiectul administrează alcool și 12,5 – dacă se află în abinență. (Trapper, 2015). Măsurarea rigidității hepatice poate fi mai puțin exactă la pacienții cu hepatită cronică B decât la cei cu hepatită cronică C (Ganne-Carrié N, Ziolo M, de Ledinghen V. et al. 2006). O explicație posibilă a diferenței în precizia diagnosticului este că hepatita cronică B este asociată cu exacerbări acute, în care necroinflamația severă poate duce la supraevaluarea fibrozei, mai frecvent decât hepatita cronică C (Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, și colab., 2011).

Tabelul 2

#### Indicații la fibroscan

Indicații	Fibroscan
Hepatita cronică virală C	Stratifică pacienții în 3 categorii: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacienții fără fibroză</li> <li>• Pacienții cu fibroză</li> <li>• Pacienții cu fibroză avansată – ciroză</li> </ul> Reduce necesitatea biopsiei hepatice la pacienții cu VHC
	Sensibilitate redusă în HBV (fluctuații ALT) Recomandat pentru evaluarea fibrozei la purtătorii de HBsAg, stratificând în: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Purtătorii HBsAg inactivi, fără fibroză</li> <li>• Purtătorii HBsAg activi, cu fibroză</li> <li>• Pacienții cu fibroză severă – ciroză</li> </ul> Selectează pacienții cu HVB pentru biopsia hepatică Sensibilitate redusă în VHD

ARFI se pare că este mai precisă în a reda valoarea rigidității hepatice la pacienții cu hepatita cronică virală. Astfel, Sporea și coautorii au arătat că valorile medii ale rigidității hepatice obținute de ARFI au fost similare între pacienții cu hepatită cronică B și cei cu hepatită cronică C în același stadiu al fibrozei (Sporea I, Sirli R, Bota S, și coaut. 2012).

Metodele non-invazive pot fi folosite pentru a prezice complicațiile cirozei hepatice. Au fost constatate următoarele grupe de risc pentru dezvoltarea CrH:

- 3,07 pentru 8,1-13 kPa;
- 4,68 pentru 13,1-18 kPa;
- 5,55 pentru 18,1-23 kPa;
- 6,60 pentru > 23 kPa.

Un alt scor predictiv pentru CrH a fost propus de Wong GL, Chan HL, Wong CK, și coaut., 2014 care este bazat pe rigiditatea hepatică, măsurată prin elastografie tranzitorie (LSM-HCC), a fost evaluat pe 1555 de pacienți cu infecție cronică VHB. Scorul respectiv este constituit din rigiditatea ficatului (kPa), a vârstei (ani), al nivelului albuminei serice și al nivelului ADN VHB și variază de la 0 la 30. Valoare cutoff al scorului de 11, prezintă o valoare predictivă negativă ridicată (99,4% -100%) după 5 ani (Wong GL et al, 2014). Ye XP, Ran HT, Cheng J și col., 2012 au constatat corelații liniare semnificative între rigiditatea ficatului și splinei măsurate prin ARFI și stadiul fibrozei (acești parametri au fost evaluați la 138 de pacienți cu ciroză hepatită virală B). La fel, a mai fost

Tabelul 3

## Scorul BEA la pacienții cu hepatita cronică virală delta

Parametrii	Punctajul	Stadializarea
Vârsta de achiziție a VHD > 40 ani	+ 1 punct	Clasa A (0-1 puncte; risc scăzut)
Genul pacientului – bărbat		
Originea – zona Mediteraneană		Clasa B (2-4 puncte; risc moderat)
INR > 1.2		
Trombocitele < 100 x 10 <sup>3</sup> /ml		Clasa C (> 5 puncte < risc sever)
Trombocite < 50 x 10 <sup>3</sup> /ml		
Bilirubina > valoarea normală		

evidențiată și o corelație între rigiditatea splinei și gradul varicelor esofagiene, astfel autorii recomandă ARFI ca metodă neinvazivă pentru evaluarea prezenței și severității varicelor esofagiene.

Deci, parametrii non-invazivi de apreciere a fibrozei hepatice se infiltrează tot mai profund în sistemul de sănătate actual, servind ca un instrument de screening, supraveghere și predictibilitate, precum și monitorizare terapeutică. Cu regret, acești indici încă sunt lăsați în umbra, și sunt insuficient explorați în infecția cronică virală Delta. Astfel, în hepatopatia cronică virală Delta utilitatea marcherilor non-invazivi de estimare a fibrozei hepatice în mare parte nu au fost validați. Deși sunt câteva cercetări care atestă beneficiul acestor indici și la pacienții cu VHD, totuși necesitatea validării pe diferite grupe de pacienți încă persistă. C. Kalkan, F. Karakaya, O. Keskin și coaut. au prezentat în cadrul Congresului Internațional de Hepatologie (organizat de Asociația Europeană pentru studiul Ficatului) în anul 2017 rezultatele evaluării a nouă teste non-invazive de apreciere a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică delta și au remarcat, că Fibroscan este o metodă mai eficientă decât marcherii serologici în diferențierea gradului de fibroză F5-6 (după Ishak) de fibroza F0-4. Iar, dintre indicii serologici, indicele Hui s-a impus printr-o eficiență mai înaltă decât indicele AST/ALT. În studiul efectuat de Oana Săndulescu și colab., 2017 au fost evaluate fibroza hepatică și progresia bolii hepatice la pacienții cu hepatită cronică delta din România. Urmare acestui studiu, s-a identificat o distribuție bifazică a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită Delta, astfel primul vârf (sau fază) au constituit pacienții cu fibroză ușoară până la moderată, și al doilea vârf – de la fibroza hepatică moderată până la fibroză avansată. Proporția pacienților care au avut deja ciroză în momentul diagnosticului hepatitei delta a fost de 21,1%. Comparând evaluările non-invazive ale fibrozei hepatice la pacienții cercetați s-a constatat că scorul FIB-4 corelează moderat cu FibroTest și că atât FIB-4 cât și APRI corelează moderat cu valorile ActiTest (Oana Săndulescu et al., 2017).

În ultimii 3-4 ani pentru pacienții cu infecția cronică virală delta au fost elaborate și validate două scoruri clinice predictive, care și-au găsit aplicabilitate în țările europene. Serrano B. Cale, Großhennig A., Homs M și coautorii, 2014 propun scorul BEA (Baseline-Event-Anticipation) util pentru stratificarea pacienților cu VHD în funcție de severitatea bolii hepatice și prognosticul bolii. Scorul BEA conține 5 parametri, precum: vârsta, genul, originea (locul nașterii), valoarea bilirubinei, numărul de trombocite și INR. Conform acestor parametri, se identifică 3 clase de pacienți: A, B, C. Clasa C presupune un prognostic foarte rezervat (supraviețuire doar de câteva luni) pentru pacienții cu hepatopatie cronică virală delta, pe când clasa A definește pacienții cu supraviețuire bună pentru următorii 10 ani.

Scorul BEA s-a dovedit a fi util în distingerea pacienților cu risc scăzut, moderat și sever de progresie clinică a bolii hepatice cronice cu o precizie ridicată. Riscul pentru progresie în BEA-B și BEA-C, ce evidențiază pacienții care au dezvoltat o complicație a bolii hepatice a fost de 9,01 (BEA-B) și 25,27 (BEA-C) ori mai mari comparativ cu pacienții BEA-A din cohorta de studiu. Astfel, scorul BEA poate stratifica pacienții cu risc crescut de a suferi un eveniment de decompensare hepatică, pe termen scurt, care trebuie să primească un tratament cât mai curând posibil - de pacienții care au un risc mai scăzut de evenimente hepatice și nu trebuie să fie tratați imediat, deoarece pot aștepta până când sunt disponibile noi opțiuni terapeutice. Gunnar L. și coaut., 2016 propune un nou scor de apreciere non-invazivă a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatita cronică virală delta. Scorul DFS (Delta Fibrosis Score) conține următoarele variabile: nivelul colinesterazei, gGTP, albumina și vârsta. Conform acestui scor, nivelul redus al colinesterazei, valoarea scăzută a albuminei, sporirea gGTP și vârsta adultă sunt factori de risc pentru progresia fibrozei hepatice la pacienții cu infecție delta. În 2017, un alt studiu privind utilizarea biomarkerilor serici în hepatita cronică virală delta a fost publicat

de Abbas și coaut. (Abbas M, A et al. World J Hepatol 2017). Studiul a identificat colinesteraza ca un biomarker seric promițător pentru evaluarea fibrozei hepatice în hepatita cronică delta.

**Concluzii.** Standardul de aur pentru evaluarea fibrozei hepatice este/era biopsia hepatică, însă este o procedură invazivă, dureroasă și are un risc semnificativ, deși mic, de complicații care amenință viața. Hipotensiunea arterială este cea mai comună ca urmare a reacției vasovagale, în timp ce alte complicații, cum ar fi hemobilia și sângerări intraperitoneale mai mari, apar rareori. Mortalitatea acestei proceduri este de aproximativ 0,001%. Poate avea contraindicații și, desigur, nu este procedura ideală pentru evaluarea succesivă a evoluției bolii. Dar din cauza invazivității sale, a variabilității intra- și inter-observatori, a erorilor de eșantionare și a costurilor, biopsia hepatică a fost înlocuită de teste non-invazive în multe situații, inclusiv evaluarea fibrozei hepatice. Testele non-invazive sunt, de obicei, mult mai puțin costisitoare decât biopsia hepatică, mai bine tolerate și pot fi repetate fără niciun risc pentru pacient. Recomandările EASL, 2015-2018 privind tratamentul HCV, HBV, afirmă că „stadiul de fibroză poate fi evaluat inițial prin metode non-invazive, cu biopsie hepatică rezervată cazurilor în care există incertitudine sau potențiale etiologii suplimentare”, au fost incluse în protocoalele clinice naționale pentru tratamentul HCV, HBV, HDV din Republica Moldova. Recent, mai multe metode non-invazive au fost concepute pentru a măsura rigiditatea / fibroza hepatică. Două grupe ale acestor teste non-invazive sunt incluse în practica clinică din țara noastră: biomarkeri serici și elastografie.

#### Bibliografie:

1. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017, 67, p. 370-98.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J Hepatology. 2018, 69(2), p. 461–511.
3. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. Journal of Hepatology. 2015, 63, p. 237–264.
4. Dumbrava V.-T., Lupașcu Iu., Tofan-Scutaru L., Țurcanu A. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2016, 55 p.
5. Dumbrava V.-T., Lupașcu Iu., Țurcanu A. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult. Protocol clinic național. Chișinău, 2016, 50 p.
6. Kalkan C., Karakaya F., Keskin O., Kartal A., Karataylı E., Bozdayı M., İdilman R., Yurdcu E., Yurdaydin C. Value of non-invasive fibrosis markers in chronic hepatitis D. 2017, 66(1), p. 473.
7. Lutterkort G.L., Wranke A., Yurdaydin C., Budde E., Westphal M., Lichtinghagen R. et al. Non-Invasive Fibrosis Score for Hepatitis Delta. Liver Int. 2017, 37(2), p. 196–204.
8. Lupașcu Iu. Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul). Chișinău, 2014, 328 p. ISBN 978-9975-3018-2-4.
9. Norah A. Terrault, Anna S.F. Lok, Brian J. McMahon, Kyong-Mi Chang, Jessica P. Hwang, Maureen M. Jonas, Robert S. Brown Jr., Natalie H. Bzowej, John B. Wong Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Practice Guidance | Hepatology, 2018, 67(4), p. 1560-1590.
10. Teaciu E. Modificările hemodinamice în ciroza hepatică. Monografie, Chișinău, 2016, 264 p.
11. Turcanu A., Andries L., Dumbrava V.-T. et al. CD4/CD8, level of antiHDVAb and liver fibrosis in chronic hepatitis delta. Programme GastroUpdate EASL Conference, Cehia, 2016, eposter P0003.
12. Turcanu A., Andries L., Dumbrava V.-T. et al. The platelet count and CD4/CD8 to interact with liver fibrosis in chronic hepatitis delta? Programme of the 3rd Update Hepatology Course, Romania, 2016, p. 30.
13. Turcanu A., Dumbrava V.-T., Andries L. et al. Liver fibrosis in correlation with CD4/CD8 and platelet count in patient with chronic hepatitis delta. Programme EASL Monotematic Conference, Portugalia, 2016, p. 116.

## PEISAJUL HEPATITEI CRONICE VIRALE DELTA ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Adela ȚURCANU - dr. șt. med., conf. univ.

Disciplina de Gastroenterologie,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

[adela.turcanu@usmf.md](mailto:adela.turcanu@usmf.md), 079682161

**Rezumat.** Hepatita Delta este responsabilă pentru o povară importantă a bolilor în Republica Moldova. *Metode:* În acest studiu transversal am descris caracteristicile demografice, clinice și biologice ale celor 224 de pacienți infectați cu HDV. *Rezultate:* Vârsta medie a fost de  $49 \pm 9$  ani, 118 pacienți de sex feminin. 55,5% dintre pacienți au fost deja afectați de ciroză hepatică, dintre care 52% au prezentat semne de decompensare. Toți pacienții au fost anti-HBe negativi, dar ADN HBV a fost detectabil în 28,1% din cazuri. Sarcina medie a ARN-ului HDV a fost de  $5,6 \pm 1,7 \log_{10}$  UI/ml. Distanța de timp de la diagnosticul de ciroză a fost corelată cu durata infecției cu HDV (Pearson  $r = 0,470$ ,  $P < 0,0001$ ). În cazul transmiterii familiale, atât vârsta pacienților ( $46,0 \pm 9,1$  ani față de  $50,6 \pm 9,2$  ani) cât și vârsta la diagnosticarea cirozei hepatice ( $40,8 \pm 11,2$  vs  $46,9 \pm 9,7$ ,  $P = 0,005$ ) au apărut mai devreme în timpul vieții. *Concluzie:* Hepatita delta este o problemă semnificativă de sănătate în Moldova. Între timp, circa un milion de cetățeni moldoveni adulți trăiesc în prezent în Europa de Vest, cei mai mulți fiind conștienți de statutul lor în ceea ce privește hepatita. Considerăm că această situație va avea un impact semnificativ asupra incidenței deltei de hepatită în Uniunea Europeană.

**Cuvinte-cheie:** hepatita delta, transmitere intrafamilială, ciroză hepatică.

### Summary. The landscape of chronic viral Delta hepatitis in the Republic of Moldova

Hepatitis Delta is responsible for an important burden of diseases in the Republic of Moldova. *Methods:* In this cross-sectional study we described demographic, clinical and biological features of 224 HDV-infected patients. *Results:* The mean age was  $49 \pm 9$  years, 118 female. 55.5% of patients was already affected by liver cirrhosis and among these 52% were presenting signs of decompensation. All patients were anti-HBe negative, but HBV DNA was detectable in 28.1% of cases. The mean HDV RNA load was  $5.6 \pm 1.7 \log_{10}$  IU/mL. The time distance from the diagnosis of cirrhosis was correlated with the length of HDV infection (Pearson  $r=0.470$ ,  $P<0.0001$ ). In case of familial transmission, both the age of patients ( $46.0 \pm 9.1$  vs  $50.6 \pm 9.2$ ) and the age at diagnostic of liver cirrhosis ( $40.8 \pm 11.2$  vs  $46.9 \pm 9.7$ ,  $P=0.005$ ) occur earlier in lifespan. *Conclusion:* Hepatitis delta is a significant health problem in Moldova. Meanwhile, around one million of adult Moldovan citizens are currently living in Western Europe, most of them unaware of their status concerning hepatitis. We consider that this situation will impact significantly the incidence of hepatitis delta in the European Union.

**Key-words:** hepatitis delta, intrafamilial transmission, liver cirrhosis.

### Резюме. Ландшафт хронического вирусного дельта-гепатита в Республике Молдова

Хронический гепатит дельта, является ответственным за серьезное бремя болезней печени в Республике Молдова. Иммиграция наших соотечественников - это фактор способствующий распространению вируса гепатита В (HBV), С (HCV) и вируса гепатита Д (HDV) по всему миру. *Методы.* В настоящем исследовании мы описали демографические, клинические и биологические особенности 224 пациентов, инфицированных HDV. *Результаты:* Средний возраст  $49 \pm 9$  лет, женщины -118. 55.5% пациентов уже страдала от цирроза печени, и среди этих 52% - признаки декомпенсации. Все пациенты были анти-HBe-негативными, но ДНК HBV была обнаружена в 28,1% случаев. Средняя нагрузка РНК HDV составила  $5,6 \pm 1,7 \log_{10}$  ME / мл. Временное расстояние от диагноза цирротического заболевания коррелировало с продолжительностью инфекции HDV (Pearson  $r = 0,470$ ,  $P < 0,0001$ ), но не с HBV инфекции. В случае семейной передачи как возраст пациентов ( $46,0 \pm 9,1$  против  $50,6 \pm 9,2$ ), так и возраст при диагностике цирроза печени ( $40,8 \pm 11,2$  против  $46,9 \pm 9,7$ ,  $p=0,005$ ) наступило раньше. *Вывод:* HDV является серьезной проблемой здравоохранения в Молдове. Между тем в Западной Европе в настоящее время проживает около миллиона взрослых граждан Молдовы, большинство из которых не знают о своем статусе в отношении гепатита. Мы считаем, что эта ситуация значительно повлияет на заболеваемость гепатита HDV в Европейском Союзе.

**Ключевые слова:** вирус гепатита Д, внутрисемейная передача, цирроз печени.

### Actualitate.

Hepatita cronică delta este responsabilă de o povară importantă a bolilor hepatice în Republica Moldova. Imigrația și globalizarea sunt factorii care contribuie la o răspândire globală a virusului hepatitei B,

C și a infecției cu virusul hepatitei D. Țara a suferit în ultimul deceniu o emigrare pe scară largă a adulților (aproximativ un milion) spre țările Uniunii Europene.

*Scopul și obiectivele:* evaluarea aspectelor demografice (vârstă, sex, origine, factori de achiziție) ale

pacienților cu hepatopatie cronică virală delta, precum și stabilirea factorilor de risc în progresia evolutivă a acestei boli.

### Material și metode:

Studiul descriptiv, după volumul eșantionului integral pentru a descrie fenomenul analizat în Republica Moldova începând cu anii 1990 până în prezent. În cadrul acestui studiu a fost evaluată hepatopatia cronică virală delta începând cu anii 1992, când primar a fost înregistrat acest fenomen în Republica Moldova. Au fost analizați factorii cu impact în menținerea acestei patologii, precum și evoluția dinamică a acestei boli în coraport cu tendințele epidemiologice din alte țări.

Pentru confirmarea infecției cu VHB, și VHD se va utiliza tehnica ELISA (anticorpi HBsAg, HBeAg, anti-HBeAb și anti-HBc IgG și IgG anti-VHD).

Toți pacienții au fost testați pentru infecția cu VHC, prin determinarea anticorpilor antiVHC IgG/cu sau fără IgM prin metoda ELISA. Detectarea semi-cantitativă a ARN-ului VHD în ser se va efectua prin amplificarea PCR unice ale unei regiuni conservate a genomului VHD, utilizând primeri selectați din gen. 1 VHD. Determinarea cantitativă a ADN VHB efectuată cu Monitorul HBV 2.0 (Roche Molecular Diagnostics). Viremia VHD detectabilă este propusă ca o indicație a unei infecții VHD active, iar pentru ADN-ul VHB, nivelele mai mari de 2.000 UI / ml și 1.000 UI / ml au fost considerate asociate cu infecția HBV activă în hepatită cronică și respectiv ciroză hepatică.

**Rezultate:** Vârsta medie a pacienților a fost de 49 ± 9 ani, cu un ușor exces de femei (118 vs 106). Un subset mare de pacienți a fost deja afectat de ciroză hepatică (55,5%), dintre care 52% prezintă semne de decompensare. Toți pacienții au fost anti-HBe negativi, dar ADN-ul virusului hepatitei B a fost detectabil în 28,1% din cazuri. Încărcătura virală medie a ARN-ului VHD a fost de  $5,6 \pm 1,7 \log_{10}$  UI / ml. Principala factor de risc al hepatitei a fost transmiterea intrafamilială (39,8%). Distanța de timp de la diagnosticul cirozei hepatice a corelat cu stabilirea primară a VHD (Pearson  $r = 0,470$ ,  $P < 0,0001$ ), și nu cu cea a infecției VHB. În cazul transmiterii intrafamiliale, atât vârsta pacienților ( $46,0 \pm 9,1$  ani față de  $50,6 \pm 9,2$  ani), cât și vârsta de diagnosticare a cirozei hepatice ( $40,8 \pm 11,2$  vs  $46,9 \pm 9,7$ ,  $P = 0,005$ ) au apărut mai devreme în timpul vieții. Transmiterea intra-familială a fost un fenomen mai prevalent la pacienții din sudul Moldovei decât la subiecții din alte părți ale țării (58,8% față de 36,1%,  $P = 0,002$ ).

Astfel, ne dăm seama că acești pacienți au fost

pierduți din urmărire cel puțin 20 ani, ceea ce a influențat evoluția acestei boli, totodată prezentând riscul de achiziționare a infecției delta. Așa că, vârsta medie a pacienților când primar a fost diagnosticată infecția cronică VHD a fost de  $38,6 \pm 12,6$  ani. Pacienții au fost diagnosticați cu infecția cronică virală delta cu 10 ani mai târziu de la diagnosticarea hepatitei virale B ( $38,6 \pm 12,6$  ani față de  $28,8 \pm 13,8$  ani). Pe când ambele infecții B și Delta au fost descoperite simultan în 31,7% de cazuri. Acest fapt, nuanțează despre omiterea acestor pacienți din urmărire, iarși pe un termen îndelungat, mai mult de 10 ani și despre acest fenomen ne indică și faptul că diagnosticul primar al pacienților cu infecție cronică virală B/D a fost stabilit în stadiul de ciroză hepatică la circa 51,1 %.

Tabelul 1

### Parametrii demografici ale pacienților cu infecție cronică virală Delta

Parametrii demografici	Anti-Delta(+)/ HBsAg(+)
	<b>n=224</b>
Vârsta (ani, mean±SD)	49.9±9.0
Raport barbati:femei	0.89 (106:118)
Vârsta ds HBV (ani, mean±SD)	28.8±13.8
Vârsta ds HDV (ani, mean±SD)	38.6±12.6

Implementarea măsurilor de prevenire este esențială pentru combaterea circulației endemice a virusurilor hepatice în Republica Moldova. Prin urmare, am încercat să înțelegem particularitățile acestor boli din țară în funcție de modelele de transmitere. Așa că dacă să analizăm factorii de risc pentru achiziția infecției virale Delta, vom observa că predomină calea de transmisie intrafamilială. Așadar în HDV se observă o mediana mai mică pentru vârstă (<48 ani), și o suspiciune de transmitere intrafamilială datorată prezenței unui membru al familiei contaminat a fost mult mai importantă decât mediana mai mare de vârstă (59,3% vs. 26,7%, OR = 3,1, CI 95% = 1,6-5,9, P = 1,5). Foarte interesant, că transmisia familială a fost un semn distinct al pacienților născuți în sudul Moldovei (58,8% vs 36,1%, OR = 2,8, 95% IC = 1,4-5,7, P = 0,002). De asemenea, pacienții din această regiune au fost mai susceptibili de a fi pozitivi pentru ADN-ul VHB în sânge ( $42,1\%$  față de  $22,2\%$ , OR = 2,5, 95% CI: 1,3-5,0, P = 0,004). Când se stratifică subgrupul de pacienți contaminați intrafamilial pentru membrul identificat al familiei presupus a fi la originea contaminării (părinți sau frați), au fost evidente diferite caracteristici care definesc modelul de transmitere. Atunci când un frate era emițătorul viru-

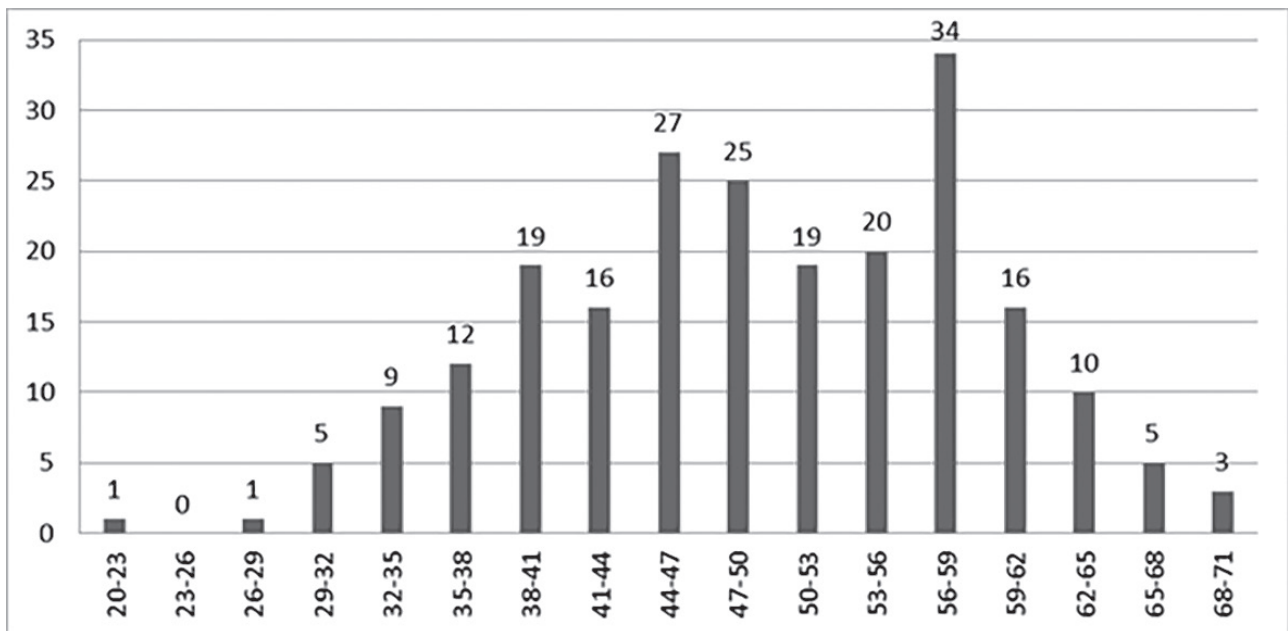
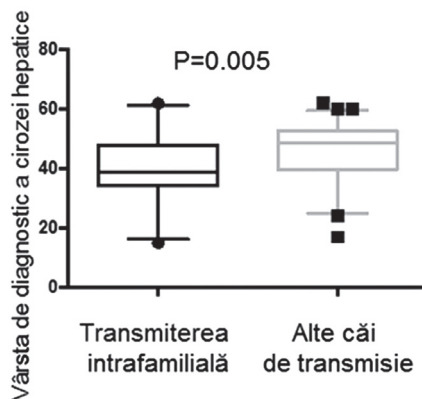


Fig. 1. Vârsta depistării hepatopatiei cronice virale Delta

sului presupus, pacienții erau mai des bărbați (64,0 vs 44,1, OR = 2,3, 95% CI = 1,05-5,3, P = 0,028). Acest tipar de transmitere virală între frați a fost mai răspândit în sudul Moldovei (64,2% vs 20,0%, OR = 4,6, CI 95%: 2,0-10,7, P = 6,2E-05). În cele din urmă, în cazul transmiterii HDV între frați, se identifică o distanță de timp mai îndelungată până la diagnosticul hepatitei delta ( $12,8 \pm 8,4y$  vs  $9,9 \pm 6,8y$ , P = 0,027), în timp ce încărcătura virală ARN VHD a fost mai scăzută ( $4,9 \pm 1,5 \log_{10}IU / ml$  față de  $5,7 \pm 1,6 \log_{10}IU / ml$ , P = 0,026).



Vârsta medie a pacienților suspecți pentru a fi contaminați în cadrul familiei a fost semnificativ mai mică decât vârsta altor pacienți ( $46,0 \pm 9,1 y$  vs  $50,6 \pm 9,2 y$ , 2,1 E-04). Același lucru a fost valabil și pentru vârsta când s-a diagnosticat ciroza hepatică, care a fost mult mai mică la pacienții cu factor de risc intrafamiliar ( $40,8 \pm 11,2$  vs  $46,9 \pm 9,7$ , P = 0,005). Aceste observații implică faptul că pacienții expuși la transmitere intrafamiliară sunt mai expuși riscului de a dezvolta complicații evolutive ale hepatopatiei del-

ta datorită posibil, unei expuneri intrinseci mai lungi către această infecție. Toți pacienții au fost pozitivi pentru HbsAg și negativi pentru HBeAg (anti-Hbe pozitiv). ADN VHB a fost detectabil în 28,1% din cazuri (încărcătura medie a fost de ADN VHB =  $3,2 \pm 1,4 \log_{10} UI / ml$ ), în timp ce ARN-ul VHD pozitiv a fost detectat la 92,8% dintre pacienți. Încărcătura virală medie a ARN-ului VHD a fost de  $5,6 \pm 1,7 \log_{10} UI / ml$  (n = 187). Pacienții cu ciroză hepatică au prezentat, în mod semnificativ mai puțini cazuri de ARN VHD pozitiv decât cei non-cirofici (88,6 vs 99,0%, OR = 12,3, CI = 1,5-95,6, P = 0,002) totodată la pacienții cirofici cu ARN VHD pozitiv au avut o încărcătură virală mai redusă decât la cei non-cirofici ( $5,2 \pm 0,18$  vs  $5,9 \pm 0,18 \log_{10} UI / ml$ , P = 0,004).

**Discuții.** La sfârșitul anilor '80, s-a estimat că aproximativ 5% din purtătorii HBsAg au fost infectați cu VHD la nivel mondial, adică la aproximativ 15 - 20 milioane de persoane, dintre care majoritatea au suferit de o boală hepatică severă și progresivă. De atunci, scenariul epidemiologic al VHD s-a schimbat în țările industrializate. În ultimii 20 de ani, vaccinarea anti-VHB, îmbunătățirea condițiilor de salubritate și de viață și restricțiile sexuale determinate de riscul de SIDA au condus la izolarea VHB cu o reducere semnificativă a numărului de subiecți HBsAg-pozitivi. Astfel, reducerea HBsAg-ului a scăzut precum și circulația VHD în lumea occidentală. Acest declin a fost dependent de vârstă, iar ratele de infecție diminuează la populația mai tânără HBsAg-pozitivă și nu la persoanele născute până în anii 1980 (Wedemeyer și Manns 2010; Rizzetto și Ciancio 2012).

Publicațiile de specialitate relatează astăzi despre o prevalență a infecției cu VHD variabilă, dependentă de perioadă, timp, regiune și vârsta pacientului. Se remarcă o scădere semnificativă a infecției cu VHD în anii 1980-1990 în unele regiuni ale lumii, cum ar fi Italia, Spania, Taiwan și Turcia ca urmare a vaccinării împotriva VHB, screening-ului sistematic și aplicabilitatea protocoalelor naționale împotriva infecțiilor parenterale. Astfel, în cercetările efectuate pe populația italiană s-a observat o descreștere a ratei anti-VHD de la 14% în 1992 la 8,3% în 1997 (*Rizzetto și Ciancio 2012*). În Spania, ratele anti-VHD au scăzut de la 15% în 1975-1985 la 7,9% în 1986-1992; în Taiwan, rata suprainfectărilor VHD a scăzut de la 23,7% în 1983 la 4,2% în 1996. În Turcia, prevalența anti-VHD la pacienții cu hepatopatie cronică HBsAg-pozitivă a scăzut de la 31% la 11% în 1980-2005. Percepția că HDV nu mai este o problemă, a diminuat gradul de conștientizare despre posibila amenințare din partea infecției cu VHD, astfel încât testarea virusului a fost adesea neglijată în ultimii ani (*Cross et al., 2008, Holmberg și Ward 2010*). Infecția cu VHD fiind uitată conștient sau inconștient, nu se lasă dispărută, ba chiar se amplifică, în special în Europa, acaparând deja populația tânără, în special datorită migrației masive din zonele hiperendemice. Stroffolini T, prezintă în 2009 rezultatele unui studiu multicentric (Stroffolini T et al., 2009), care au la bază analiza probelor de sânge colectate de la pacienții HBsAg-pozitivi din 1999 - 2006 în spitalele din Italia, relatând o prevalență a anti-VHD de la 8,1% până 14,3%, sugerând revenirea unui nou val de persoane infectate cu VHD. În ultimul deceniu, ratele anti-HD au rămas, de asemenea, stabile chiar înregistrând și creșteri în Germania, Anglia și Franța. Conform rezultatelor oferite de Wedemeyer H. și colab. (2010) se observă că în Germania, 8% -10% dintre pacienții purtători de HBsAg sunt testați pozitiv și pentru VHD; iar mai mult de 75% dintre aceste persoane provin din Turcia, Europa de Est și din țările fostei Uniuni Sovietice (inclusiv și din țara noastră). Iar, Cross TJ publică în 2008 un studiu efectuat între anii 2000-2006 în sudul Londrei unde găsesc o prevalență de anti-VHD de circa 8,5% dintre circa 1000 de pacienți cu patologie cronică hepatică HBsAg-pozitivi, majoritatea dintre ei au fost din Africa și Europa de Est. Prevalența VHD a crescut în ultimii 15 ani la donatorii de sânge din Franța (Servant-Delmas și colab., 2014), din Grecia (*Rizzetto și Ciancio 2012*). Rata HDV rămâne constantă și chiar în creștere în țările din Europa de Est și Turcia. Recrudescența infecției cu VHD în țările dezvoltate din Europa, cum ar fi Italia, Marea Britanie, Germania sau Franța, este legată în principal de migrația crescândă a indivizilor din zone endemice

din Europa de Est, Africa, Turcia și Orientul Mijlociu. M. Rizzetto în 2012 relatează despre rata de prevalență a anti-VHD de la 7% la 10,29% la pacienții albanezi (Serbia) cu afecțiuni hepatice cronice, totodată remarcând și o rată redusă de anticorpi anti-VHD în Croația și Bulgaria. Bahcecioglu I.H. și coautorii în 2011 relatează despre sporirea prevalenței infecției cronice cu VHD în estul Turciei, fiind înregistrată la 45,5% dintre cei 282 de pacienți HBsAg-pozitivi colectați între 2006 și 2009, dintre care 23% prezentau ARN-ul VHD pozitiv.

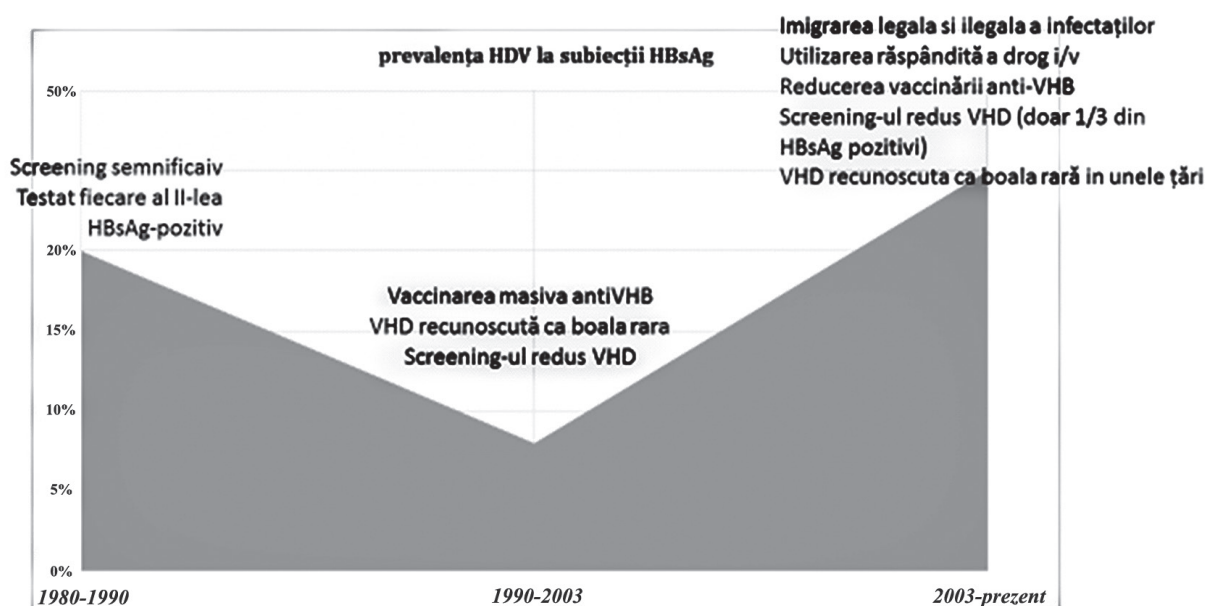
Și mai mult de 11,8% dintre cei infectați cu VHB cronic au, de asemenea VHD în SUA. De notat, cercetătorii au descoperit ca doar un mic procent din cei cu infecție cronică cu VHB (4,7%) au fost testați pentru coinfectie VHD.

L. Gheorghe și coaut. publică în 2015 rezultatele unui studiu multicentric ce constată pozitivitatea pentru anti-VHD la 23,1% pacienți, în timp ce ARN VHD a fost pozitiv la 16,4% pacienți, iar aproape 18% dintre pacienții cu VHD sufereau de ciroza hepatică. Popescu G.A. și coaut. (2013) relatează despre prezența anti-VHD la 20,4% dintre 1094 pacienți cu HBV recrutați în 2006 într-un spital din București. Oficial hepatita virală delta în Republica Moldova se înregistrează din anii 1990-1991 (Lupașco Iu., 2017). C. Andriuță remarcă în 1988 (studiu publicat în revista medicală *Zdravohranenie*) despre prevalența înaltă a HDV în țara noastră. În 1989 Viazov S. și coautorii publică în Jurnalul de Microbiologie, Epidemiologie și Imunobiologie (Nr.10) date despre răspândirea infecției delta în țările din Uniunea Sovietică. Estimarea răspândirii VHD a fost analizată la trei grupe populaționale: purtătorii HBsAg (1124 persoane, proveniți din 10 țări europene; persoanele cu hepatita cronică B - HBsAg pozitivă; persoanele cu hepatita B acută - HBsAg pozitivă. Deci, în grupul purtătorilor sănătoși de HBsAg, s-au evidențiat câteva particularități zonale, care au fost repartizate în: 1. zona cu răspândire scăzută a infecției delta 1,3%-5,5%, la care se refereau practic toate țările europene investigate (cu excepția Moldovei), și anume țările Balcanice, Ucraina, Bielorusia, orașul Moscova ș.a; 2. Moldova, unde a fost înregistrată cea mai înaltă frecvență VHD dintre țările europene analizate 17,6%, 3. Asia Mijlocie și Kazahstan, răspândirea infecției virale Delta a fost apreciată foarte înaltă 10%-22%. Iar printre copiii cu hepatita cronică virală B infecția virală Delta s-a identificat la 9,7% în regiunea europeană a fostei Uniuni Sovietice, la 38,5% în Asia Mijlocie și 64,3% Kazahstan. Estimarea frecvenței infecției virale Delta printre adulții cu hepatita cronică HBsAg pozitivă a evidențiat Chișinăul cu o rată de 48%, vs 34% - Moscova și 60% - Asia Mijlocie. Și ultimul

grup analizat a fost grupul de persoane cu hepatita acută HBsAg pozitivă (1348 bolnavi). 7,4% dintre bolnavii cu hepatită acută B au prezentat markeri pozitivi pentru infecție delta (coinfecția 4,1%, superinfecția 3,3%). În formele severe de hepatită acută B, anti-VHD au fost detectați la 43,4%, iar în formele fulminante la 75% dintre suferinzi. Din punctul meu de vedere cercetarea lui Viazov S. și coautorii este foarte informativă și rămâne actuală și până astăzi. Tabloul răspândirii infecției delta din anii 1989-1990, rămâne practic același în țara noastră. Realitatea și percepția problemei infecției cronice hepatice virale delta în țara noastră este diferită. Influența diversilor factori de nivel individual, de comunitate, de sistemul de sănătate au contribuit la menținerea răspândirii largi a infecției cronice VHD în țara noastră, necătând la realitățile benigne care relevă scăderea semnificativă a hepatitei acute VHD. Formele cronice și avansate ale infecției cronice virale delta nu sunt depistate și monitorizate adecvat.

După anii 2000 problema hepatitelor cronice virale rămâne în atenția cercetătorilor din țara noastră. Iar datele statistice oficiale relatează despre o continuă descreștere a hepatitei acute virale B, C și D. Necătând la acest fenomen îmbucurător, totuși este amenințător faptul că morbiditatea prin formele grave de hepatopatie cronică virală sporește, altfel spus, se detectează indici înalți de ciroză hepatică virală B și D, precum și carcinomul hepatocelular indus de acești viruși. Atenționare despre pericolul infecției virale B și Delta în țara noastră înaintează și prof. Vlada-Tatia-

na Dumbrava, care a relatat argumentat despre infecția ocultă a hepatitei virale B în țara noastră, despre formele mutante ale VHB, precum și despre declinul „fals” al prevalenței infecției cu VHD. Despre acest fenomen descrie amănunțit operând cu parametri statistici profesorii universitari Prisacari V., Spănu C., Holban T., Lupașcu Iu., Paraschiv L. În ghidul Hepatite virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul, (2013) reflectând despre prevalența hepatitei cronice virale D pe durata anilor 2000-2011, care pare să fie de circa 4,47% pe un fondal de 58,19% de hepatită cronică virală B. Totodată dinamica morbidității multianuale prin hepatita cronică virală Delta a înregistrat o sporire în perioada anilor 2000-2011 de la 12,6 la 38,57‰. Aceeași sursă oferă și date despre prevalența prin ciroză hepatică delta, a cărei prevalență a sporit dublu, astfel în 2000 fiind înregistrate 4,86 cazuri, iar în anul 2011 a ajuns la 10,22 cazuri la 100 mii de locuitori. Ciroza hepatică virală provocată de virusul hepatitis B la fel înregistrează o prevalență sporită de la 16,41 în 2000 la 57,88 la 100 mii populație în 2011. În structura de vârstă a hepatitei cronice virale și cirozei hepatice B cu sau fără antigen Delta majoritatea afecțiilor sunt adulții, ceea ce ar putea fi determinat de vaccinarea anti-VHB a copiilor ce a început a fi efectuată din anii 1989, iar vaccinarea conform calendarului de imunizare s-a realizat în toamna anului 1994. Totodată a fost realizată și vaccinarea copiilor născuți în 1988 – 1993 nevaccinați anterior. Și chiar, necătând la aceste măsuri profilactice, cum



#### Infecția virală delta - epidemie silențioasă?

Practic 70-80% dintre infectați – nu sunt conștienți de statutul lor HBV/HDV pozitiv (ramin nedagnosticati) in stadiile precoce, si doar 1/3 dintre ei sunt depistati in stadiile tardive: F3, F4, CH decompensata, CrH.



s-ar explica oare sporirea morbidității prin hepatita cronică virală și ciroză hepatică cu VHB și VHD printre adulți? Pentru progresia hepatitei cronice virale B este nevoie de zeci de ani, pe de altă parte adultul care este expus infecției cu VHB, practic nu cronicizează, și astfel progresia bolii nu se înregistrează. Tabloul care se creează în țara noastră clar ne trasează ideea că achiziționarea VHB prevalent se petrece în copilărie, iar măsurile de profilaxie nu sunt sută la sută aplicate sau eficiente. Aceste statistici ne oferă doar parțial peisajul hepatitei cronice virale delta în Republica Moldova, fiind bazate doar pe datele prezentate de instituțiile medicale, unde se înregistrează doar pacienții simptomatici, iar screening-ul VHD la purtătorii HBsAg este foarte redus. Majoritatea studiilor publicate sunt doar câteva cazuri, cu caracteristici medicale diferite. De aceea, informațiile sunt împrăștiate, cunoscând că adesea ratele de prevalență sunt inegale la nivel regional, unele zone fiind hiperendemice în infecția cu virusul delta (în zona sudică a țării), iar în altele se înregistrează o rată mai redusă, spre exemplu zona de nord a țării. Datele despre prevalență ar fi mai consecvente, atunci când analizele vor fi efectuate pe categorii medicale specifice; sau se vor petrece studii clinice pe infecția hepatică virală Delta la pacienții cu hepatita cronică HBsAg-pozitivă sau ciroza hepatică HBsAg - pozitivă.

**Concluzie.** Hepatita cronică delta este o problemă semnificativă de sănătate în Moldova. Între timp, circa un milion de cetățeni moldoveni adulți trăiesc în prezent în Europa de Vest, cei mai mulți fiind conștienți de statutul lor în ceea ce privește hepatita. Considerăm că această situație va avea un impact semnificativ asupra incidenței HDV în Uniunea Europeană. Numai printr-un efort concertat al guvernelor, al agențiilor de sănătate, al profesioniștilor din domeniul sănătății la toate nivelurile și al industriei farmaceutice se poate inversa această perspectivă sumbră asupra bolilor hepatice la nivel mondial.

## Bibliografie

1. Gheorghe L., Csiki I.E., Iacob S., Gheorghe C., Trifan A., Grigorescu M., Motoc A., Suceveanu A., Curescu M., Caruntu F., Sporea S., Brisc C., Rogoveanu I., Cerban R., Tugui L., Alexandrescu A. *Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors*. J GastrointestLiver Dis, 2015, 24(4), p. 413-421.
2. Gish R.G., Yi D.H., Kane S., Clark M., Mangahas M., Baqai S., Winters M.A., Proudfoot J., Glenn J.S. *Coinfection with hepatitis B and D: Epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California*. J GastroenterolHepatol. 2013, 28.
3. Turcanu A. *Hepatopatia cronică virală delta : de la hepatita cronică la carcinom hepatocelular*. Monografie. Tipografia Centrală, Chișinău, 2018, p. 232. ISBN 978-9975-144-72-8.
4. Turcanu A., Andries L., Gherman I. et al. *Clinical and immunological aspects of patients with chronic hepatitis delta*. International Journal of Immunorehabilitation. 2015, 17(2), p.74-78. ISSN 1562-3629.
5. Turcanu A., Andries L., Dumbrava V.-T. et al. *The immunological determinants of liver disease induced by chronic delta infection*. International J of Immunorehabilitation, Official Journal of the World Immunopathology Organization. 2016, 18(2), p. 100-104. ISSN 1562 – 3629.
6. Turcanu A., Andrieș L., Barba D. *Impact of IL 10, Ifn Gamma and Tnf Alfa in Evolution of Patients Affected by Chronic Delta Viral Infection*. Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology, Norehabilitology. Innovative Technology. International Proceedings, 2017, p. 211-219. ISBN 978-88-95922-83-6.
7. Turcanu A., Pineau P., Teaciu E., Dumbrava V.-T. *In Moldova social situation is a primary modulator of survival in a hepatocellular carcinoma*. J of Hepatology, Abstract book, 2018, FRI-180, p. 442.
8. Turcanu A., Dumbrava V.-T. *The profile of patients with chronic hepatitis delta in Republic of Moldova*. Journal of Gastrointestinal and liver disease, România, 2016, abstract book, 25(2), p. 191. ISSN 2457-3876.
9. Turcanu G., Domete S., Buga M., Richardson E. *Republic of Moldova health system review*, 2012.

## ROLUL SISTEMULUI IMUN ŞI A IMUNOTERAPIEI ÎN LIMFOAMELE NON – HODGKIN

Aliona NICORICI - doctorandă

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Email: [alionanicorici@yooho.com](mailto:alionanicorici@yooho.com); tel. mob.: 068599004

**Rezumat.** Anticorprii monoclonali stimulează sistemul natural de apărare a organismului pentru a ataca în mod specific celulele afectate de limfom non-Hodgkin. Anticorprii monoclonali sunt o prezență obișnuită în organism al dumneavoastră, drept parte componentă a sistemului natural de apărare care poartă denumirea de sistem imunitar.

Sistemul imun - component major al micromediului tumoral cu care tumora prezintă un schimb permanent de semnale biologice. Răspunsul imun, particular mediat de celulele T-killer, cât și de celulele sistemului imun înăscut, poate fi un mecanism eficace în apărarea anti - tumorală. Mecanismele sistemului imun ar trebui să ofere protecția organismului față de “non-self” sau selful altora. Evident, că la pacienții cu tumori maligne se constată insuficiența mecanismelor de apărare, atât locale, cât și generale. În mod normal în aceste cazuri este indicată terapia de stimulare a statusului imun, așa numita imunoterapie.

Ce este imunoterapia?

Imunoterapia anticanceroasă reprezintă un studiu de aproape un secol ce rămâne și azi în faza experimentală. Totuși, ea face obiectul a numeroase încercări terapeutice în întreaga lume și e de mari perspective în tratarea și vindecarea cancerului.

Imunologia reprezentând, o nouă armă puternică în arsenalul tratamentelor anticanceroase.

**Cuvinte-cheie:** Imunoterapie, anticorpi monoclonali, imunoglobuline, sistem imun, imunologie.

**Abrevieri:** Anticorprii monoclonali(AcMo), limfom non-Hodgkin(LNH), imunoglobuline(Ig), polichimioterapie(PCHT).

### **Summary. Rol of immune system and of immunotherapy in Non-Hodgkin lymphoma.**

Monoclonal antibodies stimulate the body's natural defense system to specifically attack cells affected by non-Hodgkin's lymphoma. Monoclonal antibodies are a common feature in your body as part of the natural defense system called the immune system.

The immune system - a major component of the tumor micromedium with which the tumor presents a permanent exchange of biological signals. The immune response, particularly mediated by T-killer cells, and the innate immune system cells, can be an effective anti-tumor defense mechanism. Immune system mechanisms should provide protection for the body against “non-self” or self to others. Obviously, patients with malignant tumors find insufficient defense mechanisms, both local and general. Normally, in these cases, immune therapy stimulation therapy, called immunotherapy, is indicated.

What is immunotherapy?

Anticancer immunotherapy is a study of nearly a century that still remains in the experimental phase. However, it is the subject of many therapeutic trials around the world and it has great prospects for treating and curing cancer.

Immunology, a powerful new weapon in the arsenal of anti-cancer treatments.

**Key words:** Immunotherapy, monoclonal antibodies, immunoglobulins, immune system, immunology.

**Abbreviations:** Monoclonal Antibodies (mAb), Non-Hodgkin's Lymphoma (LNH), Immunoglobulins (Ig), Polymer Therapy (PCHT).

### **Резюме. Роль иммунной системы и иммунотерапии при лимфомах Нон-Ходжкин**

Моноклональные антитела стимулируют естественную защитную систему организма для специфической атаки на клетки, пораженные лимфомой Нон-Ходжкин. Моноклональные антитела являющаяся частью естественной защитной системы, называемой иммунной системой. Иммунная система - важнейший компонент опухолевой микромедиумы, с помощью которого опухоль представляет постоянный обмен биологическими сигналами. Иммунный ответ, специфически опосредованный клетками Т-киллера и клетками врожденной иммунной системы, может быть эффективным механизмом противоопухолевой защиты. Механизмы иммунной системы должны обеспечивать защиту организма от «не-я» или вредных для других. Очевидно, что пациенты со злокачественными опухолями обнаруживают недостаточные защитные механизмы, как локальные, так и общие. Обычно в этих случаях показана иммунотерапия, называемая иммунотерапией.

Что такое иммунотерапия? Противоопухолевая иммунотерапия - это исследование почти века, которое все еще остается в экспериментальной фазе. Тем не менее, он является предметом многих терапевтических испы-

таний по всему миру, и у него большие перспективы для лечения и лечения рака. Иммунология, новое мощное оружие в арсенале противораковых методов лечения.

**Ключевые слова:** имунотерапия, моноклональные антитела, иммуноглобулины, имунная система, имуннология.

**Сокращения:** моноклональные антитела (AcMo), лимфома Нон-Ходжкин (LNH), иммуноглобулины (Ig), полимерная терапия (PCHT).

**Actualități.** Limfomul non-Hodgkin prezintă proliferarea clonală și necontrolată a precursorilor limfoizi imaturi, care își pierd capacitatea de diferențiere și vor determina hipertrofia organului limfoid, care le găzduiește.<sup>1, 2, 3, 15</sup>

Imunologia este unul din domeniile cele mai dinamice ale științelor biologice. Funcția imunitară este esențială pentru organismul uman și de aceea, disfuncțiile imunitare severe sunt incompatibile cu supraviețuirea. Pe de altă parte, activarea neadecvată a funcției imunitare are drept consecință inițierea sau progresia stărilor patologice de hipersensibilitate, ceea ce a amplificat interesul pentru studiul imunologiei. În concepția clasică, s-a dovedit că activarea funcției imunitare are un efect exclusiv benefic, protector pentru organism. În concepția modernă, funcția imunitară se definește ca o proprietate biologică esențială a organismului uman și animal, care constă în capacitatea de a diferenția rapid și specific, substanțele proprii de cele străine.<sup>4, 5, 8, 13</sup>

Interacțiunea dintre tumoră și organismul-gazdă implică sistemul imun la niveluri variate și poate determina consecințe diferite. Acestea includ protecția gazdei prin rolul de supraveghere a sistemului imun, perturbarea funcțiilor sistemului imun și favorizarea dezvoltării tumorii datorită inflamației cronice.<sup>11, 18.</sup>

Imunoterapia - un tip de tratament pentru LNH, care acționează asupra sistemului imun natural de apărare pentru a lupta împotriva bolii. Medicamentele folosite în imunoterapie pentru LNH se numesc anticorpi monoclonali. Anticorpii monoclonali sunt o clasă de medicamente relative nouă, iar dezvoltarea acestora reprezintă unul dintre cele mai mari progrese în tratamentul LNH din ultimii ani.<sup>4, 6, 7</sup>

În cazul LNH, imunoterapia poate oferi o perioadă fără simptome de boală – cunoscută ca perioada de remisie. Aceasta este posibil prin reducerea numărului de celule maligne.<sup>9, 10, 18</sup>

După finalizarea imunoterapiei, măduva produce mai multe celule sănătoase pentru a le înlocui pe cele distruse.

Imunoterapia are avantaje, printre care:

1. Specificitate înaltă anti-tumorală;
2. Eliminarea celulelor metastatice;
3. Asigură memoria imunologică;
4. Îmbunătățește și prelungeste gradul de supraviețuire.

Imunoterapia reprezintă o nouă armă puternică în arsenalul tratamentelor anticanceroase.<sup>4, 5</sup>

Imunoterapia constă fie în stimularea răspunsului imun atunci când el este insuficient (imunostimulare), fie în al jugula, atunci când produce efecte excesive sau nedorite (imunosupresie). Conceptul de imunoterapie se bazează pe sistemul de apărare al organismului care ne protejează împotriva unei varietăți enorme de boli.<sup>4, 11</sup>

AcMo - eficienți în tratamentul unora dintre cele mai frecvente tipuri de LNH și sunt administrați, de obicei în combinație cu chimioterapia, deși, în unele circumstanțe, pot fi administrați în monoterapie.<sup>6, 7, 19</sup>

AcMo acționează prin recunoașterea și legarea de o moleculă specifică care se numește CD20. Alți AcMo utilizați în tratamentul LNH au atașați de ei molecule radioactive. AcMo radioactivi utilizați în tratamentul LNH agresiv acționează tot prin legarea de moleculele CD20 de pe suprafața celulelor. Totuși, ei sunt atașați unei molecule radioactive, radiațiile se îndreaptă direct către celulele de care se leagă. Acești anticorpi sunt utilizați, de obicei, la pacienții cu LNH care nu au răspuns la tratamentul inițial sau care au suferit o recădere.<sup>3, 6, 21</sup>

În 1970, prin consens între specialiști, OMS a stabilit că substanțele cu proprietăți de anticorp, să fie grupate în categoria imunoglobulinelor, pornind de la faptul că toate substanțele din acest grup au funcție imunitară și sunt cuprinse în fracția globulinică a serului.<sup>6, 12, 23</sup>

Anticorpii sunt imunoglobuline care se sintetizează în organism după pătrunderea unui antigen și au proprietatea de a se cupla specific cu antigenul inductor și de a-i anihila acțiunea nocivă. Anticorpii sau Ig sunt produsul final al reacției imune (RIU). Fiecare anticorp recunoaște specific un anumit determinant antigenic sau epitop, de care se leagă cu o porțiune care are structura complementară cu a epitopului.<sup>4, 9, 11, 16</sup>

**Scopul lucrării.** Determinarea și analiza indicilor imunității celulare și umorale în etape: primar; după 63 zile de PCHT și după 126 zile de PCHT prin studierea apariției remisiilor imunologice și imunofenotipice;

**Material și metode.** Lotul de studiu a fost constituit din 122 de bolnavi cu diagnosticul morfologic

confirmat de LNH, internați în Clinica Hematologică a IMSP Institutul Oncologic cu cercetarea sângelui venos.

Indicii imunologici s-au determinat prin metoda imunoenzimatică (ELISA) a valorificării concentrației totale a claselor de IgA, M și G în perioade ciclice: primar, după 63 zile și după 126 zile de tratament PCHT.

Conform metodologiei de cercetare, bolnavii cu LNH incluși în studiu au fost repartizați în conformitate cu tipurile morfologice determinate în 3 grupe omogene, cărora li s-au administrat următoarele scheme de tratament PCHT protocoale naționale (tabelul 1).

Tabelul 2, 3, 4 ilustrează dinamica indicilor imunologici în procesul de tratament PCHT a bolnavilor cu LNH în perioade ciclice de tratament: primar, după 63 zile și după 126 zile de PCHT.

**Discuții.** Indicii concentrației totale a IgA, IgM, IgG a grupului de bolnavi care au primit tratament PCHT schema Nr. 1 au avut o tendință de descreștere. Dacă IgA primar indică o valoare de  $1,4 \pm 0,1$  mg/ml, atunci după 63 zile s-a atestat  $1,1 \pm 0,02$  mg/ml, după 126 zile –  $1,0 \pm 0,01$  mg/ml ( $p < 0,05$ ). IgM cu indicele

primar de  $1,6 \pm 0,05$  mg/ml, după 63 zile de PCHT –  $1,4 \pm 0,08$  mg/ml, iar după 126 zile de PCHT relevă o scădere până la  $1,2 \pm 0,06$  mg/ml ( $p < 0,05$ ). IgG cu indicele primar de  $17,5 \pm 0,2$  mg/ml, după 63 zile de tratament  $16,8 \pm 0,1$  mg/ml, iar după 126 zile de PCHT este de  $15,2 \pm 0,1$  mg/ml ( $p < 0,05$ ). Aceasta semnaleză o inhibiție semnificativă a răspunsului imun și diminuarea indicilor imunoglobulinici cu 16,5% în  $45,1 \pm 0,8$  mg/ml.

În grupul II de cercetare indicii IgA primar  $1,4 \pm 0,08$  mg/ml, ce sunt diminuați față de norma ( $N 2,15 \pm 0,85$  mg/ml) au continuat să scadă la  $1,2 \pm 0,04$  mg/ml după a 63-a zi de PCHT și la  $1,1 \pm 0,02$  mg/ml ( $p < 0,05$ ) după 126 zile de tratament PCHT. Indicii IgM la fel au revendicat o tendință spre descreștere, inițial  $1,6 \pm 0,1$  mg/ml ( $N 1,63 \pm 0,46$ ), după 63 zile cură la  $1,4 \pm 0,08$  mg/ml, iar după 126 zile de tratament PCHT până la  $1,2 \pm 0,01$  mg/ml ( $p < 0,05$ ). IgG inițial  $19,1 \pm 0,2$  mg/ml ( $N 12,3 \pm 2,97$ ), după 63 zile  $18,8 \pm 0,2$  mg/ml și după 126 zile cu  $15,6 \pm 0,03$  mg/ml ( $p < 0,05$ ).

Deci, și în acest grup de cercetare se denotă o pornire semnificativă de diminuare a răspunsului imun cu 5,9%.

Tabelul 1.

Repartizarea bolnavilor conform schemelor de tratament PCHT

Subtipul de LNH	Bolnavii cu LNH incluși în studiu	Scheme de tratament PCHT	Denumirea preparatelor administrate
LNH agresive (limfoblastice)	56	1. CHOP	Cyclofosfan Doxorubicină Oncocin(vincristin) Prednisolon
	12 (determinată linia celulară prin biopie cu imunohisto-chimie)	2. R – CHOP	Rituximab(anti CD20) Cyclofosfan Doxorubicină Oncocin (vincristin) Prednisolon
LNH non-agresive (indolente, prolimfocitare)	54	3. CVLP	Cyclofosfan Vinblastin Leukeran Prednisolon

Tabelul 2.

Indicii concentrației totale claselor de IgA, M, G: primar, după 63 zile, după 126 zile a grupului de cercetare cu schema de tratament PCHT Nr. 1

LNH agresive (limfoblastice)			
	Primar M(mg/ml)±	M(mg/ml)± d/ă 63 zile de PCHT	M(mg/ml)± d/ă 126 zile de PCHT
IgA	$1,4 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,01$
IgM	$1,6 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,08$	$1,2 \pm 0,06$
IgG	$17,5 \pm 0,2$	$16,8 \pm 0,1$	$15,2 \pm 0,1$
p	<0,05	<0,05	<0,01
t	2,84	0,98	1,82

Tabelul 3.

**Indicii imunoglobulinelor claselor A, M, G conform schemei de tratament PCHT Nr. 3 în perioade ciclice repetate pentru LNH non-agresive (indolente, prolimfocitare)**

LNH indolente (prolimfocitare)			
	Primar M(mg/ml)±	M(mg/ml)± d/ă 63 zile PCHT	M(mg/ml)± d/ă 126 zile de PCHT
IgA	1,4±0,08	1,2±0,04	1,1±0,02
IgM	1,6±0,05	1,4±0,08	1,2±0,01
IgG	19,1±0,2	18,8±0,2	15,6±0,03
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
t	2,34	1,22	1,96

Tabelul 4.

**Rezultatele indicilor imunoglobulinelor (A, M, G) conform schemei de tratament PCHT Nr. 2 în perioade ciclice repetate**

LNH B - celular			
	Primar M(mg/ml)±	M(mg/ml)± d/ă 63 zile PCHT	M(mg/ml)± d/ă 126 zile de PCHT
IgA	2,5±0,02	1,7±0,02	1,9±0,01
IgM	1,6±0,01	1,4±0,04	1,4±0,03
IgG	12,3±0,03	18,8±0,2	16,7±1,3
p	<0,05	<0,01	<0,05
t	2,36	1,08	1,98

Studiul indicilor concentrațiilor totale a claselor de imunoglobuline A, M și G pentru acest grup de cercetare III a stabilit o prăbușire mică, atât după 63 zile de tratament PCHT, cât și după 126 zile de tratament, comparative cu valorile minime la inițierea tratamentului PCHT specific acestui grup de bolnavi. Deci IgA primar 2,5±0,02 mg/ml, după 63 zile 1,7±0,02 mg/ml și după 126 zile avem 1,9±0,01 mg/ml, IgM primar 1,6±0,01 mg/ml, după 63 zile 1,4±0,04 mg/ml, după 126 zile 1,4±0,03 mg/ml. IgG primar 12,3±0,03 mg/ml, după 63 zile 18,8±0,2 mg/ml și după 126 zile 16,7±1,3mg/ml.

Rezultatele obținute ne marchează faptul că bolnavii diagnosticați cu LNH a căror tratament PCHT a fost ținut cu AcMo (*Mabthera*, CD20) a eșalonat un răspuns imun semnificativ statistic atenuat, unde  $p < 0,05$ .

**Concluzii.** La bolnavii grupelor de cercetare indicii imunologici au fost diminuați atât inițial, cât și după 63 zile și în special după 126 zi postratament, astfel la grupul I - IgA - 0,98 mg/ml (N 2,15±0,85 mg/ml, ( $p < 0,05$ )), IgM- 1,0 mg/ml (N 1,63±0,46 mg/ml, ( $p < 0,05$ )), IgG 14,1 mg/ml (N 12,3±2,97 mg/ml, ( $p < 0,01$ )), în grupul II IgA a alcătuit 0,89 mg/ml (N 2,15±0,85, ( $p < 0,05$ )), IgM 1,1 mg/ml (N 1,63±0,4 6 mg/ml, ( $p < 0,05$ )), IgG - 16,1 mg/ml (N 12,3±2,97 mg/ml, ( $p < 0,01$ )), în grupul III IgA- 16,1

mg/ml (N 2,15±0,85 mg/ml, ( $p < 0,05$ )), IgM- 1,1 mg/ml (N 1,63±0,46 mg/ml, ( $p < 0,05$ )), IgG - 15,1 mg/ml (N 12,3±2,97 mg/ml, ( $p < 0,05$ )), ceea ce denotă că răspunsul imun este incomplet și nu a fost atestată remisie imunologică completă.

Cercetarea ne demonstrează în mod practic importanța și necesitatea efectuării examenelor imunologice, care ne vor permite stabilirea la bolnavii cu LNH a remisiilor imunologice vs remisie clinică și ne va oferi informații cu o valoare pronostică suplimentară în justificarea identificării alegerii unui tratament țină. Aceste rezultate științifice au o importanță practică deosebită, identificându-se ca factor de pronostic ce va corela puternic cu evoluția favorabilă a bolii.

#### Bibliografie:

1. Corcimar I. *Limfoamele nehodgkiniene*. Hematologie. 2007, p. 252-279.
2. Corcimar I., Robu M., Musteață L., Iacovleva I. *Rezultatele tratamentului limfoamelor non-Hodgkin cu grad înalt de malignitate*. Revistă științifico-practică, 2005, 3.
3. Corcimar I., Robu M., Musteață L., Maximenco E. *Limfoamele Non-Hodgkin*. Protocol clinic național, Programul Preliminar de Țară al "Fondului Provocările Mileniului" pentru Buna Guvernare, Chișinău, 2009.
4. Стратан В., Цыбырнэ Г., Чернат В., Никорич А., Тарнаруцкая Р. Иммуный ответ и его значимость при криодиструкции. Кишинёв, Молдова, Евразийский

Онкологический Журнал. 2014, 3(03), с. 936. ISSN 2309 – 7485.

5. Джажилов А.Ф. Нехожженские лимфомы-основы классификации и иммуноцитохимической диагностики. Онкология. 2013, 15(4), с. 272.

6. Vlădăreanu Ana-Maria. *Actualități în limfoamele maligne non-Hodgkiniene*. Ed. Medicală Amaltea, 2002, p. 118-127, 138,145.

7. Robu Maria<sup>1</sup>, Corcimaru Ion<sup>1</sup>, Musteață Larisa<sup>1</sup>, Popescu Maria<sup>1</sup>, Gladîș Valentina<sup>2</sup>, Musteață Vasile<sup>1</sup>, Buruiana Sanda<sup>1</sup>, Chiu Maria<sup>2</sup>, Munteanu Victor<sup>2</sup>, Cattan Cristina<sup>2</sup>, Chilari Olga. *Manifestările clinice și tratamentul limfoamelor Non-Hodgkin mediastinale la adulți*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,<sup>2</sup> IMSP Institutul Oncologic, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.

8. Rosenwald A., Wright G., Chan W. C. et al. *The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma*. New. Engl. J. Med. 2002, 346, p. 1937-1947.

9. Robu M., Corcimaru I., Musteata L. et al. *Manifestările clinice și tratamentul limfoamelor Non-Hodgkin mediastinale la adulți*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2015, 3(48). ISSN 1857-0011.

10. Musteata L., Corcimaru I., Robu M., Musteata V., Pinzari S., Durbailova G. *Rezultatele la distanță ale tratamentului pacienților cu remisiuni complete ale LNH generalizate în condiții de chimioterapie de menținere*. 60 Ani de Învățământ superior Medical în Republica Moldova. Anale Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2005, 3A, p. 438-440.

11. Link B.K., Maurer M.J., Nowakowski G.S. et al. *Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy Era*. A report from the University of Iowa/Mayo Clinic specialized Program of research excellence molecular epidemiology resource. J. Clin.Oncol. 2013, 31(26), p. 3272-8.

12. Alina Cătană, Claudia Podia Igna, M. Deac. *Aspecte clinice și histofenotipice în limfoamele T periferice pe un lot de 197 pacienți din București*. AMT, 2011, 2(3), p. 97.

13. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R. Ya. *Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology*. A textbook for universities. M. GEOTAR-Media, 2012, p. 639.

14. Calvo K., Mc Coy C.S., Stetler-Stevenson M. *Flow cytometry immunophenotyping of hematolymphoid neoplasia*. Methods Mol Biol. 2011, 699, p. 295-316.

15. Greer J., Williams M. *Non-Hodgkin Lymphoma in Adults*. Greer J., Foerster J., Rodgers G., Pareskevas F., Glader B. eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p. 2144-2194.

16. Marcus R., Sweetenham J.W., Williams M.E. *Lymphoma: pathology, diagnosis and treatment*. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 2007.

17. Gaza E., Okada C.Y. *Tumor cell lymphocyte-pulsed dendritic cells are more effective than TCR Id Protein vaccines for active immunotherapy of T cell Lymphoma*. J Immunol 2009, 169, p. 5227-5235.

18. Rodriguez J., Caballero M.D., Gutierrez A. et al. *High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the Gel-TAMO experience*. Ann Oncol. 2003, 14(12), p. 1768-1775.

19. Moura I.C., Lepelletier Y., Arnulf B. et al. *A neutralizing monoclonal antibody (mAb A24) directed against the transferrin receptor induces apoptosis of tumor T lymphocytes from ATL patients*. Blood. 2004, 103(5), p. 1038-1845.

20. Shustov A.R., Savage K.J. *Does high dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation have a role in the primary treatment of peripheral cell lymphomas?* Hematology. 2008, p. 39-41.

21. Kreitman R.J. *Immunotoxins for targeted cancer therapy*. AAPS J. 2006, 8(3), p. 532-551.

22. Béné M., Kaeda J. *How and why minimal residual disease studies are necessary in leukemia: a review from WP10 and WP12 of the European Leukemia Net*. Haematologica. 2009, 94(8), p. 1135-50.

23. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press, Lyon, France. 4<sup>th</sup> edition. 2008.

## PNEUMONITA DE HIPERSENSIBILITATE – ÎNTRE DOVEZI ȘI INCERTITUDINI

**Diana CALARAȘ** - dr. șt. med., asist. univ.

Disciplina de Pneumologie și alergologie, Departamentul Medicină internă,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Tel.: 069020415, [diana.calaras@usmf.md](mailto:diana.calaras@usmf.md).

**Rezumat.** Încă relativ recent, pneumonita de hipersensibilitate (PH) era considerată o pneumopatie interstițială difuză (PID) rară, însă în ultimii ani, grație tehnicilor imagistice, ponderea acestei nozologii este în creștere. Datorită discordanțelor în definiție și în criteriile diagnostice, PH rămâne o provocare în plan diagnostic și de conduită. În această revistă de literatură sunt sumarizate rezultatele studiilor existente precum și opiniile experților în domeniu.

**Cuvinte-cheie:** HRCT, morfologie, granulome, hipersensibilitate

### **Summary. Hypersensitivity pneumonitis - between evidence and uncertainties**

Previously, hypersensitivity pneumonia was considered a rare interstitial lung disease, but in recent years due to imaging techniques, it gained an increasing incidence. Due to disagreements in the definition, imprecise diagnostic criteria and unpredictable clinical behavior, it remains a diagnostic challenge and a management dilemma. In this review, the data and results of existing studies as well as expert's opinions are summarized.

**Key-words:** HRCT, morphology, granuloma, hypersensitivity

### **Резюме. Эгзогенный аллергический пневмонит – проблемы диагностики и лечения**

Еще относительно недавно экзогенный аллергический пневмонит считался редкой диффузной интерстициальной патологией, но в последние годы благодаря лучевой диагностике заболеваемость постоянно увеличивается. Из-за разногласий в определении и диагностических критериях и непредсказуемого клинического течения, экзогенный аллергический пневмонит остается постоянной дилеммой в плане диагностики и ведении пациентов. В данном обзоре литературы представлены как результаты существующих исследований, так и мнения экспертов в этой области.

**Ключевые слова:** HRCT, морфология, гранулема, гиперчувствительность.

Anterior, pneumonita prin hipersensibilizare (PH) era considerată o pneumopatie interstițială difuză (PID) rară, însă, în ultimii ani, datorită tehnicilor imagistice, a devenit una din entitățile cu incidență sporită. Datorită discordanțelor în definiție, criteriile diagnostice imprecise, precum și datorită evoluției imprevizibile PH rămâne o provocare în plan diagnostic și de conduită.

### **Definiție**

Nu există o definiție unanim acceptată a pneumonitei de hipersensibilitate [5]. Cu toate acestea s-a ajuns la un consens în privința trăsăturilor caracteristice acestei patologii: este o pneumopatie interstițială difuză caracterizată de o inflamație granulomatoasă a parenchimului pulmonar în special a alveolelor, bronhiolilor terminale și interstițiului pulmonar, ce apare la indivizii sensibilizați, ca un răspuns exagerat secundar inhalării repetitive a antigenilor organici, însoțită sau nu de manifestări sistemice (ex. febră și scădere ponderală). Este, în esență, o reacție de hipersensibilitate de tip întârziat [4]. De menționat că majoritatea persoanelor expuse la aceleași alergene dezvoltă un răspuns imun antigen-specific ce se limi-

tează doar la prezența în ser a IgG specifici și, eventual, limfocitoză alveolară, dar care nu fac boala[1].

### **Epidemiologie**

În general, PH este calificată ca o patologie rară, cu incidența ce variază între 0,3 și 0,9 la 100 000 populație [9, 19]. Însă, în cadrul studiilor ce analizează cazurile de PID cu debut recent, diagnosticul de PH a fost stabilit în cadrul discuțiilor multidisciplinare la circa o jumătate dintre subiecții cu PID recent[18]. Aceste rezultate subliniază importanța vigilenței diagnostice sporite pentru PH la pacienții cu PID.

Există dificultăți în estimarea exactă a incidenței, prevalenței și mortalității prin PH din cauza lipsei unei definiții unanim acceptate a acestei entități, dar nici criteriile diagnostice nu sunt prea clare. Majoritatea studiilor epidemiologice includ pacienți cu forme acute de PH, sau cu forme severe, și în conformitate cu un spectru îngust de criterii clasice, ceea ce ca rezultat a dus la omiterea cazurilor de PH calificate ca fibroză pulmonară idiopatică (FPI), pneumonită interstițială nespecifică (NSIP), pneumonita organizantă criptogenică (COP), dar și a cazurilor cu simptome ușoare. Astfel, incidența și prevalența exactă a PH rămâne necunoscută în populația generală, acestea

Tabelul 1.

## Agenții etiologici ai pneumonitei de hipersensibilitate

Boala	Antigenul	Sursa
<b>Bacterii și fungi</b>		
Plămânu de fermier	<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Fân sau grâu mucegăit, siloz
Plămânu de umidificator	<i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>Th. sacchari</i> , <i>Th. candidus</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	Sistemele de ventilație contaminate, rezervoarele de apă
Bagasoză	<i>Th. vulgaris</i>	Melasa din trestia de zahăr mucegăită
Plămânu de crescătorului de ciuperci	<i>Th. sacchari</i>	Compost de ciuperci mucegăit
Suberoză	<i>Th. viridis</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>Penicillium frequentans</i> , <i>Penicillium glabrum</i>	Plută mucegăită
Plămânu de detergent	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>enzime</i>	Detergenți (procesare sau utilizare)
Plămânu de lucrătorului cu malț	<i>Asp. fumigatus</i> , <i>Asp. clavatus</i>	Orz mucegăit
Plămânu de lucrătorului cu coaja de arțar	<i>Cryptostroma corticale</i>	Coaja de arțar mucegăită
Spălarea brânzei	<i>Penicillium casei</i> , <i>Asp. clavatus</i>	Brânza mucegăită
Plămânu de lucrătorului în lemn	<i>Alternaria spp.</i> , <i>praful de lemn</i> , <i>Rhizopus spp.</i> , <i>Mucor spp.</i>	Praf de stejar, cedru, mahon, pin și de molid, dispozitivele de tăiere contaminate
Plămânu de lucrătorului în lemn de esență tare	<i>Paecilomyces</i>	Lemnul uscat în cuptoare
Plămânu de saună	<i>Aureobasidium spp.</i> , <i>other sources</i>	Apa contaminată
PH familială	<i>B. subtilis</i>	Praf de lemn contaminat din pereți
Plămânu de lucrătorului cu compost	<i>Th. vulgaris</i> , <i>Aspergillus</i>	Compostul
Plămânu de jacuzzi	<i>Mycobacterium avium complex</i>	Aburii contaminați, mucegaiul de pe tavan
Plămânu de vinificatorului/viticul-torului	<i>Botrytis cinerea</i>	Struguri mucegăiți
Plămânu de pădurarului	<i>Penicillium spp.</i>	Stejarul și arțarul
Plămânu de deținătorului de acoperiș din paie	<i>Saccharomonospora viridis</i>	Paiele și frunzele uscate
Plămânu de crescătorului de tutun	<i>Aspergillus spp.</i>	Planta de tutun
Plămânu de manipulatorului cartofilor	<i>Thermophilic actinomycetes</i> , <i>S. rectivirgula</i> , <i>T. vulgaris</i> , <i>Aspergillus spp.</i>	Mucegai pe cartofi
Plămânu de prelucrătorului de metale	<i>Mycobacterium immunogenum</i> ; <i>Pseudomonas fluorescens</i>	Contaminarea lichidelor de prelucrare a metalelor
Plămânu de perdelei de duș	<i>Phoma violacea</i>	Perdeaua de duș mucegăită
<b>Proteine de origine animalieră</b>		
Boala de crescătorului de păsări	Dejecții și pene	Papagali, porumbei, găini, curcani
Boala de crescătorului de pești	Hrana peștilor	Praf de hrana peștilor
Plămânu de cojocarului	Praf de blană de animale	Piele, blană
<b>Proteine de insecte</b>		
Plămânu de morarului	Gărgărița de grâu	Grâu contaminat



Tabelul 2.

## Clasificarea propusă a pneumonitei de hipersensibilitate

	Evoluția clinică	Pattern-uri tipice HRCT	Pattern-uri histopatologice
<b>PH acută:</b> simptomele cu durată de câteva săptămâni sau luni (< 6 luni - cca.24 săptămâni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reversibilă în majoritatea cazurilor</li> <li>• Este posibilă rezolvarea completă</li> <li>• Simptomele legate de expunere/i la antigenul PH, care se pot rezolva complet după evitarea acestuia (frecvent în cazul PH ocupațional)</li> </ul>	Opacități tip sticlă mată, noduli centrilobulari prost delimitați, atenuare mozaică, <i>air-trapping</i> sau mai rar consolidare cu predominanță în câmpurile pulmonare medii și inferioare	PH inflamatorie (celulară) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrate limfoplasmocitare/mononucleare (macrofage)</li> <li>• Infiltrate limfocitare bronhiolocentrice/ peribronhiolare</li> <li>• Granuloame prost organizate</li> <li>• Celule gigante multinucleate</li> <li>• Aspect asemănător NSIP-celular</li> </ul>
<b>PH cronică:</b> durată simptomelor peste 6 luni sau până la 24 săptămâni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anumite leziuni potențial reversibile</li> <li>• Risc de progresare</li> </ul>	Fibroză, fibroză peribronhovasculară, "fagure de miere", atenuare mozaică, <i>air-trapping</i> , noduli centrilobulari, cu predominanță în lobul superior și mediu, cu respectarea bazelor	PH fibrotică <ul style="list-style-type: none"> <li>• UIP-like</li> <li>• NSIP fibrotic like</li> <li>• Fibroză bronhiolocentrică</li> <li>• Neclasificabilă</li> <li>• Semne histopatologice de PH inflamatorie pot fi prezente pe un fundal de fibroză</li> </ul>

prezentându-se cu variații de la țară la țară, în funcție de industrie, de tehnologiile agricole, de climă și de stilul de viață.

PH apare la indivizii cu susceptibilitate genetică ce dezvoltă o reacție de hipersensibilitate provocată de expunerea la antigene, care poate surveni secundar expunerii profesionale, domiciliare sau recreaționale. Se stipulează că printre agenții sensibilizanți poate fi incriminat nu un singur antigen, ci mai probabil un mix de antigene, acesta determinând și evoluția bolii [20]. Studiile arată, însă, că identificarea agentului sensibilizant poate fi o adevărată provocare, și se soldează cu succes în doar cca 40% [3].

### Etiologie

Particulele inhalate capabile să ajungă până la alveole sau bronhiolele terminale au ca regulă sub 5 micrometri în diametru, sunt în majoritatea cazurilor de natură organică și pot fi fungi, bacterii, proteine de origine animalieră sau mai rar, compuși chimici cu masa moleculară mică [16] (tabelul 1).

### Clasificare

Divizarea clinică a PH în formele acută, subacută și cronică ce se vehiculează de cca. 3 decenii, actualmente este considerată depășită și lipsită de valoare prognostică [3]. Din cauza dificultăților de stratificare a pacienților în context clinic în aceste categorii, în special în PH subacută [13], în 2017 a fost propusă o divizare a PH în două categorii în baza criteriilor clinice, radiologice și morfologice [21]: PH acută/inflamatorie și cronică/fibrotizantă (tabelul 2).

PH acută/inflamatorie (durata simptomelor, de obicei, 6 luni sau 24 săptămâni) este frecvent reversibilă și are *pattern*-uri radiologice și histopatologice caracteristice (tabelul 2). Prezența semnelor HRCT sau histologice ce ar sugera fibroza definește PH fibrotică cronică și reflectă o evoluție îndelungată sau repetitivă a PH acute pe parcursul mai multor luni, de regulă peste 6 luni sau cca 24 săptămâni [12].

Uneori, PH se poate prezenta inițial clinic ca o boală acută, dar radiologic și/sau histopatologic se prezintă cu semne combinate de modificări inflamatorii cu cele cronice, și pot avea exacerbări intermitente. Unii pacienți pot manifesta un declin acut al funcției respiratorii în cursul evoluției PH cronice, similare cu exacerbarea la pacienții cu FPI și aceasta poate fi modalitatea în care boala poate să se prezinte la debut.

Pacienții cu semne certe de PH fără vreo sursă identificabilă de sensibilizare au tendința de a dezvoltă o evoluție cronică similară cu cea din FPI.

Evoluția bolii este foarte variabilă și este dependentă de tipul clinic și radiologic inițial, precum și de *pattern*-ul evolutiv (tabelul 2). Pacienții cu forma acută a PH care evită expunerea la antigenul incriminat pot avea un prognostic excelent, uneori cu recuperare completă. O parte din pacienții cu PH cronică la fel pot avea o recuperare parțială a funcției pulmonare, însă la unii indivizi boala are tendința de a progresa în pofida evitării alergenului și tratamentului.

În general, pronosticul pacienților cu PH este mai bun decât a pacienților cu FPI, chiar și în cazul paci-

enţilor cu PH cronică. Cu toate acestea, în grupul cu evoluţie cronică progresivă, media supravieţuirii este de doar 7 ani [22].

### Patogenie

Majoritatea indivizilor expuşi la antigene dezvoltă toleranţă imunologică, şi inhalarea antigenelor poate rezulta în maximum într-o creştere locală a limfocitelor fără consecinţe clinice. Coexistenţa factorilor genetici şi de mediu provoacă dezvoltarea unei reacţii imune exagerate ce rezultă în inflamaţie pulmonară marcată. Inflamaţia granulomatoasă necesită expresia citokinelor eliberate de Th1, IL-12 şi INF- $\gamma$ , precum şi un răspuns dendritic mediat TLR-9, care se presupune că ar promova schimbarea răspunsului imun de pe calea Th1 şi preîntâmpină schimbarea răspunsului imun de pe calea Th2 în timpul dezvoltării răspunsului imun adaptiv. Consecutiv, în prezenţa unei expunerii repetate sau prelungite sau predispoziţiei genetice au loc modificări imunopatologice critice în microambianţa pulmonară cu activarea populaţiei ce induce expansiunea şi activarea populaţiei de fibroblaşti şi acumularea matricei extracelulare.

### Factorii de mediu

Majoritatea pacienţilor cu PH acută raportează simptome iniţiale sugestive pentru o infecţie respiratorie virală, şi la mulţi dintre ei au fost identificate virusuri respiratorii în tractul respirator inferior. Într-un studiu pe modele murine, şoarecii infectaţi cu virus paragripal dezvoltă un răspuns inflamator exagerat la antigenele PH care persistă până la 30 săptămâni după infecţia virală [2].

PH este mai rar întâlnită la fumători decât la nefumătorii expuşi antigenelor în aceeaşi măsură. Mai mult ca atât, atunci când sunt expuşi unui mediu cu o concentraţie înaltă de alergene, fumătorii demonstrează nivele mai scăzute de IgG la antigenul incriminat [15]. Nu se cunoaşte exact mecanismul prin care fumatul protejează de PH, însă studiile experimentale atribuie acest efect nicotinei. Este cunoscut faptul că fumatul inhibă fagocitoza macrofagelor alveolare, de asemenea inhibă capacitatea lor de a produce IL-1 şi TNF- $\alpha$ . La modul general, fumatul supresează activitatea macrofagelor şi limfocitelor, astfel prevenind dezvoltarea unei reacţii exagerate necesare să dezvolte PH [15]. Cu toate acestea, expunerile de scurtă durată la fumat se asociază cu un grad redus de inflamaţie şi de proliferare limfocitară, pe când expunerile îndelungate potenţează inflamaţia pulmonară şi fibroza [6]. Astfel încât, la fumătorii care dezvoltă PH, ratele de supravieţuire la 10 ani sunt semnificativ mai reduse decât la nefumători, fumătorii dezvoltând o evoluţie cronică cu multe recurenţe.

### Toleranţa imunologică – factor protectiv

Mulţi indivizi expuşi dezvoltă o alveolită limfocitară uşoară, dar rămân asimptomatici, ceea ce sugerează dezvoltarea unei toleranţe la antigenele PH [15]. Deşi mecanismele prin care apare toleranţa imunologică sunt neclare, se incriminează o populaţie de limfocite CD4+ reglatoare ( $T_{reg}$ ) că ar avea un rol crucial în menţinerea echilibrului dintre leziunea tisulară şi efectul protectiv a răspunsului imun. Celulele  $T_{reg}$  funcţionează ca supresori ai răspunsului imun mediat Th1şi Th2, astfel încât includerea acestor celule previne un răspuns autoimun exagerat. La pacienţii cu PH, însă, aceste celule nu erau capabile să supreseze proliferarea de limfocite T [7].

### Aspecte morfologice

Pacienţii cu PH acută rar sunt subiecţii unei biopsii pulmonare. Într-o serie de cazuri de PH acută, aspectul morfologic era dominat de inflamaţie peribronhiolară, conglomerate de histiocite prost organizate, infiltrat inflamator interstiţial neutrofilic şi depuneri de fibrină [8]. În unele cazuri, depozitele de fibrină erau importante, conferind aspectul de pneumonită organizantă.

PH subacută, este caracterizată de o pneumonită interstiţială granulomatoasă bronhiolocentrică. Inflamaţia este predominant limfocitară cu puţine plasmocite şi histiocite, şi doar ocazional pot fi prezente eozinofilele şi neutrofilele [14]. De obicei, granuloamele sunt mici, fără necroză, prost formate şi aranjate dispersat. Granuloamele bine formate sunt mai degrabă o excepţie. Hiperplazia limfocitară sub formă de agregate limfocitare peribronhiolare este prezentă în majoritatea cazurilor. Celulele polinucleate izolate ce conţin diferite incluziuni citoplasmice pot fi văzute frecvent. În cca 30% cazuri de biopsie pulmonară la pacienţi cu PH, totuşi nu vor fi găsite granuloame [17].

PH cronică se prezintă morfologic cu modificări determinate de fibroză şi distorsionare arhitectonică suprapusă pe modificări subacute. *Pattern*-urile morfologice posibile în PH cronică sunt UIP, NSIP, OP sau de fibroză interstiţială centrată pe bronhiole. *Pattern*-ul UIP include „fagure de miere” subpleural şi focare de fibroblaşti. Uneori în piesele biopsate pot lipsi modificările din PH subacută şi nu poate fi diferenţiată de UIP idiopatică. Trăsăturile compatibile cu PH sunt inflamaţie accentuată bronhiolocentric, fibroză peribronşică, hiperplazia epitelului bronşiolelor sau celule gigante polinucleate ce frecvent conţin cristale de colesterol [14].

Deşi modificările histologice asociate PH au o distribuţie relativ uniformă, mai rar, însă, biopsiile pulmonare se pot prezenta ca sugestive pentru PH în-

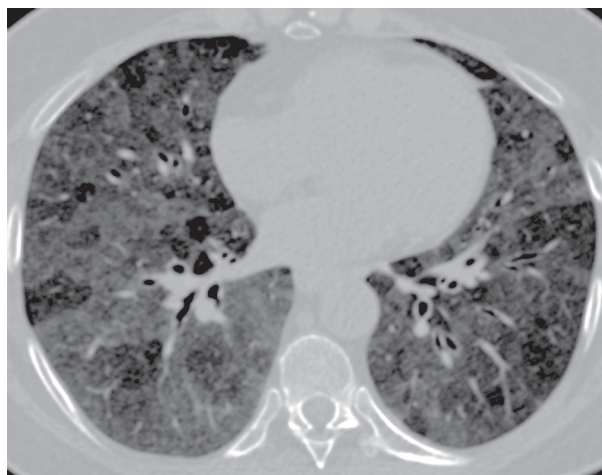


Fig. 1. *Pneumonita de hipersensibilitate acută* la o femeie de 63 ani cu un istoric recent de dispnee marcată, tuse seacă, febră și mialgii. Radiografia la debut are un aspect cvasinormal. Aspectul HRCT este dominat de opacități în sticlă mată cu distribuție mozaică. LBA atesta 50% limfocite, iar testele funcționale - un sindrom restrictiv cu FVC 67%, FEV1 - 74%, FEV1/FVC - 92, RV- 132%, TLC - 89%, DLCO - 48%.

tr-o piesă morfologică și pentru UIP, de exemplu, în altă piesă. Aceste observații sugerează necesitatea de prelevare a materialului biptic din 2 lobi diferiți.

### Manifestările clinice

În episoadele acute, simptomele pot debuta după cca 6-8 ore de expunere importantă și se pot remite la 24-48 ore de la discontinuarea expunerii. Astfel de pacienți tipic prezintă simptome la sfârșitul zilei de muncă și se ameliorează în weekend. PH acută, care de regulă apare în rezultatul unei expuneri intense la alergenul incriminat, este caracterizată de simptome pseudogripale (de ex.: frisoane, febră, transpirații, mialgii și cefălee) care apar după câteva ore de la expunere și pot dura câteva ore sau zile. Simptomele pulmonare frecvente sunt tusea, opresiunea toracică și dispneea. Auscultativ pot fi decelate crepitații fine. Un semn caracteristic al PH la auscultația pulmonară reprezintă un sunet scurt, izolat, la sfârșitul inspirului, similar sibilantelor și care reflectă implicarea bronșioloanelor. PH acută este determinată de un *pattern* ventilator restrictiv, însă uneori poate fi și obstructiv. În general, forma acută este intermitentă, nu progresează și tinde să se amelioreze dacă expunerea la antigenul incriminat este întreruptă [17].

PH subacută rezultă în urma expunerii prelungite la antigene în concentrație redusă, și se caracterizează de un debut insidios cu tuse, dispnee, fatigabilitate și pierdere ponderală care apar pe parcursul a câtorva săptămâni sau luni. Testele funcționale în general atestă un sindrom restrictiv sau mixt asociat cu scăderea capacității de difuziune a gazelor. Ca și pentru alte PID-uri, rolul testelor funcționale este de a evalua severitatea bolii la debut, evoluția în timp și răspunsul la tratament. Un episod de PH subacută nerecunoscut și netratat poate progresa spre forma cronică.

PH cronică nu are un tablou clinic atât de evident, temporal dependent de expunere. Aici expunerea este mai îndelungată, la cantități mici de alergene, adesea

nedetectabile. PH cronică are un debut insidios pe parcursul a câtorva luni sau ani, cu tuse, dispnee de efort, fatigabilitate și pierdere ponderală. Înlăturarea agentului incriminat la această etapă a bolii ar putea rezulta doar într-o ameliorare parțială, iar tratamentul steroidian este ca regulă necesar. Hipocratismul digital apare frecvent în boală avansată. PH cronică se poate asocia cu fibroză pulmonară și HTP, asociate cu mortalitate sporită [11]. Datorită prezentării insidioase și absenței episoadelor acute, formele cronice ce progresează spre fibroză ireversibilă pot fi confundate cu alte PID-uri, în special FPI.

### Repere radiologice

Modificările la radiografia toracică în PH sunt nespecifice, în mare parte reprezentate de sindromul interstițial. Cu toate acestea, este de reținut faptul că la circa 20% din pacienții cu PH, radiografia va fi normală. Din acest motiv, dar și datorită posibilității de a vizualiza exact caracterul leziunilor pulmonare, se va recurge la HRCT.

În PH acută tabloul HRCT este dominat de sticlă mată și consolidări într-un *pattern* care cu greu poate fi diferențiat de SDRA sau edem pulmonar cardiogen. Morfologic acest tablou se traduce prin infiltratul neutrofilic și eozinofilic. Deoarece clinic, de regulă, acest stadiu al bolii este de o severitate redusă și are caracter autolimitant, expunerile repetate, ca regulă, evoluează spre faza subacută. În aceste faze (acută și subacută) tabloul radiologic este dominant de opacități în „sticlă mată” cu o distribuție preponderent în câmpurile pulmonare medii și inferioare (figura 1).

Manifestările radiografice clasice ale PH subacute sunt determinate de nodulii centrilobulari moi, prost delimitați, în asociere cu zone de *atenueare mozaică*,

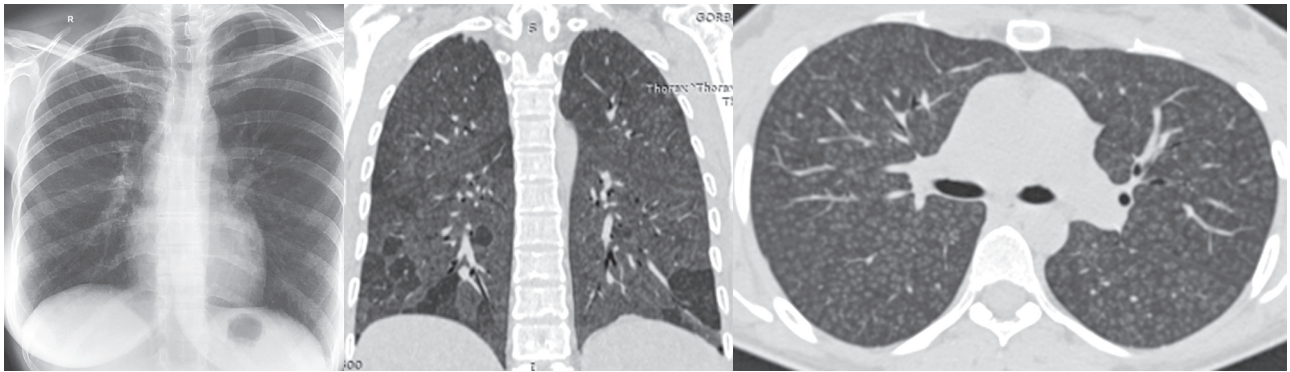


Fig. 2. *Pneumonita de hipersensibilitate subacută* la o femeie de 30 ani ce s-a prezentat cu dispnee marcată (mMRC3), tuse seacă și subfebrilitate, simptome ce au debutat insidios cu cca 2 luni înainte de adresare. Radiografia toracică prezintă opacități nodulare discrete de caracter interstițial bilateral, iar la HRCT poate fi vizualizat *patternul* nodular, difuz, cu noduli centrilobulari moi, prost delimitați, distribuiți uniform craniocaudal și atenuare mozaică preponderent în lobii inferiori ce delimitează zonele de *air-trapping*. Lavajul bronhoalveolar a identificat un profil celular predominant limfocitar (limfocite-48%), iar funcțional s-a prezentat cu un sindrom restrictiv marcat cu FEV1 -80%, FVC- 70%, FEV1/FVC – 98%, VR-84%, TLC=64%) și un DLCO redus sever la 29%. Anamnezicul de expuneri a identificat expunere la mușcăi, confirmat prin IgG pozitiv la *Aspergillus fumigatus*.

secundară obstrucției bronșiolare extinse, ce contribuie la apariția hipoperfuziei zonelor prost ventilate (șunt) (figura 2).

*Air-trapping*-ul (figura 2) este un semn ce poate fi găsit la cca 75% din pacienții cu PH. Reieșind din importanța *air-trapping*-ului în diagnosticarea PH, este necesară includerea HRCT de inspir/expir în protocolul de investigare a unui pacient cu suspexie de PH. Totodată, atenuarea mozaică nu este un semn exclusiv al PH, și poate fi întâlnit și în bronșiolită, bronșiectazii sau astm bronșic, sau în hipertensiunea pulmonară post-trombembolică. În PH cronică, se pot vizualiza modificările fibrotice: îngroșarea septurilor, bronșiectazii de tracțiune și „fagure de miere”, care sunt distribuite în mod clasic peribronhovascular cu o predominantă apicală (figura 3), deși pot fi întâlnite leziuni în câmpul pulmonar inferior și cu distribuție periferică, asemănătoare cu cele din FPI [10]. Prezența și extinderea modificărilor fibrotice sunt de mare

interes clinic, dată fiind asocierea acestora cu mortalitate crescută la pacienții cu PH.

Un alt semn caracteristic pentru PH este aspectul de „tobă” (aliment din categoria mezeluri) ce constă dintr-o constelație de opacități în sticlă mată, *air-trapping* și zone de plămân normal ce alternează cu zonele afectate cu demarcație netă (figura 4).

Adenopatia mediastinală poate fi observată în toate tipurile de PH, în circa 30% cazuri și nu depășește 1-2 cm în diametru pe axul scurt.

### Criteria de diagnostic

Stabilirea unui diagnostic de PH rămâne o provocare pe motiv că nu există un test diagnostic specific și de regulă diagnosticul se bazează pe suspiciunea clinică, pe recunoașterea anecedentelor de expunere la antigene, precum și pe o constelație de semne clinice, radiologice, de laborator și morfologice. Ca și în cazul FPI, pentru a facilita stabilirea diagnosticului

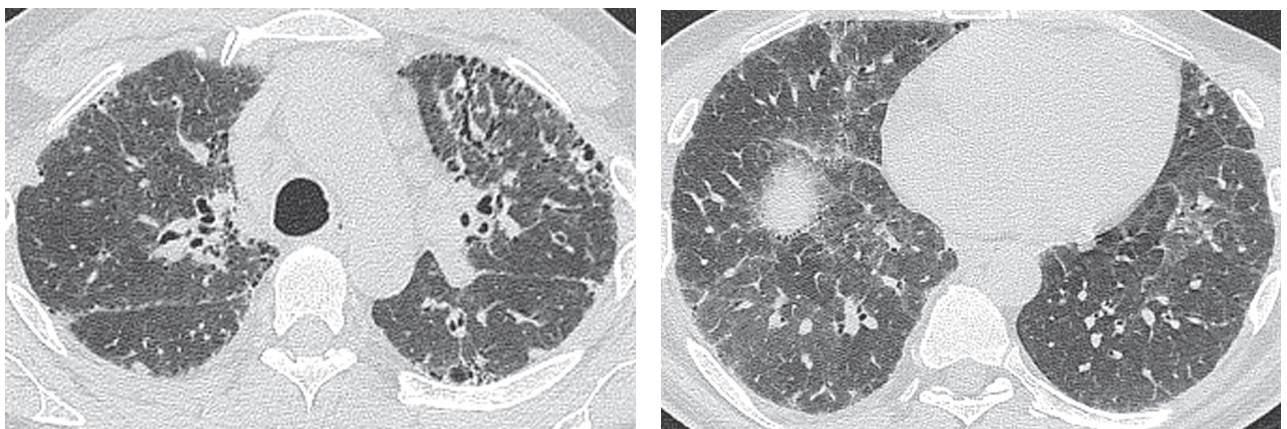


Fig. 3. *Pneumonită de hipersensibilitate cronică*. Sticlă mată, bronșiectazii de tracțiune și „fagure de miere” cu predominantă apicală - semne sugestive de fibroză ireversibilă.

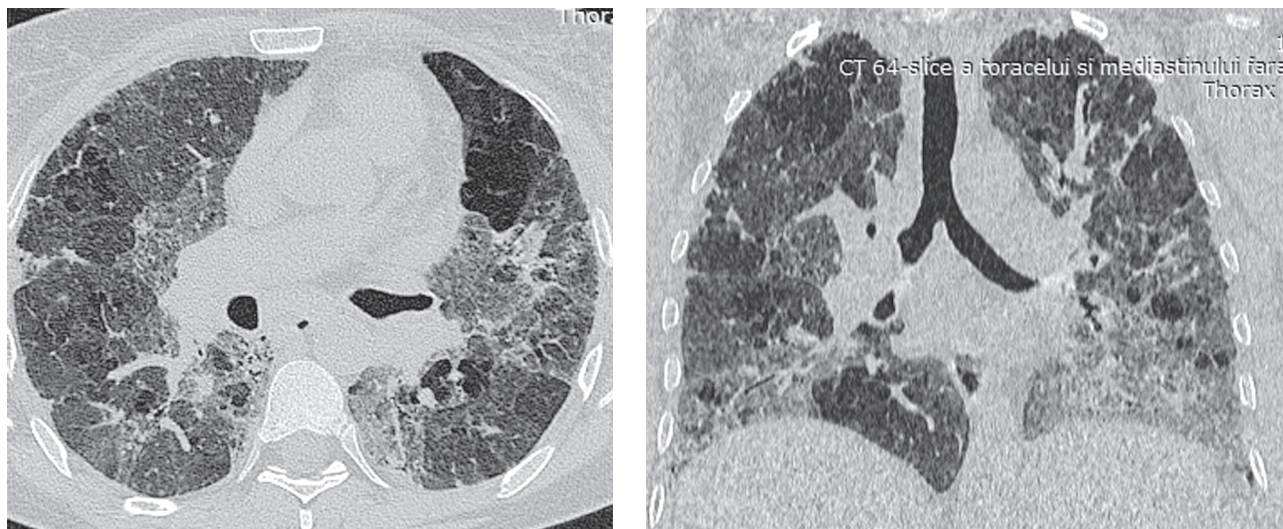


Fig. 4. Aspectul de “tobă” al plămânului în pneumonita de hipersensibilitate – secțiunea axială și reconstrucția frontală prezintă aspectul mozaic cu lobuli secundari bine delimitați, datorită a trei nivele diferite de atenuare reprezentând zone de plămân normal, opacități în sticlă mată și regiunile de plămân hiperinflațat. Acest semn este înalt sigestiv de PH subacută sau cronică.

de PH sunt recomandate discuțiile multidisciplinare dintre clinician, imagist și morfolog.

În general, diagnosticul depinde de tabloul clinic și de tipul expunerii. Un anamnezic cu o expunere masivă și prezența sindromului pseudogripal cu ameliorarea substanțială la câteva ore /săptămâni poate fi de real folos pentru diagnosticarea PH acute. Opacitățile în sticlă mată mozaice precum și neutrofilia și limfocitoza în lavaj sunt indicii importante.

Diagnosticarea PH subacute/cornice este mai problematică. Astfel devine necesară abordarea în baza unui algoritm propus de *Vasakova și colegii*[21], prezentat în figura 5. Conform acestuia, orice caz ce se prezintă cu PID de etiologie neprecizată este supus LBA atât pentru a determina profilul celular dominant, cât și pentru a exclude infecțiile, în principal, *Mycobacteria tuberculosis* precum și micobacteriozele nontuberculoase (NTM). În această ordine de idei, infecția cu *Mycobacteria tuberculosis* exclude PH, iar culturile pozitive pentru micobacterioze ridică suspiciunea unei PH cauzate de NTM (vezi tabelul 1). Testele serologice la IgG specifice ar putea indica asupra legăturii dintre expunere și boală, dar pot să servească și în calitate de teste de screening în cazurile în care nu a putut fi identificat anamnezic vreun alergen la pacienții la care aspectul HRCT nu exclude PH. Deși în baza criteriilor propuse diagnosticul devine cert, opțiunea de a confirma diagnosticul prin examen histopatologic necesită o abordare individuală bazată pe necesitatea/insistența pacientului de a avea un diagnostic exact. Pentru pacienții din categoria PH probabilă și posibilă, care refuză biopsia pulmonară sau care au contraindicații sunt destinate testele de provocare inhalatorie, care trebuie efectu-

ate doar în centrele experimentate. Metoda de biopsiere a țesutului pulmonar este aleasă după analiza și discuția cu pacientul a riscurilor versus beneficii și va fi dependentă de capacitatea individuală de a tolera procedura, și de experiența locală de a efectua intervenția. Trebuie de reținut că un rezultat histopatologic neinformativ obținut prin biopsie transbronșică sau criobiopsie transbronșică nu exclude PH, însă o exclude o concluzie morfologică dintr-un specimen obținut prin biopsie chirurgicală ce relevă semne incompatibile cu PH.

### Tratamentul

De primă intenție în tratamentul pneumonitei de hipersensibilitate este evitarea expunerii la alergenul incriminat prin toate măsurile posibile.

Corticosteroizii la moment sunt medicația de bază în tratamentul farmacologic. Nu există vreun consens în privința dozei și duratei tratamentului, deși o practică generală este inițierea tratamentului cu 0,5 mg/kg pentru câteva zile apoi doza se scade lent pe parcursul mai multor luni până la cea minim eficientă [21].

În forma cronică de PH cu o evoluție progresantă, se practică adăugarea agenților imunosupresori. Dintre aceștia, mai frecvent se recurge la tratamentul cu azatioprină sau micofenolat mofetil, cu referire la care, un studiu a evidențiat o ameliorare a DLCO și au permis scăderea dozei prednisolonului, ceea ce susține ideea de utilizare a acestor agenți în PH cronică progresantă. Deși este bine cunoscut efectul nociv al combinației de prednisolon și azatioprină la pacienții cu FPI, nu se cunoaște deocamdată dacă ar avea același efect și la pacienții cu PH cronică. Din aceste considerente, la pacienții diagnosticați cu PH

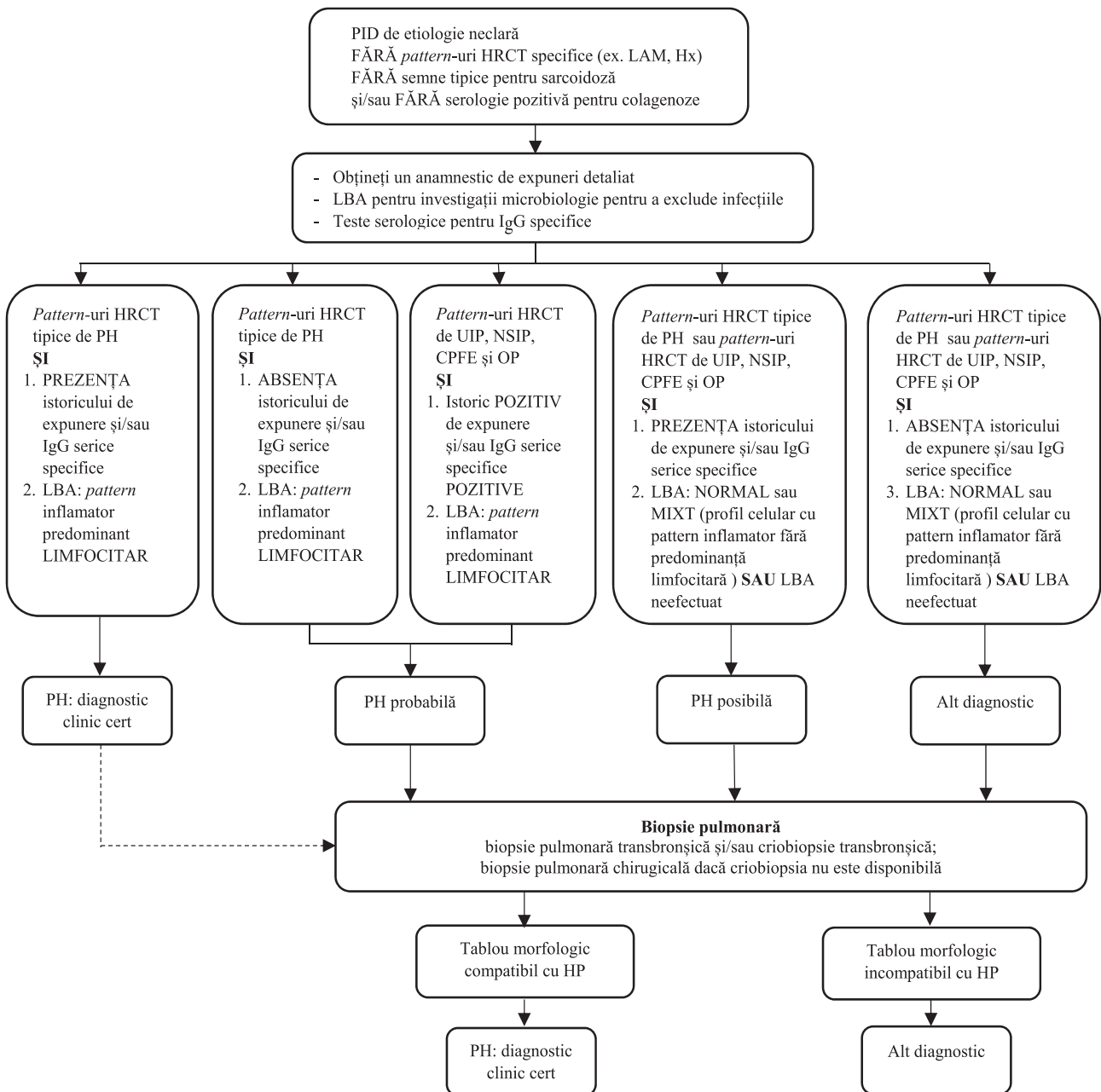


Fig. 5. Algoritm de diagnostic a PH. Legendă: LBA – lavaj bronhoalveolar, HRCT – computer tomografie de rezoluție înaltă, UIP – pneumonita interstițială comună, NSIP – pneumonita interstițială nespecifică, CPFE – fibroză pulmonară asociată cu emfizem, OP – pneumonită organizantă, LAM- limfangioleiomiomatoză, Hx – histiocitoza X

cronică cu un pattern de tip UIP se va evita această combinație [21].

Tratamentul antifibrotic ar putea fi o opțiune rezonabilă pentru pacienții cu PH cronică, în special pentru cei cu pattern UIP, iar la moment sunt în derulare studii ce evaluează eficiența pirfenidonei și a nintedanibului la acești pacienți.

Evident, subiecții cu patologie progresantă trebuie evaluați cât mai devreme în plan de transplant pulmonar, deoarece ei au o medie excelentă a supraviețuirii post-transplant și comparativ cu pacienții cu FPI, au și un risc redus de deces.

#### Bibliografie:

1. Cormier Y., Letourneau L., Racine G. *Significance of precipitins and asymptomatic lymphocytic alveolitis: a 20-yr follow-up.* Eur Respir J. 2004, 23(4), p. 523-5. ISBN 0903-1936.
2. Cormier Y. et al. *Long-term viral enhancement of lung response to Saccharopolyspora rectivirgula.* Am J Respir Crit Care Med. 1994, 149(2 Pt 1), p. 490-4. ISBN 1073-449X.
3. Fernandez Perez E.R., Swigris J.J., Forssen A.V., Tourin O., Solomon J.J., Huie T.J., Olson A.L., Brown K.K. *Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis.* Chest. 2013, 144, p. 1644-1651.

4. Fink J.N., Ortega H.G., Reynolds H.Y. et al. *Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis*. Am J Respir Crit Care Med. 2005, 171(7), p. 792-798.
5. Fink J.N. et al. *Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis*. Am J Respir Crit Care Med. 2005, 171(7), p. 792-8. ISBN 1073-449X.
6. Furuiye M. et al. *Effect of cigarette smoking on the development of murine chronic pigeon breeder's lung. The difference between a short-term and a long-term exposure*. J Med Dent Sci. 2007, 54(1), p. 87-95. ISBN 1342-8810.
7. Girard M., Israel-Assayag E., Cormier Y. *Impaired function of regulatory T-cells in hypersensitivity pneumonitis*. Eur Respir J. 2011, 37(3), p. 632-9. ISBN 1399-3003.
8. Hariri L.P., Mino-Kenudson M., Shea B., Digumarthy S., Onozato M. et al. *Distinct histopathology of acute onset or abrupt exacerbation of hypersensitivity pneumonitis*. Hum Pathol. 2012, 43(5), p. 660-8. ISBN 1532-8392.
9. Hyldgaard C. et al. *A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark*. Respir Med. 2014, 108(5), p. 793-9. ISBN 1532-3064.
10. Jeong Y.J. et al. *Chronic hypersensitivity pneumonitis and pulmonary sarcoidosis: differentiation from usual interstitial pneumonia using high-resolution computed tomography*. Semin Ultrasound CT MR. 2014, 35(1), p. 47-58. ISBN 1558-5034.
11. Koschel D.S. et al. *Pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis*. Lung. 2012, 190(3), p. 295-302. ISBN 1432-1750.
12. Kouranos V. et al. *Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Key Issues in Diagnosis and Management*. J Clin Med. 2017, 6(6). ISBN 2077-0383.
13. Lacasse Y. et al. *Classification of hypersensitivity pneumonitis: a hypothesis*. Int Arch Allergy Immunol. 2009, 149(2), p. 161-6. ISBN 1423-0097.
14. Myers J.L. *Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management*. Mod Pathol. 2012, 25(1), p. S58-67. ISBN 1530-0285.
15. Selman M. *Interstitial lung disease*. Schwarz M., King T.E. Jr. Editor. People's Medical Publishing House, USA: Shelton, CT. 2011, p. 597-625.
16. Selman M., Pardo A., King T.E. JR. *Hypersensitivity Pneumonitis: Insights in Diagnosis and Pathobiology*. Am J Respir Crit Care Med. 2012, 186(4), p. 314-324.
17. Sharma O.P. *Hypersensitivity Pneumonitis. Clinical focus*. ed. O.P. Sharma. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2013, 177 p.
18. Singh S., Collins B.F., Sharma B.B., Joshi J.M., Talwar D., Katiyar S., Singh N., Ho L., Samaria J.K., Bhat-tacharya P. et al. *Interstitial lung disease in India: results of a prospective registry*. Am J Respir Crit Care Med. 2017, 195, p. 801-813.
19. Solaymani-Dodaran M., West J., Smith C., Hubbard R. *Extrinsic allergic alveolitis: incidence and mortality in the general population*. QJM. 2007, 100, p. 233-237.
20. Sterclova M., Paulik M., Skibova J., Vasakova M. *Inhalation antigens sensitisation in Czech hypersensitivity pneumonitis patients*. Am J Respir Crit Care Med. 2016, 193, p. 6273.
21. Vasakova M. et al. *Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management*. Am J Respir Crit Care Med. 2017, 196(6), p. 680-689. ISBN 1535-4970.
22. Wang P. et al. *Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis*. CHEST. 152(3), p. 502-509. ISBN 0012-3692.

## ANIVERSĂRI

ACADEMICIANUL GHEORGHE GHIDIRIM –  
CREATOR DE ȘCOALĂ

„Oamenii de geniu sunt meteori  
destinați să ardă pentru a-și lumina secolul”  
(Napoleon Bonaparte)

În cronică vieții academice și medicale jubileul de 80 de ani a domnului academician Gheorghe Ghidirim, Omului de cultură, Chirurgului și Savantului cu renume, se înscrie ca o sărbătoare a medicinei moldave pe care o slujește cu devotament, pasiune și dăruire exemplară, adăugând noi valori și noi tradiții intrate în istoria medicinei autohtone, acestea fiind legate de numele Domniei Sale.

De unde i se trag vocația, aptitudinile, pasiunea pentru chirurgie, de unde a pornit chemarea sufletului, cine i-a plămădit ascensiunea?... Familia, nevoile copilăriei, școala, satul natal? Dar poate urmând studiile la colegiul de medicină din Tighina, apoi la Facultatea de medicină a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău cu toate vitregiile timpului? Întotdeauna a fost un student sârguincios, activ și strălucit, în toate clasificându-se printre lideri. De altfel, ca și în activitatea ulterioară, indiferent de vârstă, funcție și postul ocupat.

E greu de presupus ce l-a determinat pe dr. Ghidirim, viitorul ilustru chirurg, mare dascăl și savant să-și consacre viața celui suferind, prosperării științei și chirurgiei autohtone. Este fără echivoc și incontestabil faptul, că numai marea pasiune pentru medicină, nesecata sete de cunoștințe, dăruirea de sine, capacitatea de muncă și perseverența i-au determinat urcușul în cariera profesională și de cercetare, l-au înălțat și l-au plasat în fruntea celor mai mari oameni ai timpului.

Calea în știință debutează cu doctoratul la Catedra Chirurgie de facultate, unde sub conducerea vestitului chirurg Nicolae Anestiadi, susține teza de doctor în științe medicale „*Modificările tensiunii venoase și altor indici hemodinamici în afecțiunile chirurgicale ale plămânilor*”. Profesorul și chirurgul Nicolae Anestiadi i-a devenit un permanent exemplu în activitatea sa didactică, curativă și științifică ulterioară, și marele **dascăl-ideal**, pe care l-a venerat cu atâta pietate tot restul activității sale didactice, cultivând același simț de recunoștință și numeroaselor generații de studenți.

Devenind în anul 1979 șef la catedra de Chirurgie Generală la care a activat până în 1992, cercetarea științifică rămâne în centrul activității sale, continuând investigațiile într-o problemă controversată și dificilă a chirurgiei – pancreatita acută. Împreună cu marele chirurg rus Vladimir Filin, savantul Gheorghe Ghidirim a schimbat concepția despre evoluția acestei maladii și mai ales a pledat pentru temporizarea actului operator, ce a condus la reducerea substanțială a letalității la acest contingent de bolnavi. Zeci de publicații, rapoarte la congrese unionale și internaționale, încununează opera savantului Gheorghe Ghidirim prin susținerea tezei de



doctor habilitat în științe medicale în 1983 la tema: „*Complicațiile pancreatitei acute (patogenia, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul)*” în Centrul Științific Unional de Chirurgie din Moscova și în 1986 i se conferă titlul științifico-didactic de profesor universitar.

La această etapă de activitate energicul profesor Gheorghe Ghidirim lucrează insistent la fortificarea catedrei prin selectarea de cadre, crearea propriei școli de chirurgie, împărtășind cu colegii și discipolii opera sa de excepție și oferindu-le multiple idei, care ulterior au servit izvor nesecat în cercetările științifice ulterioare, mentorul Ghidirim fiind întotdeauna catalizatorul și modelul autoperfecțiunii. Din anul 1992 când este numit șef de Catedră Chirurgie nr.1, care din 1994 poartă numele marelui pedagog Nicolae Anestiadi, savantul Gheorghe Ghidirim trasează obiective clare și concrete în activitatea științifică, axând cercetările principale în domeniul patologiei pancreasului, a căilor biliare și hemoragiilor digestive superioare etc.

Odată cu activitatea sa polivalentă: didactică, clinică, statală și socială, profesorul Ghidirim rămâne și în continuare fidel prosperării științei medicale autohtone. Și aici, domnul Ghidirim croiește cale societății medicale naționale spre organismele academice și științifice naționale și internaționale. Astfel, cu aportul dănsului, în 1990 Republica Moldova devine membru al Uniunii Medicale Balcanice, al cărui membru de onoare devine. La inițiativa și cu participarea sa pentru prima dată în istoria ținutului basarabean, în 1993 este creată secția Medicală a Academiei de Științe a Moldovei. Urmare firească a unei cariere academice exemplare a fost alegerea Domniei sale ca membru titular al Academiei și Președinte al Secției medicale nou-formate. Activitatea științifică multilaterală a condus la alegerea Domniei sale în 1993 ca Membru de Onoare al Academiei de Științe Medicale, iar în 1994 – Membru de Onoare al Societății de Chirurgie din România. Anul 1996 este recunoscut ca cel al activității de pionierat a dlui Ghidirim în domeniul chirurgiei laparoscopice, fiind ales și Membru de Onoare al Societății de Chirurgie laparoscopică din România, iar din 2008 – Membru al Asociației Internaționale de Chirurgie Endoscopică. La Congresul VIII al Chirurgilor din Republica Moldova în 1997 academicianul Gheorghe Ghidirim este ales Președinte al Societății de Chirurgie, activând timp de 10 ani. Din 1998 este Membru al Societății Internaționale de Chirurgie hepato-pancreato-biliară, iar în 1999 drept recunoștință a activității chirurgicale, este ales membru al Societății mondiale de Chirurgie. Ulterior activează ca Membru al Consiliului Suprem pentru Știință și dezvoltare Tehnologică, Membru al Consiliului Suprem pentru Acreditare și Atestare, președinte al Comisiei de Atestare a chirurgilor din Republica Moldova, președinte al Consiliului Științific Specializat pentru susținerea tezelor științifice în chirurgie în cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”. În toate aceste posturi, medicul-chirurg, profesorul, academicianul Gheorghe Ghidirim își consacră toată energia și cunoștințele întru prosperarea Medicinii basarabene, științei medicale și sănătății poporului Republicii Moldova.

Pe parcursul ultimelor decade este redactor-șef al revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei”, membru al colegiului de redacție al revistelor „Chirurgia” din București, „Jurnal de Chirurgie” din Iași, „Arta Medica”, „Moldovan Medical Journal”, „Revista de Științe ale Sănătății din Moldova” din Chișinău. Totodată, participând la multiple foruri științifice internaționale, Domnia Sa este mesagerul chirurgiei și medicinei basarabene în Europa și pe mapamond. La multiplele foruri internaționale s-a prezentat întotdeauna cu demnitate, destoinicie și cu adevărată mândrie pentru medicina autohtonă și pentru întreaga școală moldavă de chirurgie – trăsătură mult apreciată și cultivată a elevilor săi.

Academicianul Ghidirim întruchipează conceptul major de școală autohtonă de chirurgie care începe cu ilustrul profesor Nicolae Anestiadi și care continuă prin discipolii proprii. Domnia Sa prețuiește ideea de „școală chirurgicală” și este mândru că s-a format și i-a cunoscut, a activat cu marii săi înaintași, care au ilustrat acest concept vechi de la Hippocrate. Ceea ce a primit de la iluștrii săi dascăli, a dăruit cu generozitate discipolilor într-o armonie superioară a existenței, grăitoare pentru noblețea sufletului său și a însușirii lui supreme. Intervențiile chirurgicale efectuate de academicianul Ghidirim au fost întotdeauna demonstrații de tactică intraoperatorie și tehnică chirurgicală, fiind adevărate lecții practice pentru numeroșii săi elevi. Cursurile și demonstrațiile practice au îmbinat întotdeauna cel mai concret noțiunile legate de activitatea chirurgicală curentă, dovedind din plin vocația sa de mentor. Domnia Sa a reușit marea diseminare a elevilor, discipolilor și chirurgilor instruiți în clinică și doctorat, să dezvolte serviciile de chirurgie din întreaga Basarabie și nu numai. A format chirurghi, ajunși ulterior distinși specialiști, șefi de secții sau directori de unități sanitare, unii – profesori universitari. În viziunea Domniei Sale școala înseamnă să poți descoperi tinerele talente, să-i formezi, să-i educi, să le ajuți să-și găsească locul de activitate pentru ași desăvârși menirea lor de medici și chemarea de chirurghi.

Pe parcursul activității sale a abordat segmente majore în chirurgia generală, cum ar fi: chirurgia pancreasului, chirurgia complicațiilor ulcerului gastroduodenal și a căilor biliare, chirurgia miniinvazivă și la-

paroscopică, chirurgia bariatrică, managementul traumatismelor abdominale și politraumatismelor, chirurgia hipertensiunii portale, precum și din domenii lansate din chirurgia generală: anesteziologia, chirurgia toracică și cardiacă, managementul sanitar etc.

Activitatea de cercetare a academicianului Gheorghe Ghidirim s-a materializat în 13 teze de habilitat și 19 de doctor în științe medicale pe care le-a condus. Clinica dlui academician Ghidirim a pregătit peste 20 secundari clinici, 150 rezidenți-chirurghi, Domnia Sa contribuind mult și la educarea a 55 de promoții de studenți ai Alma Mater. Posesorul unei culturi generale impresionante, toate publicațiile și comunicările de specialitate au ca trăsătură comună stilul clar, concis, dar în același timp captivant pentru cititor, îmbinând rigoarea științifică și talentul literar. De-a lungul anilor a publicat în țară și străinătate multiple lucrări științifice (peste 450), 5 monografii, 2 manuale, 15 brevete de invenție. Indiferent de treapta de formare a chirurgilor, fie studenți absolvenți, rezidenți sau specialiști, găsesc în prelegerile, lucrările publicate și monografiile Domniei Sale numeroase elemente practice, onest prezentate și încă de mare utilitate.

Noi, discipolii Domniei sale ne considerăm norocoși de faptul că soarta ne-a adus aproape de Domnia Sa: să-i învățăm lecțiile de chirurgie și de viață. Căci în toate ce face, ne demonstrează întotdeauna valorile supreme ale lucrurilor. Și nu în ultimul rând – bunătatea și simplitatea de Om Mare, din care este plămădită întreaga-i ființă și de care au parte din plin toți cei din jur care comunică cu Domnia Sa: fie pacienți, studenți, asistente sau infirmiere, fie colegi mai tineri sau nu prea. Este accesibil pentru fiecare, se angajează în problema fiecăruia, tuturor le are un cuvânt de spus, încurajându-i. Întotdeauna a pus în față caracterul umanist, grija față de cel sărman și aflat în suferință, respectul muncii și al calităților umane. Și mai e un lucru, care neapărat vreau să-l relatez: este felul Domniei sale de a vorbi, de a conversa, de a pune în discuție orice problemă de la egal la egal, fără a te face să simți marea distanță la care te afli ca subaltern, fără a-i simți înălțimea la care pe drept se află ca somitate. Astfel, aplecându-se la sufletul fiecărui dintre noi, ne face să ne simțim la același nivel, fără să ne dăm seama de aceasta. Noi, colegii, suntem norocoși datorită faptului că îi simțim prezența, sprijinul și grija părintească permanentă, aprobarea sau dezaprobarea Domniei sale în ceea ce facem.

Sunt domenii în care *niciodată* nu vor exista comparații. Cultura sa, dimensiunea multilaterală a personalității sale, stăpânirea și verticalitatea pe care le-a demonstrat de atâtea ori și le demonstrează în continuare, sunt *inegalabile și incomparabile*. Cu modestie, dar cu perseverență și tenacitate, academicianul Ghidirim s-a impus pe sine ca o adevărată personalitate notorie, de părerea căruia nu se poate să nu se țină seama, astfel fiind printre cei mai valoroși profesori de chirurgie și savanți, de care a avut parte vre-o dată medicina Moldovei. La jubileul de 80 ani Domnia Sa vine în fața pacienților, colegilor și discipolilor cu un palmares bogat de cunoștințe și experiențe de excepție pe care le-a acumulat în calea sa de glorie profesională și le împărtășește necondiționat în serviciul Societății și Poporului. Și ca un mare dascăl ce a investit în oameni, trăiește cu marea speranță, că tot ce a cultivat și a promovat cu atâta grijă, va da roadele așteptate. Căci, întotdeauna a înaintat față de sine și de noi, discipolii Domniei Sale, noi sarcini pe care trebuie să le atingem, cât de anevoioase ar fi. Iar exemplul său, activitatea și realizările sale, sunt argumentul care *ne face să credem că se poate*.

La moment aniversar îndeplinim acum modestul gând – drept respectuos omagiu, admirație și întreaga recunoștință Dumneavoastră, domnule academician, care prin jertfa propriei ființe, ați pus la baza devenirii noastre tot sufletul, forță creatoare a muncii, înalta conștiință a datoriei. Și cu ocazia frumoasei aniversări colaboratorii catedrei de Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi”, discipolii Dumneavoastră, Vă felicităm din suflet, urându-vă multă sănătate, energie creatoare și noi realizări întru prosperarea științei și practicii medicale. Să ne trăiți la mulți ani!

**Gheorghe Rojnovanu**

**Dr. hab. șt. med., profesor universitar**

## Academicianul Gheorghe PALADI la 90 de ani



Născut la 9 mai 1929 în suburbia Buiucani, mun. Chișinău, în familia numeroasă a agricultorilor Andrei Paladi și a Eudochiei Paladi, Gheorghe fiind mezinul dintre cei opt copii.

Studiile: a absolvit școala primară din sat, școala medie nr. 4 din Chișinău (a.1946) – renumită prin discipoli talentați și perseverenți (6 membri ai AȘM etc.); Institutul de Stat de Medicină din Chișinău (a.1951), apoi doctorantura din cadrul aceluiași institut. Cei cu diploma în medicină din 1951 au constituit promoția de aur – prima de la fondarea institutului, pe umerii căreia a căzut sarcini extrem de grele în timpuri de restriște. Stagii: Aplicarea substanțelor radioactive în domeniul medicinei, Institutul de Perfecționare al Medicilor din Moscova (1953). Centre International de l'enfance sur l'enseignement des aspects preventifs et sociaux de l'obstetrique, Paris (1978). Probleme globale ale evoluției proceselor demografice, Academia de Științe, New Delhi (1993).

Activitatea de muncă: 1951-1952 – șef de ambulatoriu la stația de cale ferată Ungheni; 1952-1967 – ordinator clinic, asistent, conferențiar, profesor al catedrei de obstetrică și ginecologie nr. 1 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (noua denumire a fostului Institut de Stat de Medicină); 1967-2001 – șef al aceleiași catedre, concomitent, în 1967-1993, îndeplinește funcția de specialist principal al Ministerului Sănătății al R. Moldova, devenind astfel unul dintre organizatorii serviciului obstetrical-ginecologic din țară. În 1995-1999 a fost academician coordonator al Secției de Științe Medicale a AȘM și membru al Prezidiului AȘM. În 2001-2006, cu interes și dăruire, se încadrează într-un nou domeniu de activitate în calitate de director fondator al Centrului de Cercetări Medicale și Socio-Demografice al AȘM, în prezent, această structură se regăsește în cadrul Institutului Național de Cercetări Economice. În 2008-2013 a fost membru al Comisiei Naționale pentru Acreditare și Atestare. La această vârstă onorabilă, dl Gheorghe Paladi rămâne în continuare să tuteleze Centrul de Cercetări Demografie în noua sa formulă în funcție de profesor consultant, iar, în paralel, din 2013 este și profesor consultant la Catedra de Obstetrică și Ginecologie a USMF “N. Testemițanu”. Cunoașterea și experiența, acumulate pe parcurs de 57 de ani, constituie pe drept valori naționale – parte a patrimoniului spiritual al neamului.

Activitatea științifică: 1957 – doctor în medicină, 1966 – doctor habilitat, 1967 – profesor universitar; 1993 – membru titular al Academiei de Științe a Moldovei. A fondat o prestigioasă școală științifică în domeniul obstetricii și ginecologiei. În cadrul acesteia, și-au susținut tezele de doctor și de doctor habilitat în medicină, precum și în domeniul demografiei 35 de cercetători. Direcțiile științifice prioritare vizează organizarea și stabilirea bazei tehnico-materiale a serviciului obstetrical-ginecologic din R. Moldova; infecțiile congenitale: antroponoza toxoplazmozei în patologia obstetricală și pediatrică; fiziologia și patologia sistemului feto-placentar; epidemiologia, diagnosticul și tratamentul tumorilor benigne ale uterului; endoscopia în diagnosticul și tratamentul patologiei ginecologice; evoluția și pronosticul proceselor demografice în R. Moldova; prematuri-

tatea, nașterea prematură, copilul prematur. Autor a peste 600 de lucrări științifice, inclusiv 12 monografii și 4 manuale, 45 de lucrări metodico-didactice, 10 brevete de invenție. Organizator a două Congrese Unionale (al XII-lea și al XIV-lea) ale obstetricienilor și ginecologilor (1969 și 1983), a două congrese republicane similare (1972 și 1993), a trei simpozioane unionale cu subiecte de interes major științific și profesional, de asemenea, a unui Congres și a 5 conferințe ce vizează probleme demografice.

Mențiuni: Eminent al Ocrotirii Sănătății (1957); Om emerit (1974), membru de onoare al Societății Internaționale de Psihologie și Medicină Prenatală și Perinatală (1978), membru de onoare al Societății Române de Obstetrică și Ginecologie, membru titular al Academiei de Științe a Moldovei (1993), membru al Academiei din New York (1995), cavaler al Ordinului Republicii (1995); laureat al Premiului de Stat al Republicii Moldova în domeniul Științei, Tehnicii și Producției (2001); Medalia „Nicolae Testemițanu” (2004); Medalia AȘM „Dimitrie Cantemir” (2006); membru al Uniunii Internaționale pentru Studiarea Populației (2005); membru de onoare al Academiei de Științe Medicale din România (2010); certificat de Laureat „Gala de premiere în sănătate”, manifestare organizată de Ministerul Sănătății al R.M. și Organizația Mondială a Sănătății (2012). Distins pe parcursul vieții cu Diplome de Onoare și Recunoștință ale Guvernului R.M., Academiei de Științe a Moldovei și USMF „N. Testemițanu”, inclusiv în anii (2013-2015).

### **La mulți ani!**

Colegiul de redacție al Buletinului AȘM  
Științe medicale

### Recomandări pentru autori!

1. Revista „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” este o ediție științifică periodică, în care sunt publicate articole științifice de valoare fundamentală și aplicativă în domeniul medicinei ale autorilor din țară și de peste hotare, informații despre cele mai recente noutăți în știința și practica medicală, invenții și brevete obținute, teze susținute pentru titlul de doctor și de doctor habilitat, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori).
2. Materialele ce se trimit pentru publicare la redacția revistei „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” vor include: varianta dactilografiată la două intervale cu mărirea caracterelor de 14 puncte, pe o singură față și de o singură parte, într-un singur exemplar (cu viza conducătorului instituției în care a fost elaborată lucrarea respectivă, confirmată prin ștampila rotundă) și două recenzii la articol, versiunea electronică pe CD în format Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Manuscrisele, însoțite de o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi prezentate la redacția revistei pe adresa: MD-2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare 1, et. 3, biroul 330, tel.: 27-07-57.
4. Nu vor fi permise pentru publicare articole ce au apărut în alte publicații medicale.
5. Una și aceeași persoană poate să publice în paginile revistei (poate fi autor sau coautor) nu mai mult de trei articole.
6. Articolele vor cuprinde în ordinea respectivă următoarele elemente:
  - a) titlul concis, reflectând conținutul lucrării;
  - b) numele și prenumele complet ale autorului, titlurile profesionale și științifice, denumirea instituției unde activează autorul;
  - c) introducere, materiale și metode, rezultate, discuții și concluzii, bibliografie;
  - d) rezumatele în limbile română, engleză și rusă cu titlul tradus (obligatoriu);
  - e) referințele bibliografice, care vor include obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor. Ex.: 1. Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3):854-8.
7. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 11 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat al unei lucrări publicate peste hotarele republicii. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și al figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.
8. Fotografiele, desenele vor fi de calitate, fiind prezentate în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).
9. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.
10. Redacția nu poartă răspundere pentru veridicitatea materialelor publicate.

COLEGIUL DE REDACȚIE

### Рекомендации для авторов!

1. Журнал „Вестник Академии Наук Молдовы. Медицина”, является научным изданием, в котором публикуются фундаментальные и прикладные медицинские научные статьи молдавских и зарубежных авторов, информация о последних новостях в области науки и медицинской практики, изобретениях и патентах, диссертациях в области медицины, клинических случаях, рецензии книг и журналов, реферативные ссылки по специальности, корреспонденции (мнения, предложения, письма).
2. Материалы для публикации направляются в редакцию „Вестника Академии Наук Молдовы Медицина”, в печатном виде (шрифт Times New Roman, 14 пунктов 2,0 интервала, на одной стороне листа), в двух экземплярах, на одном с подписью руководителя научного учреждения в котором выполнена работа, завизированное круглой печатью с двумя рецензиями на статью, а также электронная версия на CD диске в Microsoft Word 6.0-10.0.
3. Рукописи, сопровождаемые просьбой о публикации от лица авторов, будут представлены в редакцию по адресу MD-2001, Кишинев, бул. Штефан чел Маре, 1, офис 330, тел: 27 07 57.
4. Не будут приняты к изданию статьи, которые появились и в других медицинских журналах.
5. Один и тот же исследователь может быть автором либо соавтором не более чем в 3-х опубликованных работах.
6. Статьи должны содержать, в себя следующие элементы:
  - a) краткое название статьи, отражающее содержание работы;
  - b) полное имя и фамилия автора (ов), профессиональные и ученые звания, название учреждения, где работает автор;
  - v) введение, материалы и методы, результаты, обсуждение и выводы, список литературы;
  - г) статьи должны содержать резюме на румынском, русском и английском языках вместе с переведенным названием (обязательно);
  - д) реферативные ссылки должны включать обязательно: имя автора, название статьи (на языке оригинала), название журнала. Пример: 11. Devaney E. J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*, Ann Thorac Surg, 2001; 72(3), p. 854-8.
7. Размер текста (включительно список литературы) не должен превышать 11 страниц для общей статьи, 10 страниц для оригинальных исследований, 5 страниц для презентации клинических случаев, одна страница для рецензий, одна страница для резюме работ опубликованные за пределами страны. Размер рисунка или таблицы не должен превышать 1/2 страницы формата A4, а количество таблиц и рисунков в тексте будет не более половины числа машинописных страниц.
8. Фотографии и рисунки должны быть качественными и представлены в оригинале (или отсканированные с разрешением 300 точек на дюйм в формате TIFF).
9. Статьи, не соответствующие требованиям, указанным выше, будут возвращены авторам для доработки.
10. Редакция не несет ответственности за достоверность опубликованных материалов.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Recommendations for authors!

1. The scientific journal “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” is a periodical scientific edition publishes articles with fundamental and applicative values in medical domain of the country and foreign authors, information concern recent news of medical practice and science, obtained invention with patent, DPhil and dr. theses, clinical cases, journal and book reviews, scientific reviews, original research results (opinion, suggestion, letters).
2. The materials are sent to the redaction for publishing into “Bulletin of Academy of Sciences of Moldova. Medical sciences” will include: printed paper 2,0 line-to-line spacing Font Times New Roman, 14 in one exemplar (undersign by the top-manager of the institution, were was elaborated the respective work, confirmed by round stamp) and 2 reviews by article, electronic version on CD in format Microsoft Word 6.0-10.0
3. The manuscript, accompanied by publication application from the authors, will be presented at the redaction of the journal on the address MD-2001, Chisinau, bd. Stefan cel Mare 1, 3rd fl. office 330, tel. +373 27-07-57.
4. It is not permitted the articles published in another journal.
5. One person could be not author (or co-author) more than in three articles.
6. Requirements submissions for posting on the magazine:
  - a) The title of the article, concise and reflecting the work contence.
  - b) The complete names and initials of authors, professional and scientific titles, name of institution, were the authors activates.
  - c) Introduction, materials, methods, results, discussion, conclusion, bibliography.
  - d) Summary in Romanian, English and Russian including the obligatory translated title.
  - e) Bibliography will include obligatory: Authors (family names, initials of the first name), title of the cited article (in original language), the journal (with international abbreviation), age edition, volume page numbers. Ex: Devaney E.J., *Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience*. Ann. Thorac. Surg., 2001; 72(3): 854-8.
7. Text dimensions (inclusive bibliography) must be till 11 pages for general review, 10 pages for original research articles, 5 pages – case presentation, one page - for review, 1 page for abstract of the work published aboard. The dimensions of one figure or one table must be no more than 1/2 A4 page, and the numbers of the tables and figures from the text must be 1/2 -1 from total numbers of printed pages.
8. The photos and pictures must be qualitative, presented in original (or scanned by 300dpi resolution in TIFF format).
9. The articles which does not correspond to mentioned request will be sent back to the authors to be performed the necessary modification.
10. The redaction does not have the responsibility for data validity of published materials.

COLLEGIUM FOR REDACTION.

**Lista fondatorilor  
publicației periodice „Buletinul Academiei de Științe a Moldovei.  
Științe Medicale”**

**1. Academia de Științe a Moldovei.**

Adresa juridică: MD 2001, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 1.

Reprezentant – Gheorghe Țîbîrnă, academician,  
redactor-șef al Secției de Științe Medicale

**2. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare, 165.

Reprezentant – Ion Ababii, prof. univ., rector

**3. Universitatea Liberă Internațională din Moldova.**

Adresa juridică: MD 2012, Chișinău, str. Vlaicu Pârcălab, 52.

Reprezentant – Andrei Galben, academician, rector

**4. IMSP Institutul Spitalul Clinic Republican.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29.

Reprezentant – Anatol Ciubotaru, doctor habilitat, profesor

**5. IMSP Institutul de Cardiologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 20.

Reprezentant – Vitalie Moscalu, conf. cercet., director

**6. IMSP Institutul Oncologic.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 30.

Reprezentant – Catrinici Larisa, director

**7. Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Sănătății Mamei și Copilului.**

Adresa juridică: MD 2060, str. Burebista, 93.

Reprezentant – Sergiu Gladun, conf. univ., director

**8. IMSP Institutul de Ftiziopneumologie.**

Adresa juridică: MD 2025, Chișinău, str. C. Vîrnav, 13.

Reprezentant – Sofia Alexandr, director

**9. IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Korolenko, 2.

Reprezentant – Gricore Zapuhlii director, prof. univ.

**10. Centrul Național de Sănătate Publică.**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Gh. Asachi, 67-A.

Reprezentant – Luminița Suveică, medic-șef

**11. IMSP Institutul de Medicină Urgentă.**

Adresa juridică: MD 2004, Chișinău, str. T. Ciorbă, 1.

Reprezentant – Mihail Ciocanu, director, dr. hab. șt. med.

**12. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie**

Adresa juridică: MD 2028, Chișinău, str. Academiei 1.

Reprezentant – Ion Mereuță, director, prof. univ.

**DRAGI CITITORI,**

„Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale” oferă spațiu publicitar întreprinderilor de fabricare a preparatelor medicamentoase autorizate, pentru a atrage interesul public asupra producției lor, organizațiilor care se ocupă cu importul și exportul medicamentelor, instituțiilor de cercetări științifice în domeniile medicinei, în scopul popularizării activității lor și a realizărilor obținute, instituțiilor curativ-profilactice, pentru a face reclamă mijloacelor terapeutice, metodelor de tratament tradiționale și moderne, experienței avansate, și altor organizații.

Bun de tipar 23.05.2019  
Format 60x84/8  
Coli de tipar 31,0  
Tiraj: 200 ex.  
Comanda nr. 7

Tipografia Academiei de Ştiinţe a Moldovei  
mun. Chişinău, str. Petru Movilă, 8