

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris
CZU.: 616.348-002:616.36-08 (043.2)

JUCOV ALINA

**COLITA ULCEROASĂ ȘI PATOLOGIA HEPATICĂ:
INTERRELAȚII CLINICE ȘI PARACLINICE**

321.01 – BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Conducător științific:

ȚURCAN Svetlana, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

ȚÎBÎRNĂ Ion, dr. hab. șt. med., prof. univ.

BELEV Nicodim, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Componenta consiliului științific specializat:

CUROCICHIN Ghenadie, președinte, dr. hab. șt. med., conf. univ.

BERLIBA Elina, secretar științific, dr. șt. med., conf. univ.

PEDERSON Natalia, PhD MD, Danemarca.

PÂNTEA Victor, dr. hab. șt. med., prof. univ.

PUIU Sergiu, dr. șt. med.

GHINDA Sergiu, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

TIMIȘ Toader, dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea tezei va avea loc la 03 aprilie 2019, ora 14.00, în ședința Consiliului Științific Specializat D 321.01-01 din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165, or. Chișinău, MD 2004), etajul 2, sala de conferințe 205.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca IP USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și la pagina web (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la 27 februarie 2019.

Secretar științific al Consiliului științific specializat:

dr. șt. med., conf. univ.

Berliba Elina

Conducător științific:

dr. hab. șt. med., conf. univ

Țurcan Svetlana

Autor

Jucov Alina

© Jucov Alina, 2019

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. La începutul secolului al XXI-lea, bolile inflamatorii intestinale (BII) au devenit o patologie globală, cu incidență accelerată în țările nou-industrializate, ale căror societăți au devenit mai occidentale. Incidența BII variază semnificativ pe plan global, cu rata incidenței colitei ulcerative (CU) și bolii Crohn (BC) în limitele de 0,5–24,5 și, respectiv, 0,1–16 la 100.000 locuitori. În ultimele două decenii se observă creșterea incidenței și prevalenței BII în unele țări ale Europei de Est și în Asia. A fost presupus că acest fenomen este legat de tendința spre industrializare, de trecerea la un mod de viață ”vestic”, inclusiv de schimbările în dietă și de îmbunătățirea condițiilor igienice [1].

În Republica Moldova, în ultimii ani, conform datelor statistice oficiale ale Centrului Național de Management în Sănătate, se observă o tendință de creștere a incidenței BII [2]. Media incidenței BII pe republică, în anii 1998–2008, a constituit 3,7 cazuri la 100.000 populație, iar în perioada 2009–2017, această medie s-a majorat până la 4,8 cazuri la 100.000 persoane. Tendința de creștere este mai evidentă în rândurile populației urbane. De exemplu, incidența medie a BII în Chișinău, în anii 2007–2011, a constituit 2,9 cazuri / 100.000 populație, iar în 2012–2017 deja 6,2 cazuri. Astfel, incidența BII s-a majorat de mai mult de două ori.

Colita ulcerativă, care se referă la bolile inflamatorii intestinale, în ultimii ani reprezintă un interes științific deosebit din cauza creșterii incidenței și agravării evoluției bolii [3, 4]. Evoluția BII devine mai gravă inclusiv din cauza manifestărilor severe extraintestinale și a patologiei asociate, nu în ultimul rând a bolilor hepatice. BII sunt asociate cu diferite afecțiuni hepatobiliare, raportate atât la boala Crohn, cât și la colita ulcerativă. Acestea pot să apară în orice moment în evoluția naturală a bolii. Prevalența afectării hepatice în BII variază de la 3% la 50%, conform rezultatelor obținute în diferite studii [5].

Boala ficatului gras este considerată cea mai frecventă afectare hepatobiliară în BII, pe când colangita sclerozantă primară este cea mai specifică. Mai puțin frecvent, tulburările hepatobiliare asociate BII includ: sindromul overlap al hepatitei autoimune/colangitei sclerozante primare, colangiopatia asociată cu IgG4, colangita biliară primară, amiloidoza hepatică, hepatita granulomatoasă, colelitiaza, tromboza venei porte și abcesul hepatic. Spectrul acestor manifestări variază în funcție de gradul de afecțiune inflamatorie intestinală. Tratamentul BII poate provoca toxicitate hepatică, deși incidența complicațiilor grave rămâne scăzută.

Cu toate acestea, diagnosticarea timpurie a afectărilor hepatice are importanță majoră, deoarece influențează conduita terapeutică. Conform studiilor efectuate recent, se presupune că infecția cu virusul hepatitei B și C se întâlnește mai frecvent la pacienții cu colită ulcerativă, comparativ cu populația generală, și infecția virală are un impact negativ asupra evoluției CU. La

moment, datele referitor la prevalența hepatitelor virale și la spectrul patologiei hepatice în CU sunt contradictorii. Mai multe probleme rămân nerezolvate în ceea ce privește relația dintre BII și infecția cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC). De exemplu, prevalența hepatitei cronice virale B (HVB) și hepatitei cronice virale C (HVC) la pacienții cu BII este puțin studiată în Europa de Est și nu este cercetată în Republica Moldova. De asemenea, este studiată insuficient influența posibilă a infecțiilor cu VHB și/sau VHC asupra activității și evoluției BII, în general, și asupra evoluției colitei ulcerative, în particular.

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Prevalența HVB și HVC devine o problemă din ce în ce mai stringentă atât la nivel global și regional, cât și la nivel național. Moldova face parte din zonele considerate endemice pentru hepatita virală B, de aceea studierea interrelațiilor dintre CU și infecția cu VHB prezintă un interes deosebit. Studiile ce vizează prevalența ADN VHB sunt puține, informația la momentul actual fiind insuficientă [6]. În Moldova nu au fost desfășurate studii pentru evaluarea prevalenței infectării cu virusul hepatitei B în populație generală. Există date oficiale referitor la răspândirea infecției cu virusul hepatitei B, însă ele sunt bazate pe înregistrarea cazurilor de îmbolnăvire numai din contul autoadresării și, bineînțeles, nu reflectă situația reală. Trebuie de menționat că investigațiile privind răspândirea virusului hepatitei virale C la persoanele afectate de BII sunt foarte rare și uneori contradictorii. Nu există informații concludente cu privire la interrelația cu VHC în rândul pacienților cu BII, sunt insuficiente studii ce vizează influența infecției cu VHC asupra CU [7]. Luând în considerație cele enumerate mai sus, s-a inițiat realizarea unui studiu complex privitor la analiza prevalenței patologiei hepatice virale/nevirale în colita ulcerativă. Un alt aspect conceptual se referă la analiza influenței patologiei hepatice virale/nevirale asupra particularităților clinico-paraclinice și evoluției colitei ulcerative.

Scopul studiului constă în evaluarea frecvenței afectărilor hepatice în colita ulcerativă și depistarea influenței bolilor hepatice asupra caracteristicilor clinice, paraclinice și evolutive ale CU.

Obiectivele lucrării:

1. Determinarea frecvenței și a spectrului afectărilor hepatice în CU.
2. Studierea frecvenței infecției cu VHB în CU și determinarea influenței infecției cu VHB asupra caracteristicilor CU.
3. Analiza frecvenței infecției cu VHC în CU și depistarea relațiilor dintre VHC și CU.
4. Evaluarea frecvenței steatozei hepatice în CU și a influenței acesteia asupra particularităților CU.
5. Elaborarea recomandărilor pentru diagnosticul patologiei hepatice asociate CU.

Metodologia cercetării științifice. Pentru atingerea scopului și a obiectivelor stabilite, a fost realizat un studiu prospectiv, bazat pe metode de cercetare contemporane, care a inclus 230 de bolnavi cu diagnosticul de CU confirmat după criteriile internaționale ECCO. Pentru analiza comparativă a răspândirii infecției cu VHB și/sau VHC, a fost cercetată frecvența depistării infecției la 66.283 de donatori de sânge din același an. Analiza particularităților clinice, paraclinice și evolutive ale CU la pacienții cu patologii hepatice virale sau nevirale a fost efectuată pentru determinarea interrelațiilor dintre VHC/VHB, steatoza hepatică și CU. Datele necesare au fost acumulate utilizând un chestionar standardizat. Datele obținute după acumularea materialului primar au fost introduse în baza de date electronice, rezultatele au fost supuse prelucrării statistice computerizate prin aplicarea programului statistic SPSS-10 IBM Statistics pentru Windows, Microsoft Excel 2010, prin metodele de analiză descriptivă, variațională, corelațională.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Pentru prima dată a fost efectuat un studiu complex ce a permis evaluarea frecvenței bolilor hepatice virale și celor nevirale la bolnavii cu colită ulcerativă în Republica Moldova – regiune cu o răspândire înaltă a bolilor hepatice, în special de genă virală. A fost cercetat impactul infecției cu virusurile hepatitelor de genă virală asupra evoluției clinico-paraclinice a colitei ulcerative, constatarea rezultatelor a permis elaborarea recomandărilor de conduită clinică, pentru ameliorarea prognosticului și minimizarea complicațiilor.

Problema științifică soluționată în teză. A fost determinată frecvența și spectrul afectărilor hepatice în CU, fapt ce a permis de a identifica pentru prima dată prevalența bolilor hepatice la pacienții cu colită ulcerativă din Republica Moldova. Analiza frecvenței infecției cu VHB și determinarea influenței acestora asupra caracteristicilor CU au condus la ipoteza că asocierea infecției cu virusul hepatitei B agravează evoluția colitei ulcerative. Determinarea infecției cu VHC și analiza interrelațiilor VHC cu colita ulcerativă nu au demonstrat influența HVC asupra caracteristicilor și evoluției CU. A fost evaluată frecvența și influența steatozei hepatice asupra particularităților CU și s-a constatat că steatoza hepatică are interrelații inverse cu caracteristicile și evoluția CU. La pacienții cu diagnosticul confirmat de colită ulceroasă nespecifică asociată cu patologia hepatică virală s-a constatat că determinarea markerilor virali a condus la confirmarea timpurie a afectării hepatice.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Studiul efectuat a adus un aport semnificativ prin depistarea frecvenței bolilor hepatice virale și a celor nevirale la bolnavii de CU din regiunea endemică pentru bolile hepatice. În baza studiului s-a determinat că există o relație reciprocă între particularitățile colitei ulcerative și infecția cu virusului hepatitei B. Infecția cu VHB influențează negativ caracteristicile și evoluția CU. La fel de importante sunt rezultatele

obținute în privința impactului HCV, care au demonstrat că prezența infecției cu VHC nu influențează asupra caracteristicilor și evoluției CU. Studiul dat a stabilit că asocierea steatozei hepatice la bolnavii de CU are interrelații inverse asupra caracteristicilor și evoluției CU. Aceste rezultate sunt de asemenea importante pentru argumentarea includerii obligatorii a screeningului markerilor virali în Protocolul Clinic National pentru toți pacienții cu colită ulceroasă, având însemnătate pentru constatarea timpurie a afectărilor hepatice, pentru organizarea unui management de tratament selectiv, precum și pentru prevenirea complicațiilor.

Rezultatele științifice obținute, recomandările practice elaborate au fost implementate în activitatea curativă a specialiștilor gastroenterologi din IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, secția de Gastroenterologie, în procesul didactic la Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Au fost elaborate și implementate trei certificate de inovație: „Metodă de monitorizare a pacienților cu colită ulcerativă utilizând testul cu calprotectină”; „Metodă de optimizare a diagnosticului hepatitei cronice virale B la pacienții cu colită ulcerativă”; „Metodă de optimizare a tratamentului pacienților cu colită ulcerativă în baza examinării markerilor hepatitelor cronice virale”. A fost obținut un certificat de înregistrare a dreptului de autor și a drepturilor conexe: „Colita ulceroasă și patologia hepatică: interrelații clinice și paraclinice” (nr. 6175 din 18 septembrie 2018).

Aprobarea rezultatelor științifice. Materialele tezei au fost prezentate și discutate la: Ședințele Disciplinei de gastroenterologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” (2014, 2015, 2016, 2017); Congresul Național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă, Craiova, România, 2018; Congresul al IV-lea al medicilor de familie din Republica Moldova cu participare internațională, Chișinău, 16-17 mai 2018; Congresul Național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă, București, România, 2017; Conferința Științifică anuală a colaboratorilor și studenților IP USMF „N. Testemițanu” (2016, 2017); 4th UpDate on Hepatology 2017 „A panoramic view”. București, România, 6-7 aprilie 2017; Expoziția Internațională specializată „INFOINVENT 2017”, Chișinău, ediția a XV-a; Congresul de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”, Chișinău, 2017; Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova, ediția 2017; Congresul Național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă, Cluj-Napoca, România, 2016; Conferința Națională de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională, Chișinău, 16 iunie 2016; Congresul IV Național de gastroenterologie și hepatologie cu participare Internațională, Chișinău, 25-26 iunie 2015; Programul Mesei rotunde științifico-practice „Manifestări extrahepatice în patologia ficatului”, Chișinău, 28 decembrie 2015; 10 th Congress

of ECCO, Barcelona, Spania, 2015; Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря», Ternopol, Ucraina, 2014; Congresul al III-lea Național de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională, Chișinău, 20-21 iunie 2014; Al 4-lea Congres medical național cu participare internațională al rezidenților și tinerilor specialiști „MedEspera” al IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2014.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere publică la ședința Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă a IP USMF „Nicolae Testemițanu” din 5 aprilie 2018 și la ședința Seminarului științific de profil din domeniul științei medicale: 321. Medicină generală. Specialitatea: 321.01 – „Boli interne (gastroenterologie, pulmonologie, hepatologie, nefrologie)”; 321.02 – „Endocrinologie”; 321.08 – „Dermatologie și venerologie” din cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”, 19 iunie 2018.

Publicații la tema tezei. Materialele cercetării au fost expuse în 18 publicații științifice inclusiv, 1 capitol în monografie editată în străinătate, 5 articole și teze în ediții cu factor de impact, 1 articol în ediții internaționale recunoscute, 10 articole în ediții naționale de tipul B și 1 articol în ediție de tipul C.

Volumul și structura tezei. Lucrarea este expusă pe 142 de pagini de text electronic; constă din introducere, 3 capitole, concluzii și recomandări practice, bibliografie cu 137 de titluri. Materialul iconografic conține 58 tabele, 35 figuri și anexe.

Cuvintele-cheie: colită ulcerativă, hepatită cronică, infecția cu virusul hepatitei B, infecția cu virusul hepatitei C, steatoză hepatică, boli hepatice.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL MANIFESTĂRIILOR EXTRAINTESTINALE ȘI BOLILOR ASOCIATE COLITEI ULCERATIVE (REVISTA LITERATURII)

Efectuând trecerea în revistă a literaturii de specialitate, sunt analizate critic viziunile moderne privind manifestările diverse ale bolilor inflamatorii intestinale. Este prezentată definiția acceptată de majoritatea autorilor pentru noțiunile de „manifestări extraintestinale în CU” și „boli” asociate CU”.

Sunt analizate minuțios următoarele manifestări extraintestinale: diferite forme de artropatii, manifestări cutanate, oculare. O atenție deosebită a fost acordată analizei publicațiilor în domeniul maladiilor hepatice în colita ulcerativă. Este reflectat faptul că bolile hepatice pot avea diferite interrelații cu colita ulcerativă [8]:

- patologia hepatică asociată CU, cu mecanism patogenetic comun (hepatopatiile reactive, colangita primară sclerozantă etc.);
- patologia hepatică de diferită geneză, asociată cu CU (hepatitele virale, boala ficatului gras etc.);
- patologia hepatică cauzată de complicațiile CU (tromboza venei porte și celei splenice);
- patologia hepatică cauzată de efectele secundare ale medicației.

Conform diferitor surse, circa 50% de bolnavi de CU suferă de patologie hepatobiliară pe parcursul evoluției bolii intestinale. Teste funcționale hepatice și/sau modificări imagistice sunt diagnosticate la 11–49% din pacienții cu BII [9]. Majoritatea autorilor din SUA și Europa menționează faptul că CU se asociază frecvent cu colangita primară sclerozantă și mai rar cu alte boli hepatice autoimune.

Actualmente, în literatura modernă sunt insuficient reflectate frecvența și caracterul hepatitelor virale asociate cu colita ulcerativă. Datele din studii unice sunt contradictorii, fapt ce se explică probabil prin numărul mic de pacienții în diferite cercetări. În revista literaturii se subliniază lipsa informației în domeniul dat în Republica Moldova – zonă endemică pentru bolile hepatice virale.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE

Cercetarea s-a desfășurat în Departamentul de Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din

Republica Moldova. Materialul clinic a fost acumulat în Clinica de gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican în perioada 2015–2016. În studiul prospectiv au fost incluși consecutiv pacienții cu colită ulcerativă care au fost tratați ambulatoriu sau staționar. Înainte de înrolarea participanților în studiu, a fost obținut consimțământul lor informat. Subiecții au fost selectați în baza unor criterii de includere și de excludere, fiind supuși investigațiilor clinico-anamnestice și paraclinice în baza unui design desfășurat (Figura 2.1). Studiului sa desfășurat conform exigențelor etice și prevederilor deontologice privind drepturile depline a pacienților și cercetarea medicală, fiind avizat favorabil de către Comitetului de etică a cercetării (nr. 45 din 03.06.2015) al IP USMF „Nicolae Testemițanu”. În studiu au participat 230 de bolnavi de CU incluși consecutiv în screeningul maladiilor hepatice asociate. Pentru analiza comparativă a răspândirii infecției cu VHB și/sau VHC, a fost cercetată frecvența depistării infecției la 66.283 de donatori de sânge din anul 2016. Informația a fost acumulată în colaborare, prin contractul respectiv cu Centrul Național de Transfuzie a Sângelui. Protocolul metodologic a abordat două tipuri de cercetări: studiu descriptiv și studiu caz-control.

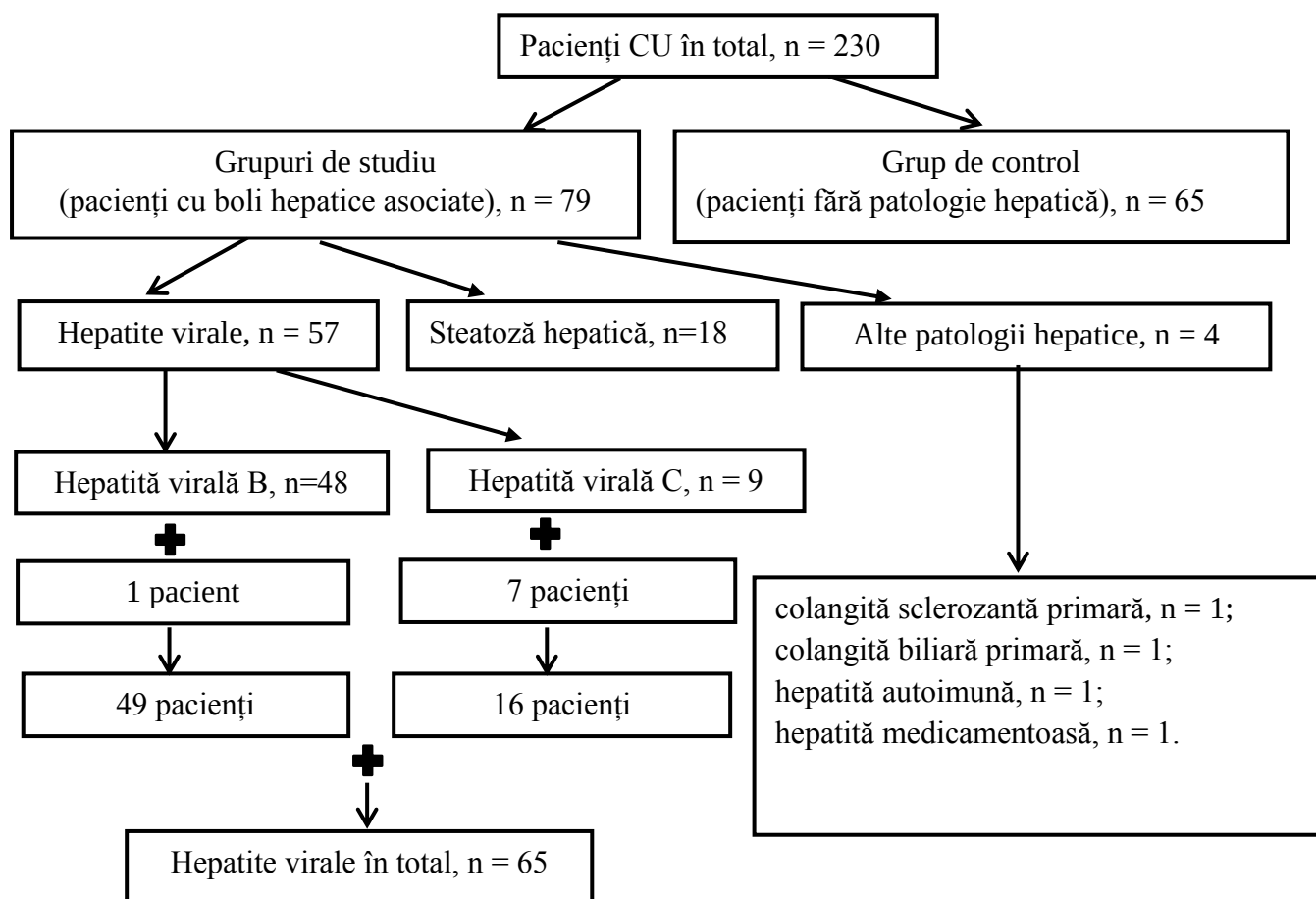


Figura 2.1. Designul general al studiului

2.1. Metodele de cercetare utilizate

Evaluările pacienților incluși în studiu au presupus anchetarea și au constat în colectarea și înregistrarea datelor personale, examinarea clinică: status ponderal, index de severitate după Truelove & Witts, scorul Mayo, extinderea afectării cauzate de CU, date clinice privind ficatul (simptome și sindroame), examinări paraclinice și instrumentale și corijarea terapeutică.

Conform recomandărilor OMS s-a efectuat antropometria, după formula Quetelet: în kg/m^2 , pentru aprecierea indicelui masei corporale (IMC). Formula dată presupune patru clase ale IMC. Astfel, aprecierea ca subponderal prevede $\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$; $\text{IMC}: 18,6\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ – normoponderal; $\text{IMC}: 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ – preobezitate; $\text{IMC}: 30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ – obezitate gr. I; $\text{IMC}: 35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$ – obezitate gr. II; $\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$ – obezitate gr. III.

Probele de laborator au fost efectuate în laboratorul IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, laboratoarele „Synevo” și „Invitro”. Pentru interpretarea rezultatelor s-au folosit valorile de referință aprobate de laboratoarele respective. Examinarea paraclinică a inclus următorii indici de laborator pentru evaluarea activității CU: proteina C reactivă, VSH, numărul de leucocite și cel de trombocite. Calprotectina fecală, nivelul căreia corelează cu gradul de inflamație în CU, a fost utilizată după indicații pentru evaluarea activității CU.

Pentru evaluarea prevalenței bolilor hepatice de diferită etiologie, la 230 de pacienți cu diagnosticul confirmat de colită ulcerativă au fost examinate probele hepatice de rutină: sindromul citolitic – prin dozarea alaninaminotransferazei (ALT), aspartataminotransferazei (AST); sindromul colestatic – prin dozarea bilirubinei cu fracțiile sale, a fosfatazei alcaline (FA) și a gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP); sindromul metabolic – prin dozarea protrombinei și albuminei serice.

Pentru screeningul infecțiilor cu virusul hepatitelor B și C, la pacienții diagnosticați cu colită au fost examinați markerii virali: HBsAg, anti-HBcor, HBeAg și anti-VHC. Toți pacienții cu cel puțin un marker pozitiv au fost examinați pentru nivelul de viremie, cu analiza cantitativă sau calitativă ADN-VHB și/sau ARN-VHC.

Testarea markerilor virusului hepatitei B (HBsAg, anti-HBcor și HBeAg) a fost efectuată prin metoda imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență [10, 11]. La pacienții cu HBsAg pozitiv a fost aplicat testul cantitativ, iar la cei cu anti-HBcor – testul calitativ pentru depistarea ADN-VHB în sânge.

Testul de diagnostic pentru infecția cu VHC constă în depistarea anticorpilor anti-HCV – metodă de determinare imunochimică cu detecție prin electrochemiluminiscență. La toți pacienții cu anti-VHC pozitiv ulterior a fost efectuat testul cantitativ ARN-VHC.

În caz de semne clinice și/sau paraclinice ale bolilor cronice difuze ale ficatului, în absența markerilor hepatitelor virale au fost examinați markerii bolilor hepatice autoimune: anticorpii antinucleari, anticorpii anti-mușchi netezi, anticorpii anti-LKM1, anticorpii antimitocondriali.

Metodele instrumentale. Diagnosticul de colită ulcerativă a fost confirmat după criteriile recomandate de ECCO, utilizând datele clinice, endoscopice și histopatologice. Criteriile endoscopice specifice CU active au fost: inflamație continuă confluentă concentrică a mucoasei, edem și hiperemie a mucoasei, desen vascular absent sau frust, mucoasă cu aspect granulos, hemoragii de contact, peteșii și echimoze, eroziuni și ulcere de formă neregulată, pseudopolipi, mucus, sânge și puroi în lumenul intestinal, afectare difuză ce se răspândește proximal.

Pentru precizarea caracterului de afectare hepatică, inclusiv pentru diagnosticarea steatozei hepatice, au fost aplicate: examinarea ultrasonografică și, după indicații, USG-Doppler a sistemului portal și/sau elastografia tranzitorie hepatică (aparatură Fibroscan).

Examinarea ultrasonografică este o metodă de diagnostic neinvazivă, utilizată pe larg în diagnosticarea steatozei hepatice în Republica Moldova. Cercetătorul Bargiggia, în studiul efectuat recent, remarcă faptul că estimarea steatozei hepatice prin ultrasonografie are o sensibilitate de 85% (CI 95%: 79,5-88,9%) și o specificitate de 94% (95% CI: 87,2-97%) [12, 13].

Fibroscanul (elastografia tranzitorie hepatică) presupune o investigație de ultimă generație, cea mai frecventă metodă neinvazivă utilizată în determinarea fibrozei și steatozei hepatice. Rezultatul Fibroscan este mediana a 10 măsurări valide și se măsoară în kilopascali – kPa (valorile pot fi cuprinse între 2,5 și 75 kPa). Interpretarea acestor valori diferențiază patru grade de fibroză: de la f1 la f4.

2.2. Elementele de analiză statistică utilizate în cadrul studiului

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată computerizat cu ajutorul pachetului de program statistic SPSS-10 IBM Statistics pentru Windows, versiunea 20 Microsoft Excel 2010. Parametrii calitativi au fost comparați prin criteriu χ^2 Pearson și în caz de număr mic a parametrilor – prin metoda Fișer. 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 grupe de parametri s-a efectuat prin utilizarea analizei dispersionale. Pentru aprecierea corelației între unele fenomene studiate a fost aplicat coeficientul de corelare liniară Pearson (r). Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată statistic semnificativă.

3. SPECTRUL ȘI ROLUL BOLILOR HEPATICE ÎN COLITA ULCERATIVĂ

3.1. *Spectrul și frecvența bolilor hepatice în colita ulcerativă*

Printre cei 230 de bolnavi de CU, patologia hepatică cronică s-a depistat în 79 de cazuri (34,3%; ÎI 95% [27,8-40,0]). Acești pacienți suferă de infecția cu virusul hepatitei virale B, virusul hepatitei virale C, steatoză hepatică și alte afecțiuni, după cum urmează:

- afectarea hepatică cauzată de VHB – 48 de cazuri (20,9%; ÎI 95% [15,2-25,6]):
 - hepatită cronică B, HBeAg negativă (HBsAg+, anti-HBcor+, ADN HBV+) – 11 cazuri (4,8%; ÎI 95% [1,7-7,0]);
 - infecție cu VHB, HBsAg negativă (anti-HBcor+, ADN HBV-) – 37 de cazuri (16,1% ÎI 95% [9,1-23,1]);
- afectarea hepatică cauzată de VHC:
 - anti-HCV+, ARN HCV pozitiv – 9 cazuri (3,9%; ÎI 95% [1,4-6,4]).
- steatoza hepatică – 18 cazuri (7,8%; ÎI 95% [4,4-11,3]);
- alte patologii hepatice:
 - colangită sclerozantă primară – 1 caz (0,4%; ÎI 95% [-0,4-1,3]);
 - colangită biliară primară – 1 caz (0,4%; ÎI 95% [-0,4-1,3]);
 - hepatită autoimună – 1 caz (0,4%; ÎI 95% [-0,4-1,3]);
 - hepatită medicamentoasă – 1 caz (0,4%; ÎI 95% [-0,4-1,3]).

La 230 de bolnavi de CU cercetați, anti-HBcor, izolat sau în combinație cu alți markeri ai hepatitei virale B, a fost determinat destul de frecvent – 20,4% de pacienți, ceea ce înseamnă că fiecare al 5-lea a contactat cu infecția VHB (Tabelul 1). Frecvența depistării anti-HBcor la donatorii de sânge investigați a fost și mai înaltă – 35,7% ($p < 0,001$).

HBsAg a fost depistat în 4,8% cazuri, fiind întâlnit mai des, comparativ cu grupul de control – 1,3% ($p < 0,001$). La acești pacienți s-a depistat concomitent anti-HBcor, rezultate ce sunt caracteristice pentru hepatita cronică cu VHB. Prezența la acești bolnavi a infecției cronice virale B a fost confirmată prin testul pozitiv al ADN HBV – la toți au fost determinate grade diferite de viremie în sânge. Totodată, un test pozitiv al ADN HBV a fost depistat la un bolnav cu anti-HBcor izolat.

Tabelul 3.1. Frecvența depistării markerilor hepatitelor virale B și C la pacienții cu colită ulcerativă

Markerii hepatitelor virale	Grupul de studiu (n=230)		Grupul de comparație (n=66283)		P*
	n	%	n	%	
Anti-HBcor în total	48	20,4	23696	35,7	< 0,001
HBsAg	11	4,8	901	1,3	< 0,001
ADN VHB	11	4,8	-	-	-
Anti-HCV	9	3,9	449	0,7	< 0,001
ARN VHC	9	3,9	-	-	-

Notă. * – criteriul χ^2 .

Așadar, la 11 (4,8%) pacienți cu colită ulcerativă a fost diagnosticată infecția cronică cu VHB. La toți aceștia, rezultatelor clinice de laborator și instrumentale au confirmat prezența afectării cronice hepatice. Este de menționat că 10 din 11 bolnavi au avut vârsta mai mare de 35 de ani (vârsta medie = $48,4 \pm 12,0$ ani), adică se referă la populația care nu a fost vaccinată conform programelor naționale.

Republica Moldova face parte din zonele considerate endemice pentru hepatita virală B. Conform datelor statisticii medicale oficiale, incidența hepatitei cronice B în Moldova constituie 40 la 100.000 populație, însă unele studii au demonstrat că răspândirea reală a infecției este mult mai înaltă [14, 15]. Noi am comparat prevalența hepatitelor virale în CU și la donatori. Incidența între donatori nu reflectă răspândirea în populația generală, însă indicatorii sunt mai veridici în comparație cu datele bazate pe autoadresare. În studiul dat, frecvența de depistare a HBsAg la pacienții ce au CU a constituit 4,8%, fiind un indicator cu valoare mult mai mare comparativ cu donatorii de sânge – 1,3% ($p < 0,001$), ceea ce reflectă în anumită măsură situația existentă în populație. Așadar, în Republica Moldova, spre deosebire de țările din Europa de Vest, pacienții care suferă de CU trebuie să fie considerați un grup de risc pentru hepatita virală B. Acest fapt are probabil legătură cu zona endemică și cu multiplele manipulații medicale invazive de care are nevoie această categorie de pacienți.

În ceea ce privește infecția cu VHC, studiul actual a depistat anti-VHC pozitiv la 3,9% din persoanele bolnave de CU și la toți a fost prezentă hepatita cu niveluri de ARN-VHC detectabile. În grupul de control, anti-VHC a fost depistat la 0,7% din donatorii de sânge. Hepatita virală C la bolnavii de CU se depistează de cinci ori mai frecvent, comparativ cu donatorii de sânge ($p < 0,001$).

Analiza comparativă cu datele din literatură a demonstrat că prevalența hepatitei virale C în CU în Moldova este semnificativ mai înaltă decât în alte țări ale Europei, unde au fost efectuate investigații analogice. De exemplu, studiul realizat în 2001 de L. Biancone [16] prezintă o frecvență de 0,6% de depistare a anticorpilor la virusul hepatitei C la bolnavii de colită ulcerativă, aceasta fiind semnificativ mai joasă decât în grupul de control, unde constituia 5,1%. În cercetarea efectuată în 2005 de S. Bargiggia ș.a. [17], frecvența depistării anti-HCV la bolnavii de CU a alcătuit 10,9%. F. Morisco și coaut, în studiul lor din anul 2013, au raportat o prevalență a anti-HCV egală cu 4,5% [18], semnificativ mai mare decât în populația generală a Italiei ($\approx 2,5\%$). În același an, în studiul realizat de A. Papa [19] în Italia s-a dovedit că răspândirea anti-HCV în rândul pacienților cu BII este mai joasă decât în populație. Totodată, acest autor nu a depistat nici măcar un caz de hepatită virală C la cei 117 pacienți afectați de colita ulcerativă. Variația datelor demonstrează că hepatita virală C este o infecție endemică și este răspândită neuniform în diferite regiuni, chiar în cadrul unei țări.

Alte patologii hepatice au fost diagnosticate relativ rar: 1 caz (0,4%) de colangită sclerozantă primară și câte un caz de colangită biliară primară, hepatită autoimună, hepatită medicamentoasă.

În grupul studiat, colangita sclerozantă primară a fost diagnosticată semnificativ mai rar, comparativ cu datele literaturii din Europa de Vest și SUA – 0,4% și de la 2,4% până la 7,5% [20]. Însă datele obținute în Republica Moldova sunt similare cu rezultatele studiului efectuat de către colegii din România în perioada 2011–2016 și prezentate la al XXXVI-lea Congres Național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă (Cluj-Napoca, 2016) [21]. Rezultatele studiului au constatat că, din 852 de pacienți cu BII, colangita sclerozantă a fost diagnosticată la 6 pacienți suferinzi de CU (1,07%) și la 2 cu BC (0,59%). Acest fapt poate fi explicat prin genotipuri diverse de CU în diferite populații. În studiul nostru a fost diagnosticat un caz de colangită biliară primară (0,4%) la o pacientă cu vârsta de 52 de ani, fiind asociată cu o evoluție relativ favorabilă a CU, cu acutizări rare, de activitate minimă. În literatură, actualmente sunt raportate cazuri unice de CU asociată cu colangită biliară primară [5]. Mai frecvent este întâlnită la bărbați, fiind diagnosticată la vârsta tânără și în stadiile inițiale ale CBP, de obicei fiind însoțită de o evoluție lentă a CU. Deși patogeniza acestei boli nu a fost încă clarificată, factorii de mediu și cei genetici sunt considerați importanți în susceptibilitatea la ambele boli.

Frecvența depistării bolii ficatului gras la pacienții cu colită ulcerativă variază de la 8,2% până la 40,8% în diferite studii, confirmarea diagnosticului de steatoză hepatică în baza examinării ultrasonografice constituind mai frecvent 8-16% [22]. Studiul de față a demonstrat că asocierea

steatozei hepatice la bolnavii de CU din Republica Moldova constituie 7,8%, fiind similară cu datele din literatură.

3.2. Efectul infecțiilor hepatice asupra evoluției colitei ulcerative

În capitolul respectiv a fost analizată influența infecțiilor hepatice virale asupra evoluției colitei ulcerative. La 48 de pacienți cu infecție cu VHB și 9 cu VHC, care au fost depistați în urma screeningului ce a cuprins 230 de cazuri de CU, au fost adăugați 1 pacient cu VHB și 7 cu VHC, diagnosticați în afara screeningului. Așadar, grupul de cercetare l-au constituit 65 de pacienți: 49 cu infecție cronică cu VHB și 16 cu infecție cronică cu VHC. Grupul de control a cuprins 65 de pacienți afectați de CU fără boală hepatică.

Analizând repartizarea pacienților în funcție de vârsta medie, s-a observat o diferență de vârstă între loturile studiate: în lotul de cercetare, vârsta medie a fost de $47,2 \pm 1,51$ ani, pe când în cel de control – de $39,3 \pm 1,78$ ani ($p < 0,001$).

Pentru aprecierea statutului ponderal a fost analizat indicele masei corporale medii în fiecare grup, care s-a dovedit a fi mai mare în lotul de cercetare – $24,9 \pm 0,56$ față de $23,5 \pm 0,44$ în lotul de control, $p < 0,05$.

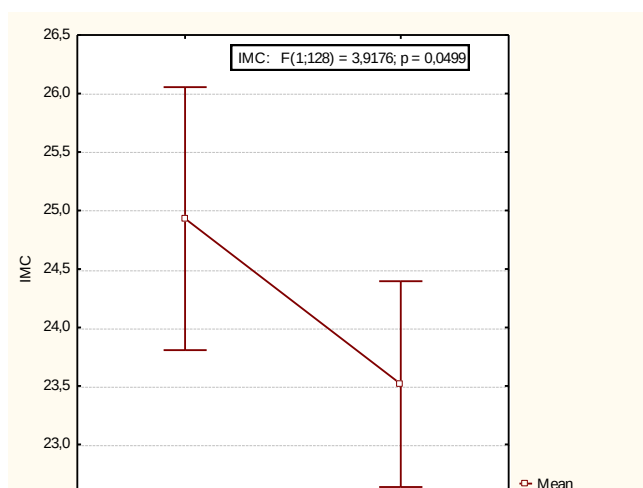


Figura 3.1 Valorile medii ale IMC în funcție de lotul de studiu

Deși valoarea medie a IMC în lotul de cercetare este mai mare, în lotul de control sunt mai multe persoane normoponderale – 44 versus 37. În același timp, în lotul de cercetare sunt 6 persoane subponderale, iar în grupul de control nici una, fapt determinat de povara a două maladii în lotul de studiu. Persoanele supraponderale constituie câte o treime din fiecare lot.

Prezența simptomelor și a sindroamelor clinice a fost evaluată în funcție de intensitatea manifestărilor – de la *lipsa* simptomului/sindromului la *prezența lui maximă*, cu variantele intermediare: *minim* sau *moderat*. S-a constatat că în lotul de cercetare, 28 de pacienți nu prezintă sindrom astenic (43,1%; ÎI 95% [31,0-55,1]), pe când în cel de control, acest sindrom lipsește

numai la 10 pacienți (15,4%; ÎI 95% [6,6-24,2]). Totodată, 2/3 din bolnavii din grupul de cercetare au acest simptom cu o intensitate moderată (67,7%; ÎI 95% [56,3-79,1]). Aceste manifestări determină o diferență statistic semnificativă între loturile de studiu ($\chi^2=14,380$, gl=2, $p<0,001$).

În grupul de cercetare a fost un număr semnificativ mai mare de pacienți care au prezentat sindrom algic (66,2% față de 43,1%, $p>0,05$). Sindromul dispeptic, care a înclus greață, gust amar, semne de maldigestie, este mai caracteristic afecțiunilor hepatice și a fost întâlnit preponderent în lotul de cercetare. Sindrom dispeptic de intensitate minimă a fost diagnosticat în 41 cazuri (63,1%; ÎI 95% [51,3-74,8]) și de intensitate moderată – în 6 cazuri (9,2%; ÎI 95% [2,2-16,3]) în lotul de studiu. Deoarece în lotul de control 60 de bolnavi (92,3%; ÎI 95% [85,8-98,8]) nu prezintă careva manifestări ale sindromului dispeptic și numai 5 pacienți au avut semne minime de dispepsie (7,7%; ÎI 95% [6,8-9,6]), între loturile de studiu se atestă o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=56,789$, gl=2, $p<0,001$). Așadar, sindromul dispeptic este mai caracteristic pentru boala hepatică asociată colitei ulcerative.

Analiza comparativă a extinderii bolii în loturile studiate nu a demonstrat o diferență statistic semnificativă. Cea mai frecventă extindere în ambele loturi a fost “afectarea pe stânga”: 64,6% în lotul de cercetare și 72,3% în cel de control. Afectarea subtotală sau totală a constituit 30,8% în lotul de cercetare și 24,6% în lotul de control – lipsa diferenței semnificative statistice.

Totuși, există o tendință de creștere a numărului de pacienți care au prezentat o afectare subtotală/totală în caz de patologie asociată. Analizând evoluția CU, observăm o diferență statistic semnificativă între loturi, determinată de faptul că în lotul de cercetare, un număr semnificativ de pacienți au o evoluție mai severă a bolii: acută (15,4%; ÎI 95% [6,6-24,2] sau neîntrerupt-progresivă (18,5%; ÎI 95% [9,0-27,9]), comparativ cu grupul de control (4,6% și, respectiv, 9,2%, $p<0,01$). Analiza complexă a datelor de laborator, care a inclus sindromul anemic și sindromul imunoinflamator, a demonstrat lipsa diferențelor semnificative statistic în loturile studiate.

Tabelul 3.2. Valorile medii ale parametrilor sindromului imunoinflamator în funcție de lotul de studiu

Parametrii sindromului imunoinflamator	Lotul de cercetare	Lotul de control	F	p
	n=65	n=65		
VSH, mm/oră	17,2±1,58	11,5±1,26	8,022	$p<0,01$
Leucocite, x 10 ⁹ /l	5,05±0,38	4,8±0,47	1,002	$p>0,05$
Nesegmentate, %	9,2±2,65	9,9±1,91	0,053	$p>0,05$
Segmentate, %	52,8±1,85	58,6±1,44	6,317	$p<0,05$
Trombocite, %	280,1±14,56	286,1±11,86	0,102	$p>0,05$
Proteina C reactivă, mg/l	22,0±5,428	18,96±5,37	0,160	$p>0,05$

Însă, la pacienții cu patologie asociată a fost observată o activitate mai mare a CU, ceea ce se reflectă prin VSH majorat, statistic semnificativ.

Așadar, putem concluziona că prezența bolii hepatice virale agravează starea pacientului cu colită ulcerativă, fapt ce se manifestă prin: sindrom algic mai frecvent și mai pronunțat; sindrom dispeptic mai frecvent și mai pronunțat. De asemenea, boala hepatică asociată agravează evoluția colitei ulcerative, ceea ce se manifestă prin: frecvență mai mare a evoluției cu debut sever, acut; frecvență mai mare a evoluției neîntrerupt-progresive; tendință de extindere mai largă a afectării colonului.

3.3. Efectul infecției cu VHB asupra evoluției colitei ulcerative

În scopul studierii relațiilor dintre CU și infecția cu VHB, a fost efectuată analiza comparativă a trei subloturi: pacienți cu infecție cronică virală B (lotul ICVHB – 11 persoane), bolnavi cu infecția ocultă cu VHB (lotul IOVHB – 41 de persoane) și lotul de control (65 de pacienți). Lotul ICVHB a inclus pacienți cu HBsAg, anticorpi serici la HBcAg, niveluri scăzute (2,000 IU/ml) ale ADN VHB și ALT normal. În lotul IOVHB au fost incluși bolnavi cu HBsAg negativ și anticorpi la HBcAg pozitivi, cu sau fără anticorpi detectabili la HBsAg (anti-HBs).

Vârsta medie a pacienților din fiecare sublot a demonstrat o diferență statistic semnificativă ($F=2,503$, $gl=2$, $p<0,05$), cei din lotul de control fiind mai tineri. Vârsta medie a avut următoarele valori: în lotul ICVHB – $48,5 \pm 1,3$ ani, în lotul IOVHB – $47,2 \pm 0,75$ ani, în cel de control – $39,3 \pm 1,78$ ani.

În toate cele trei loturi predomină persoane din mediul rural, astfel, nu a fost atestată o diferență statistic semnificativă în funcție de mediul de reședință ($\chi^2=0,007$, $gl=2$, $p>0,05$). Deși în lotul ICVHB și în cel de control sunt mai mulți bărbați decât femeii, iar în lotul IOVHB aceștia sunt în proporții egale, această diferență nu este semnificativă statistic ($\chi^2=3,80$, $gl=2$, $p>0,05$).

În toate loturile, persoanele cu statut ponderal normal constituie majoritatea, însă în lotul de control ele alcătuiesc două treimi, marcând o diferență statistic semnificativă. În grupul de control nu sunt pacienți subponderali, dar asocierea CU cu VHB cauzează o greutate scăzută la un număr semnificativ de bolnavi (18,2% în ICVHB și, respectiv, 9,8% în IOVHB).

Tabelul 3.3. Statutul ponderal la pacienții din loturile analizate

Statut ponderal	ICVHB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Normoponderal	5	45,5	23	56,1	44	67,7	$\chi^2=9,82$, $gl=4$, $p<0,05$
Subponderal	2	18,2	4	9,8	0	0	
Supraponderal	4	36,43	14	34,1	21	32,3	

Dintre simptomele și sindroamele clinice analizate (algic, astenic, febril etc.), numai sindromul dispeptic a demonstrat diferență statistic semnificativă în loturile analizate, fiind mai frecvent diagnosticat în loturile ICHVB și IOVHB, comparativ cu grupul de control ($\chi^2=58,1$, $gl=4$, $p<0,001$).

Mai apoi a fost evaluat fiecare parametru, pentru aprecierea indicelui modificat de severitate după Truelove & Witts. Starea generală a pacientului, numărul de defecații pe zi, prezența diareei nocturne, a incontinenței fecale, intensitatea eliminării de sânge și frecvența și intensitatea durerilor nu au demonstrat diferențe semnificative în loturile studiate. Tabloul endoscopic a reprezentat un criteriu mai sensibil. Grad minim de inflamație după tabloul endoscopic a fost observat mai frecvent la pacienții fără afectare hepatică asociată: 43,1% în grupul de control versus 27,3% și 29,3% în lotul ICHVB și, respectiv, IOVHB; și invers: grad sever de acutizare, cu ulceratii și hemoragii, s-a diagnosticat de două ori mai frecvent la bolnavii de CU asociată cu ICHVB sau IOVHB ($p<0,05$). *Probabil, asocierea infecției hepatitei virale B agravează gradul de afectare a mucoasei colonului la pacienții cu colită ulcerativă.* Însă analiza respectivă nu a depistat corelații directe între nivelurile de viremie (ADN-VHB cantitativ) și gradul de afectare a mucoasei conform scorului Mayo ($r=0,155$).

Tabelul 3.4. Repartizarea pacienților conform tabloului endoscopic în loturile analizate

Tablou endoscopic	ICHVB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Eritem, edeme	3	27,3	12	29,3	28	43,1	$\chi^2=6,68$, $gl=6$, $p<0,05$
Friabilitate, eroziuni	5	45,5	18	43,9	30	46,2	
Ulceratii, hemoragii	3	27,2	11	26,8	7	10,7	

În funcție de extinderea CU, s-a dovedit că cea mai afectată regiune este hemicolonul stâng: 45,5% în lotul ICHVB, 65,9% în lotul cu IOVHB și 72,3% în cel de control. Afectare subtotală sau totală s-a depistat în 45,5% cazuri în lotul cu ICHVB, 31,7% cazuri în lotul cu IOVHB și 24,6% în lotul de control ($p<0,05$). Astfel, *afectare subtotală sau totală a fost depistată semnificativ mai frecvent la pacienții cu ICHVB, comparativ cu grupul de control. Probabil, VHB agravează evoluția CU prin afectare mai extinsă.*

Tabelul 3.5. Repartizarea pacienților în funcție de localizarea CU în loturile analizate

Localizarea CU	ICHVB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	abs.	abs.	%	
Distală	1	9,1	1	2,4	2	3,1	$\chi^2=3,76$, $gl=4$, $p<0,05$
Hemicolonul stâng	5	45,5	27	65,9	47	72,3	
Subtotală, totală	5	45,5	13	31,7	16	24,6	

Înfluența negativă a infecției hepatice asociate s-a confirmat și după analiza evoluției CU. *Evoluția cea mai gravă – neîntrerupt-progresivă – s-a determinat de circa patru ori mai frecvent la pacienții cu VHB, comparativ cu lotul de control ($p < 0,05$).*

Tabelul 3.6 Repartizarea pacienților în funcție de evoluția CU în loturile analizate

Evoluția CU	ICHVB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Acută	0	0,0	0	0,0	3	4,6	$\chi^2=8,02$, gl=4, $p < 0,05$
Recidivantă	7	63,6	34	82,9	56	86,2	
Neîntrerupt-progresivă	4	36,4	7	17,1	6	9,2	

Analiza comparativă a indicatorilor de laborator (al sindroamelor anemic, inflamator, metabolic) nu a demonstrat particularități esențiale în loturile studiate. Excepție au constituit VSH și nivelul proteinei C reactive, care au fost semnificativ mai mari la pacienți din lotul ICHVB, comparativ cu lotul de control ($p < 0,05$).

Tabelul 3.7. Indicatorii sindromului imunoinflamator în loturile analizate

Indicatori	ICHVB	IOVHB	Lotul de control	F	p
VSH, mm/oră	20,0±1,40	16,4±0,81	11,5±1,26	5,679	$p < 0,05$
Leucocite, $\times 10^9/l$	4,89±1,59	5,0±1,24	4,8±0,47	0,132	$p > 0,05$
Nesegmentate, %	12,3±1,95	7,2±1,98	9,9±1,91	1,235	$p > 0,05$
Segmentate, %	42,0±1,12	52,7±0,97	58,6±1,44	1,021	$p > 0,05$
Trombocite, %	274,5±12,79	289,5±7,50	286,1±11,86	0,220	$p > 0,05$
Proteina C reactivă, mg/l	28,0±1,40	17,5±0,79	18,96±5,37	3,789	$p < 0,05$

Evaluarea statistică comparativă a frecvenței manifestărilor extraintestinale și a complicațiilor CU în loturile studiate nu a depistat interrelații esențiale cu boala hepatică asociată.

La aproximativ câte o treime din pacienții fiecărui lot analizat, severitatea bolii a condus la administrarea orală sau parenterală a corticosteroizilor. Azatioprina mai frecvent a fost utilizată la pacienții cu VHB: 27,3% în lotul ICHVB, comparativ cu 9,8% în lotul IOHVB și 4,6% în lotul de control, însă această diferență a fost statistic nesemnificativă ($p > 0,05$), probabil din cauza numărului mic de pacienți în fiecare subgrup.

Astfel, studiul dat a demonstrat că asocierea VHB cu colita ulcerativă agravează evoluția colitei, fapt confirmat prin numărul mai mare de pacienți cu: afectare severă a mucoasei (prezența ulcerărilor și hemoragiei); extindere subtotală sau totală a afectării colonice; evoluție neîntrerupt-progresivă a CU; activitate mai mare a CU, ceea ce se reflectă în nivelul mai mare de VSH și de proteină C reactivă. După cum se știe, virusul hepatitei B nu provoacă nemijlocit citoliza hepatocitelor – acesta este un proces imunomediatic, provocat de limfocitele T activate specifice. O

astfel de activare a sistemului imun poate agrava probabil evoluția unei patologii autoimune, cum este CU. Însă mecanismele definitive ale acestui proces încă nu sunt cercetate, deși interrelația există și este confirmată în alte studii. De exemplu, studiul multicentric realizat în Spania în anul 2010 [23] a dovedit că maladia hepatică la pacienții cu BII tratați cu imunosupresoare a fost mai frecventă și mai severă la purtătorii de VHB, iar imunosupresorul a fost un predictor independent al reactivării VHB la acești pacienți; rezultatele cercetării respective elucidează evoluția severă a colitei ulceroase pentru purtătorii VHB. Totodată, studiul coreean efectuat recent de S.H. Park și coaut. [6] a determinat că la pacienții cu BII, HBsAg pozitiv, boala hepatică a fost mai frecventă la cei cu utilizare a imunosupresiei mai mult de trei luni. De asemenea, au fost raportate reactivări virale cu insuficiențe hepatice fatale în cadrul unor terapii, cum ar fi azatioprina sau anticorpii față de factorul de necroză antitumorală (anti-TNF).

Alte investigații sporadice nu au evidențiat influența virusului hepatitei B asupra evoluției CU. Probabil, aceasta se explică prin faptul că a fost studiat numai HBsAg, ceea ce nu este veridic informativ, fiindcă prezența HBsAg fără alți markeri nu reflectă caracterul infecției, fiind prezent atât în infecția activă HVB, cât și la purtători. Pentru confirmarea fazei active a VHB sunt necesare studii ce ar include examinarea ADN VHB. Însă studii ce vizează prevalența ADN VHB sunt puține, informația la momentul actual fiind insuficientă [24]. Frecvența depistării directe a ADN viral în sângele bolnavilor de CU variază de la 0,5% în cercetarea desfășurată în Italia până la 4,3% în cea efectuată în China. În studiul de față, frecvența depistării virusului ADN a constituit 4,8%, fiind puțin superioară datelor reflectate în literatură și mult mai mare comparativ cu indicele estimat în populație.

3.4. Efectul infecției cu VHC asupra evoluției colitei ulcerative

Analiza comparativă dintre pacienții cu colită ulcerativă asociată cu hepatita virală C și lotul de control a demonstrat că vârsta medie a pacienților diferă statistic semnificativ ($p < 0,001$): în lotul HVC aceasta constituie $46,3 \pm 1,1$ ani, în cel de control – $39,3 \pm 1,8$ ani (Figura 3.3).

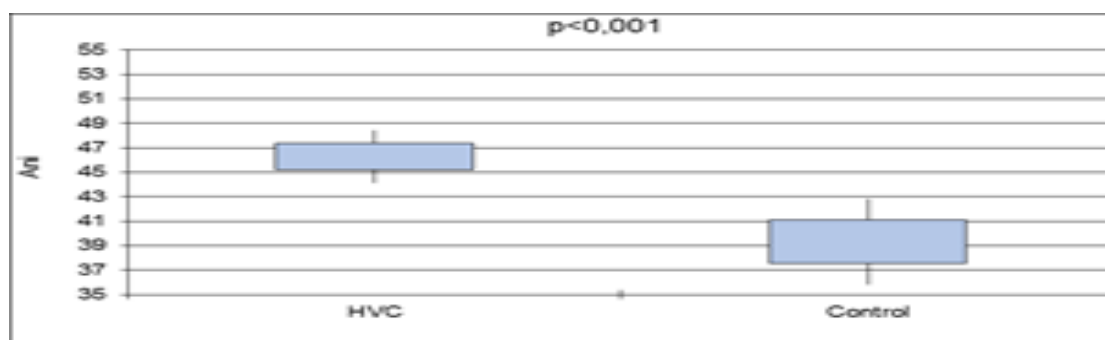


Figura 3.3. Repartizarea pacienților în funcție de vârsta medie în loturile analizate (ani)

Deși în lotul cu HVC erau mai mulți locuitori urbani decât rurali, iar în lotul de control prevalează locuitorii urbani, o diferență semnificativă statistic în funcție de mediul de reședință nu a fost atestată ($\chi^2=2,147$, $gl=2$, $p>0,05$). Atât în lotul HVC, cât și în cel de control, bărbații și femeile sunt în proporții relativ egale, fără diferență statistic semnificativă ($\chi^2=2,654$, $gl=2$, $p>0,05$).

În ambele loturi, 2/3 din pacienți sunt normoponderali, ceilalți fiind supraponderali, indicele masei corporale în lotul HVC și în cel de control a avut valori similare ($25,0\pm 2,62$ și, respectiv, $23,5\pm 0,44$), fără diferență statistic semnificativă ($F=1,345$, $gl=2$, $p>0,05$).

Aproximativ 2/3 din pacienții lotului cu HVC au sindrom astenic minim (75,0%), pe când în lotul de control, sindrom astenic de intensitate minimă a fost înregistrat mai rar (52,3%), fără diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=5,70$, $gl=2$, $p>0,05$). Sindrom algic de intensitate moderată este prezent la 6,3% din pacienții lotului cu HVC, la 56,3% pacienți este de intensitate minimă, această intensitate se întâlnește și la 69,4% bolnavi în lotul de control. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($\chi^2=1,11$, $gl=2$, $p>0,05$).

În 56,3% cazuri în lotul cu HVC și în 7,7% din lotul de control sindromul dispeptic are intensitate minimă. Intensitate moderată este determinată la o persoană cu HVC. Sindrom dispeptic de intensitate severă nu a avut nicio persoană din loturile analizate. Între loturi observăm o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=26,3$, $gl=2$, $p<0,001$).

În continuare au fost evaluați parametrii pentru aprecierea indicelui de severitate modificat după Truelove & Witts. În lotul cu HVC, cei mai mulți pacienți (50,0%) au câte 1-2 defecații pe zi, pe când în cel de control – 35,4% bolnavi au câte 3-4 defecații pe zi, fără diferență statistic semnificativă. Diaree nocturnă au 37,5% pacienți din lotul cu HVC și 38,5% din lotul de control, fără diferență statistic semnificativă ($\chi^2=0,005$, $gl=1$, $p>0,05$). Jumătate din pacienții din lotul cu HVC (50,0%) nu menționează prezența sângelui în scaun, pe când la bolnavii din lotul de control, rata principală (56,9%) revine persoanelor cu sânge în scaun ocazional. Totodată, în lotul cu HVC este un caz clinic cu prezența permanentă a sângelui în scaun, însă o diferență statistic semnificativă între loturi nu a fost demonstrată. Aproximativ o treime din pacienții fiecărui lot menționează incontinența fecală: 31,3% din lotul cu HVC și 23,1% din 65 în cel de control, ceea ce nu creează o diferență semnificativă statistic ($\chi^2=0,461$, $gl=2$, $p>0,05$).

Majoritatea pacienților au menționat prezența durerilor abdominale de diferită intensitate. Prevalează intensitatea ușoară a durerii: în lotul cu HVC 62,5% cazuri și în cel de control 58,5% cazuri. În lotul de control sunt mai mulți bolnavi cu durere abdominală de intensitate moderată – 30,8%, dar aceasta însă nu determină o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=1,46$, $gl=3$, $p>0,05$). Starea generală a bolnavilor din lotul cu HVC și din cel de control este preponderent satisfăcătoare

sau bună. Pacienții ambelor loturi cercetate nu au avut nevoie de preparate antidiareice sau narcotice. În loturile cu și fără boală hepatică predomină defansul muscular ușor-moderat localizat, față de cel ușor-moderat difuz, fără diferență statistică.

Parametrii menționați anterior ne-au permis să calculăm gradul de severitate conform indicelui modificat Truelove & Witts. În lotul pacienților cu HVC sunt mai multe cazuri de formă ușoară – 7 (43,8%). În ambele loturi, cea mai mare cotă revine formei moderate, fără diferență statistic semnificativă între ele ($\chi^2=2,29$, $gl=2$, $p>0,05$). Indexul Mayo include numărul de defecații, prezența sângelui în scaun, starea generală a pacientului, care au fost analizate în cadrul indicelui modificat Truelove, dar și datele endoscopice. În lotul cu HVC prevalează eritemul și edemele – 56,3%, iar în lotul de control – friabilitatea și eroziunile, cu 46,2% bolnavi. Modificări endoscopice (ulcerații, hemoragii) caracteristice pentru evoluția severă a CU au fost depistate mai frecvent în lotul de control (10,8%), însă fără diferență statistic semnificativă. În funcție de localizarea CU, s-a dovedit că cea mai afectată zonă este hemicolonul stâng: 56,3% în lotul cu HVC și 72,3% cazuri în cel de control. Pe locul doi, în funcție de nivelul afectat, este extinderea subtotală sau totală: 37,5% cazuri în lotul cu HVC și 24,6% cazuri în cel de control, fără diferență statistic semnificativă între loturi.

Evoluția CU la pacienții cu boală hepatică din loturile analizate este preponderent recidivantă: 13 (81,3%) cazuri în lotul cu HVC și 56 (86,2%) în cel de control. O diferență statistic semnificativă între formele de evoluție a CU nu este stabilită. În ceea ce privește indicatorii sindromului anemic, pentru aprecierea sindromului imunoinflamator au fost cercetați unii parametri din analiza generală a sângelui și unii parametri biochimici. Diferență statistic semnificativă nu s-a constatat la niciun indicator. În funcție de simptomele extraintestinale, în lotul cu HVC, 12,5% dintre pacienți suferă de poliartrită periferică, iar în cel de control mai sunt observate piodermie, oligoartrită periferică și altele. Cea mai frecventă complicație în ambele loturi cercetate este anemia, care a fost remarcată la 56,3% din lotul cu HVC și la 27,7% din lotul de control. Aceasta este urmată de hemoragie: 12,5% cazuri în lotul cu HVC și 9,2% în cel de control, o diferență statistic semnificativă nu se atestă. Medicamentele utilizate cu preponderență în loturile studiate sunt cele din grupa 5 ASA, însă există o diferență între căile de administrare. Astfel, în lotul cu HVC, cea mai frecventă cale de administrare este cea rectală, pe când în lotul de control – calea orală. La pacienții cu HVC nu au fost deloc utilizați corticosteroizii orali și azatioprinele. Per total, corticosteroizi au folosit câte o treime din pacienții fiecărui lot.

Nu există informații concludente cu privire la interrelația cu VHC în rândul pacienților cu BII, sunt insuficiente studii ce vizează influența infecției cu VHC asupra CU. Potrivit datelor obținute în studiul nostru, putem concluziona că vârsta medie a pacienților cu colită ulcerativă

asociată cu HVC este de $46,3 \pm 1,1$ ani, fiind semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără boli asociate – $39,3 \pm 1,8$ ani ($p < 0,001$). Analiza complexă efectuată nu a demonstrat influența HVC asupra caracteristicilor și evoluției CU.

Rezultatele studiului multicentric realizat în Spania de către C. Loras și coaut. [23] de asemenea au arătat că infecția VHC nu afectează evoluția clinică la pacienții care au CU. Nu-i exclus că mecanismele activării sistemului imun în hepatita C diferă de cele din hepatita B, neavând influență asupra evoluției patologiei autoimune precum este CU.

3.5. Influența steatozei hepatice asupra colitei ulcerative

Pentru diagnosticul steatozei hepatice, în studiul nostru au fost utilizate datele ultrasonografice în complex cu datele anamnestice și clinico-paraclinice, care au confirmat prezența obezității viscerale, dislipidemiei și/sau insulinorezistenței.

Analiza comparativă a datelor demografice în lotul de pacienți cu colită ulcerativă asociată cu steatoză hepatică și în lotul de control a demonstrat că în ambele loturi prevalează persoanele din zona rurală – 66,7% și, respectiv, 63,1% ($\chi^2 = 0,079$, $gl = 1$, $p > 0,05$). Deși în lotul cu steatoză sunt mai multe femei (61,1%), iar în cel de control – mai mulți bărbați (55,4%), diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($\chi^2 = 1,536$, $gl = 1$, $p > 0,05$).

Vârsta medie a bolnavilor cu steatoză a constituit $50,6 \pm 2,85$ ani, iar în lotul de control pacienții erau aparent mai tineri – $39,3 \pm 1,78$ ani, cu o diferență statistic semnificativă, $p < 0,01$ (Figura 3.4).

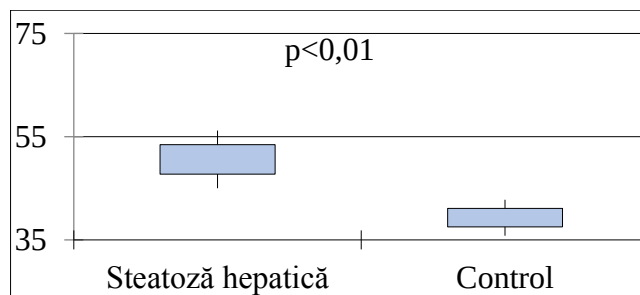


Figura 3.4. Repartizarea pacienților în funcție de vârsta medie în loturile analizate (ani)

Valoarea medie a indicelui masei corporale la pacienții cu steatoză hepatică incluși în studiu este de $34,6 \pm 1,02$, toți fiind supraponderali, pe când în lotul de control sunt supraponderali numai 1/3 din pacienți (32,3%, ÎI 95% [20,9-43,7]), cu valoarea medie a IMC de $23,5 \pm 0,44$.

Toți pacienții cu steatoză hepatică au prezent sindrom astenic, pe când în lotul de control numai jumătate din pacienți (56,9%), aceste date generând o diferență statistic semnificativă ($\chi^2 = 11,7$, $gl = 1$, $p < 0,001$) (Figura 3.5).

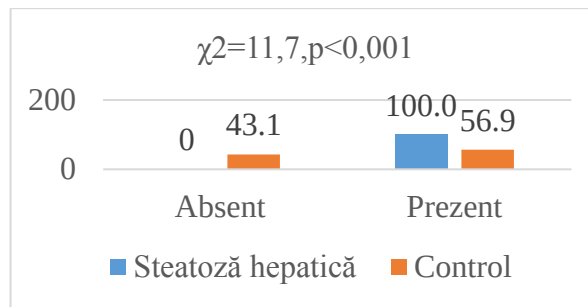


Figura 3.5. Repartizarea pacienților în funcție de prezența sindromului astenic și lotul analizat (%)

De asemenea, foarte frecvent este sindromul algic – 83,3% persoane în lotul cu steatoză și 75,4% în cel de control, fără diferență statistic semnificativă. Mult mai frecvent, în lotul cu steatoză se întâlnește sindromul dispeptic – 33,3,% din bolnavi, versus 7,7% din 65 în lotul de control ($\chi^2=8,06$, $gl=1$, $p<0,01$) (Figura 3.6).

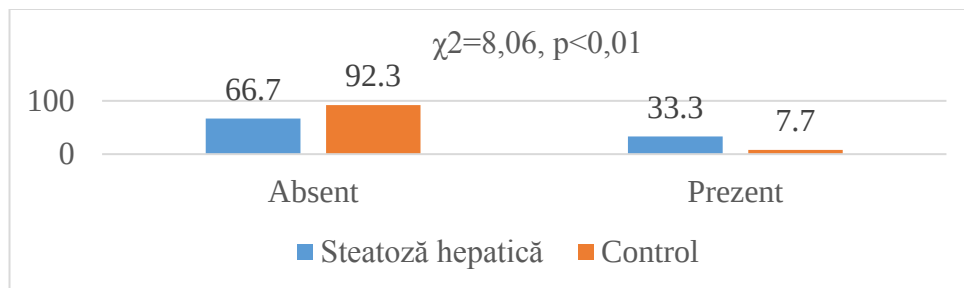


Figura 3.6. Repartizarea pacienților în funcție de prezența sindromului dispeptic și lotul analizat (%)

Alte simptome se întâlnesc la acești bolnavi rar și nu creează o diferență statistic semnificativă. Evaluând parametrii pentru aprecierea indexului modificat de severitate Truelove & Witts, s-a constatat că activitate ușoară a CU au 38,9% din lotul cu steatoză și 26,2% din lotul de control, forma severă – 5,6% pacienți cu steatoză și 15,4% bolnavi din lotul de control. Ceilalți pacienți au grad de severitate moderat al CU în proporții egale în ambele loturi (Figura 3.7). *Este important de menționat că pacienții fără steatoză hepatică au formă severă mult mai frecvent, comparativ cu bolnavii cu steatoză hepatică (15,4% și, respectiv, 5,6%, însă numărul limitat de pacienți în lotul de studiu nu a permis de a obține o diferență statistic veridică).*

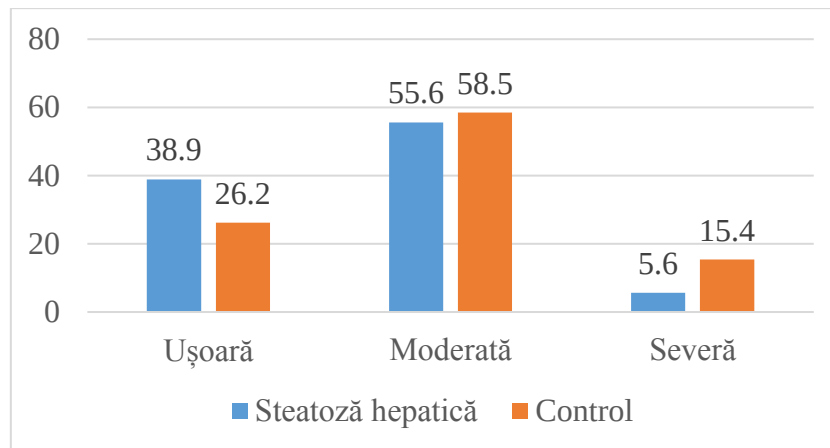


Figura 3.7. Repartizarea pacienților în funcție de lot și de gradul de severitate a maladiei conform indicelui modificat Truelove & Witts (%)

La evaluarea sindromului imunoinflamator am constatat că valorile medii ale parametrilor săi constitutivi nu depășesc valorile de referință atât în lotul cu steatoză, cât și în cel de control. Cantitatea generală a leucocitelor a constituit $8,2 \pm 0,53 \times 10^3$ în lotul cu steatoză și $4,8 \pm 0,47 \times 10^3$ în lotul de control. Astfel, se atestă o diferență statistic semnificativă ($p < 0,05$). Nivelurile medii de proteina C reactivă și VSH nu au demonstrat o diferență statistic semnificativă în loturile comparate.

Analizând corelația dintre exprimarea sindromului metabolic și activitatea CU (Mayo) în funcție de lotul analizat, a fost observată o corelație indirectă medie între valorile proteinei totale și indicele de severitate Mayo în lotul cu steatoză ($r_{xy} = -0,426$), o corelație directă puternică între conținutul de albumine serice și indicele de severitate Mayo în lotul cu steatoză ($r_{xy} = 0,890$). În lotul de control a fost evidențiată o corelație directă medie a valorilor protrombinei cu activitatea CU, exprimată prin indicele de severitate Mayo ($r_{xy} = 0,360$).

Complicația întâlnită cel mai frecvent la pacienții suferinzi de CU este anemia, care a afectat în principal bolnavii din lotul cu steatoză ($\chi^2 = 6,47$, $gl = 1$, $p < 0,05$). Alte complicații, cum ar fi hemoragia și complicațiile extraintestinale, se întâlnesc în proporții egale. Dintre antiinflamatoarele intestinale, în ambele loturi cel mai frecvent au fost utilizate 5 ASA oral – 83,3% pacienți din lotul cu steatoză și 89,2% din lotul de control. Aceste medicamente au fost folosite pe cale rectală într-o măsură mai mică – 72,2% și, respectiv, 63,1%. Ambele loturi au utilizat corticosteroizi în proporții egale – câte o treime din pacienți. În lotul cu steatoză, spre deosebire de cel de control, azatioprine nu au fost administrate. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă.

Astfel, studiul actual a demonstrat că asocierea steatozei hepatice la bolnavii de CU constituie 7,8%. Frecvența depistării bolii ficatului gras nonalcoolic (BFGNA) la pacienții cu

colită ulcerativă variază de la 8,2% până la 40,8% în diferite studii [26], constituind mai frecvent 8-16% în caz de utilizare a examinării ultrasonografice în baza diagnosticului [22].

Patogeneza care influențează coexistența BFGNA legate de BII este puțin înțeleasă, dar include factori precum sindromul metabolic (SM), disbioza microbiană, activarea imună, medicamentele, activitatea și durata procesului inflamator, intervenții chirurgicale legate de BII și alimentarea parenterală. Impactul sindromului metabolic la pacienții cu BII este pus în dezbatere, deoarece această populație poate dezvolta BFGNA chiar și fără factori clasici de risc metabolic. Prevalența SM în BII pare a fi comparabilă cu situația în populația generală [26].

Într-un studiu din SUA, prevalența generală a SM a fost chiar mai scăzută la pacienții cu BII, comparativ cu populația generală, subliniind o patogeneză potențial mai complexă, care explică relația dintre cele două patologii. Microbiota intestinală a apărut ca un actor-cheie în patogeniza atât a BFGNA, cât și a BII, în care modificarea microbiotei intestinale a fost asociată cu activitatea bolii [27]. Modificarea microbiotei intestinale poate acționa ca o legătură patogenă între BII și BFGNA, iar un proces inflamator activ ar putea duce la infiltrarea grasă a ficatului. Durata BII este probabil un alt predictor independent al dezvoltării BFGNA, boala expune pacienții la factori de risc multipli pentru BFGNA, incluzând inflamația cronică recidivantă, alterarea microbiotei intestinale și medicamentele hepatotoxice.

Datele privind influența activității bolii sau a tratamentului asupra steatozei sunt contradictorii [28]. În unele studii a fost demonstrată influența negativă a BFGNA asupra stării generale a pacienților cu colită ulcerativă [29]. Acest fapt a fost elucidat și în studiul de față: agravarea simptomelor generale demonstrată prin numărul mai mare de pacienți cu astenie fizică și sindrom dispeptic în lotul de pacienți cu steatoză hepatică, comparativ cu lotul de control ($p < 0,01$). În același timp, a fost depistată o tendință de interrelații inverse între steatoza hepatică și colita ulcerativă, fapt ce se manifestă printr-un număr mai mic de cazuri cu afectare totală și activitate severă a CU la pacienții cu patologie asociată. Acest lucru poate fi probabil explicat prin faptul că sindromul metabolic în general și steatoza hepatică în particular nu se dezvoltă în colita ulcerativă severă – boală autoimună inflamatorie de sistem, pentru care este caracteristic un nivel înalt de catabolism și mai degrabă insuficiența nutritivă decât supraponderea.

Așadar, studiul efectuat a determinat o prevalență înaltă a patologiei hepatice în CU. Însă, prevalența bolilor autoimune ale ficatului la bolnavii din studiu a fost mai joasă în comparație cu datele din Europa de Vest și SUA, iar hepatitele virale B și C au fost mai răspândite comparativ cu datele din literatură și cu cele din grupul de control.

Limitările studiului efectuat constau în faptul că nu este posibil de făcut comparație cu toată populația Moldovei, fiindcă aceste date lipsesc. Analiza complexă a caracteristicilor clinice și

paraclinice ale CU în grupuri de comparație ne-a permis să concluzionăm cu privire la influența negativă a infecției cu virusul hepatitei B asupra evoluției CU, precum și la absența interrelațiilor hepatitei C cu colita ulcerativă. În același timp, se observă o relație inversă între steatoza hepatică și CU. În pofida faptului că aceste date coincid cu rezultatele altor studii și pot fi explicate teoretic, trebuie de menționat că este prezent un factor limitant important – numărul mic de pacienți în grupurile investigate. Pentru precizarea și aprofundarea cunoștințelor referitor la acest subiect sunt necesare studii ulterioare.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. Patologia hepatică se asociază frecvent (34,3%) cu colita ulcerativă și poate fi de diferită etiologie și gravitate – de la steatoză hepatică până la colangită sclerozantă primară cu interrelații complexe cu boala intestinală.

2. Nivelul răspândirii infecției cronice cu VHB în rândul bolnavilor de colită ulcerativă din Republica Moldova este mai mare, comparativ cu donatorii de sânge (4,8% și, respectiv, 1,3%).

3. Asocierea colitei ulcerative cu VHB agravează evoluția colitei, fapt ce se confirmă prin numărul mai mare de pacienți cu: afectare severă a mucoasei; extindere subtotală sau totală a afectării colonice; evoluție neîntrerupt-progresivă a CU; activitate mai mare a CU, ceea ce se reflectă în nivelul mai înalt de VSH și de proteină C reactivă.

4. Printre bolnavii de CU, infecția cronică cu VHC este diagnosticată mai frecvent, comparativ cu donatorii de sânge (3,9% și, respectiv, 0,7%).

5. Analiza complexă efectuată nu a demonstrat influența HVC asupra caracteristicilor și evoluției colitei ulcerative.

6. Steatoza hepatică are interrelații inverse cu colita ulcerativă, fapt ce se manifestă printr-un număr mai mic de cazuri cu afectare totală și activitate severă a CU la pacienții cu patologie asociată.

7. Problema științifică soluționată în studiul efectuat constă în depistarea frecvenței bolilor hepatice virale și celor nevirale în CU și în constatarea interrelațiilor complexe ale patologiei hepatice cu colita ulcerativă, ceea ce este important pentru optimizarea conduitei clinice a pacienților.

Recomandări practice

1. Pentru diagnosticul bolilor hepatice asociate este necesară examinarea complexă a bolnavilor de CU. Doar analiza biochimică este insuficientă, deoarece > 30% din pacienții cu afecțiune hepatică au valori normale ale testelor biochimice de rutină.

2. În vederea optimizării conduitei clinice se recomandă examinarea obligatorie a markerilor virali la toți bolnavii de CU.

3. La toți pacienții cu colită ulcerativă și markerii hepatitelor virale detectabili este necesară examinarea nivelului de viremie, pentru a evalua indicațiile privind tratamentul antiviral.

BIBLIOGRAFIE

1. Siew C. Ng. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. In: *Lancet*. 2018, vol. 390, nr. 10114, p. 2769-2778.
2. Țurcan S., Jucov A. ș.a. Bolile inflamatorii intestinale în Republica Moldova. În: *Bolile inflamatorii intestinale*. Sub redacția Dumitrașcu D. București, 2018. 122 p.
3. Molodecky N. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. In: *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, p. 46-54.
4. Țurcan S. Colita ulcerativă. Chișinău: CEP Medicina, 2012. 192 p.
5. Gizard E. et al. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2014, vol. 40, p. 3–15.
6. Park S.H. et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2012, nr. 18, p. 2004-2010.
7. Papa A. et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. In: *J. Crohns Colitis*, 2013, vol. 7, p. 113–119.
8. Navaneethan U., Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2010, nr. 16, p. 1598–1619.
9. Harbord M. et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. In: *J. Crohns Colitis*, 2016, vol. 10, nr. 3, p. 239-254.
10. Wallach J. Hepatita B (AgHBs). În: *interpretarea testelor de diagnostic*. România: Editura „Științe Medicale”, 2001, p. 310-312.
11. Lothar T. Hepatitis C. In: *Clinical Laboratory Diagnostics – Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt /Main, Germany, 1 Ed., 1998, p. 1273-1276.
12. Rojas-Feria M. et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. In: *World J. Gastroenterol.*, 2013, vol. 19, nr. 42, p. 7327-7340.
13. Bargiggia S. et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2003, vol. 36, p. 417-420.
14. Lupasco Iu., Dumbrava V., Romanciuc I. Screening of chronic diffuse liver diseases among the healthy population in Republic of Moldova. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, Cluj-Napoca, România, 2012, vol. 21, suppl. 3, p. 21. ISSN 1841 8724.
15. Pîntea Victor. Hepatitele virale acute și cronice: curs postuniversitar. Prelegeri. Chișinău: S.n., 2009. 224 p.
16. Biancone L. et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. In: *Inflam. Bowel Dis.*, 2001, vol. 7, p. 287–294.
17. Bargiggia S., Thorburn D., Anderloni A. Is interferon-alfa therapy safe and effective for patients with chronic hepatitis C and inflammatory bowel disease? A case-control study. In: *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2005, vol. 22, nr. 3, p. 209-215.

18. Morisco F. et al. Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and hepatitis B or C virus infection. In: J. Viral Hepat., 2013, vol. 20, p. 200-208.
19. Papa A. et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. In: J. Crohns Colitis, 2013, vol. 7, p. 113–119.
20. Culver E.L., Chapman R.W. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms – IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2011, vol. 33, nr. 12, p. 1273-1291.
21. Lita M. et al. Primary sclerosing cholangitis, clinical characteristics, low incidence of the association with inflammatory bowel disease and low complication rates. In: J. of Gastrointestinal and Liver Diseases, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 44.
22. Hernaez R. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a metaanalysis. In: Hepatology, 2011, vol. 54, p. 1082–1090.
23. Loras C. et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. In: Gut, 2010, nr. 59, p. 1340-1346.
24. Chan H. et al. Prevalence of hepatitis B and clinical outcomes in inflammatory bowel disease patients in a viral-endemic region. In: BMC Gastroenterol., 2016, vol. 16, p. 1-8.
25. Bessissow T. et al. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. In: Inflamm. Bowel Dis., 2016, vol. 22, p. 1937–1944.
26. Nagahori M. et al. Prevalence of metabolic syndrome is comparable between inflammatory bowel disease patients and the general population. In: J. Gastroenterol., 2010, vol. 45, p. 1008–1013.
27. Liu T.C., Stappenbeck T.S. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. In: Ann. Rev. Pathol., 2016, vol. 11, p. 127–148.
28. Chao C. et al. Co-existence of non-alcoholic fatty liver disease and inflammatory bowel disease: a review article. In: World J. Gastroenterol., 2016, vol. 22, p. 7727–7734.
29. Sourianarayanan A. et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. In: J. Crohns Colitis, 2013, vol. 7, p. 279–285.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE

• Capitol în monografii editate în străinătate

1. Dumitrașcu D., Țurcan S., **Jucov A.** ș.a. Bolile inflamatorii intestinale în Republica Moldova. În: Bolile inflamatorii intestinale. Sub redacția Dumitrașcu D. București, România, 2018. 122 p. ISBN 978-606-94161-4-3.

• Articole în reviste internaționale cotate ISI și SCOPUS

2. Vegh Z., Burisch J., **Jucov A.** et al. Treatment Steps, Surgery, and Hospitalization Rates During the First Year of Follow-up in Patients with Inflammatory Bowel Diseases from the 2011 ECCO-Epicom Inception Cohort. In: J. Crohns Colitis, 2015, vol. 9, nr. 9, p. 747–753. ISI 6,234.

• Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute

3. **Jucov A.**, Turcan S. Cytomegalovirus infection and inflammatory bowel disease. In: Achievements of Clinical and Experimental Medicine. Ternopil, Ukraine, 2014, vol. 1(20), p. 142-144.

- *Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea tipului*
- *tipul B*

4. **Jucov A.** Interrelația colitei ulcerative cu steatoza hepatică. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2018, nr. 1(75), p. 83-87. ISSN 1729-8687.
5. Țurcan S., **Jucov A.** Epidemiologia, formele clinice și evoluția colitei ulcerative și a bolii Crohn în Republica Moldova În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2018, nr. 1(75), p. 87-91. ISSN 1729-8687.
6. **Jucov A.** Colita ulceroasă și patologia hepatică virală. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, Chișinău, 2017, nr. 4(74), p. 17-20. ISSN 1729-8687.
7. **Jucov A., Țurcan S.** Dinamica frecvenței și spectrului patologiei hepatice la pacienții cu colită ulcerativă pe parcurs de 15 ani în Republica Moldova. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, nr. 4(68), p. 16-18. ISSN 1729-8687.
8. Țurcan S., **Jucov A.** ș.a. Afectările asociate cu bolile inflamatorii intestinale. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, nr. 4 (68), p. 32-34. ISSN 1729-8687.
9. **Jucov A., Țurcan S.** ș.a. Colita ulcerativă severă și hepatita cronică virală C. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, nr. 4(61), p. 20-22. ISSN 1729-8687.
10. **Jucov A.** Colita ulceroasă și bolile hepatice. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, nr. 4(61), p. 17-20. ISSN 1729-8687.
11. **Jucov A., Țurcan S.** Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2014, nr. 5, p. 37-39. ISSN 1729-8687.

- *tipul C*

12. **Jucov A., Țurcan S.** Rata markerilor hepatitelor virale B și C la pacienții cu colită ulcerativă: studiu prospectiv, comparativ, descriptiv. În: Moldovan Journal of Health and Science, 2017, vol. 12(2), p. 56-63. ISSN 2345-1467.

- *Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice naționale cu participare internațională*

13. **Alina Jucov., Svetlana Turcan.** Interrelation between ulcerative colitis and hepatitis B virus infection. In: Journal of gastrointestinal and liver diseases. Craiova, Romania, 2018, vol 27, suppl. 2, p. 20. ISSN 2457-3876, ISI 1,837.
14. **Jucov A., Turcan S.** Prevalence of hepatic viral infection in ulcerative colitis patients in Republic of Moldova. In: Journal of gastrointestinal and liver diseases. București, Romania 2017, vol. 26, suppl. 3, p. 126. PD 20. ISSN 2457-3876, ISI 2,2.
15. **Jucov A., Turcan S.** Prevalence of hepatitis C and B in ulcerative colitis patients from viral-endemic region. In: 4th Update on Hepatology course. Bucharest, Romania, 2017, p. 16.
16. Turcan S., **Jucov A., Tocan A., et al.** Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. In: Journal of gastrointestinal and liver diseases. Cluj-Napoca, Romania, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 12. OP 12. ISSN 2457-3876, ISI 2,2.
17. **Jucov A., Tocan A., Turcan S.** Frequency and spectrum of liver diseases in ulcerative colitis in Republic of Moldova. In: Journal of gastrointestinal and liver diseases. Cluj-Napoca, Romania, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 12. OP 12. ISSN 2457-3876, ISI 2,2.
18. **Jucov A., Turcan S.** Ulcerative colitis and CMV infection. In: Abstract book. 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”. Chisinau, 2014, p. 27-28.

ADNOTARE

Jucov Alina, „Colita ulceroasă și patologia hepatică: interrelații clinice și paraclinice”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2019. Lucrarea este expusă pe 142 de pagini de text electronic; constă din introducere, 3 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie cu 137 de titluri. Rezultatele obținute sunt incluse în 18 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: colită ulcerativă, hepatită cronică, infecție cu virusul hepatitei B, infecție cu virusul hepatitei C, steatoză hepatică, boli hepatice.

Domeniul de studiu: Boli interne (gastroenterologie)

Scopul cercetării: evaluarea frecvenței afectărilor hepatice în colita ulcerativă și depistarea influenței bolilor hepatice asupra caracteristicilor clinice, paraclinice și evolutive ale colitei ulcerative (CU).

Obiectivele lucrării: 1. Determinarea frecvenței și a spectrului afectărilor hepatice în CU. 2. Studiarea frecvenței infecției cu VHB în CU și determinarea influenței infecției cu VHB asupra caracteristicilor CU. 3. Analiza frecvenței infecției cu VHC în CU și depistarea relațiilor dintre VHC și CU. 4. Evaluarea frecvenței și a influenței steatozei hepatice asupra particularităților CU. 5. Elaborarea recomandărilor pentru diagnosticul patologiei hepatice asociate CU.

Noutatea și originalitatea științifică. Pentru prima dată a fost efectuat un studiu complex ce a permis evaluarea frecvenței bolilor hepatice virale și celor nevirale la bolnavii de colită ulcerativă în Republica Moldova – regiune cu o răspândire înaltă a bolilor hepatice, în special de genезă virală. A fost studiat impactul infecției cu virusurile hepatitelor B și C asupra evoluției clinico-paraclinice a colitei ulcerative.

Problema științifică soluționată în teză constă în determinarea frecvenței și a spectrului afecțiunilor hepatice în CU la pacienții din Republica Moldova. Bolnavii de CU sunt un grup de risc pentru infectarea cu VHB și VHC, fapt ce a fost demonstrat prin nivelul mult mai înalt al afectării cu VHB și VHC la pacienți, comparativ cu donatorii de sânge.

Semnificația teoretică a lucrării. A fost depistată influența negativă a infecției cu VHB asupra caracteristicilor clinico-evolutive ale CU. Influența infecției cu VHC asupra caracteristicilor CU nu a fost demonstrată.

Valoarea aplicativă. A fost demonstrat că pacienții suferinzi de CU au un risc înalt de infectare cu VHB și VHC, fapt care dictează necesitatea examinării obligatorii a markerilor virali la toți bolnavii de CU, în special înainte de inițierea tratamentului imunomodulator. Rezultatele obținute și recomandările practice elaborate în cadrul cercetării pot fi pe larg aplicate în instruirea medicilor-gastroenterologi și vor servi drept suport științific la fortificarea calității vieții bolnavilor de CU cu boli hepatice asociate.

Implementarea rezultatelor. Rezultatele cercetării sunt implementate în activitatea curativă a specialiștilor secției de gastroenterologie și hepatologie a Spitalului Clinic Republican, având importanță pentru constatarea timpurie a afecțiunilor hepatice, pentru organizarea unui management de tratament selectiv, precum și pentru prevenirea complicațiilor posibile.

АННОТАЦИЯ

Жуков Алина, „Язвенный колит и патология печени: клиническая и параклиническая взаимосвязь”, диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинэу, 2019. Работа представлена на 142 страницах электронного текста, имеет следующую структуру: введение, 3 главы, выводы и рекомендации, список литературы с 137 наименованиями. Полученные результаты опубликованы в 18 научных работах.

Ключевые слова: язвенный колит, хронический гепатит, инфекция вирусом гепатита В, инфекция вирусом гепатита С, стеатоз печени, болезни печени.

Область исследования: Внутренние болезни (гастроэнтерология).

Цель работы: Оценка частоты патологии печени при язвенном колите (ЯК) и выявление влияния болезней печени на клинико-параклинические особенности и течение ЯК.

Задачи исследования: 1. Определение частоты и спектра патологии печени при ЯК. 2. Определение частоты инфекции вирусом гепатита В при ЯК и влияния данной инфекции на течение ЯК. 3. Анализ частоты инфекции вирусом гепатита С при ЯК и влияния данной инфекции на ЯК. 4. Определение частоты и влияния стеатоза печени на течение ЯК. 5. Разработка рекомендаций для диагностики патологии печени, ассоциированной с ЯК.

Научная новизна и оригинальность работы. Впервые было проведено комплексное исследование, позволившее оценить частоту патологии печени вирусной и невирусной этиологии у пациентов с язвенным колитом в Республике Молдова – регионе с высоким уровнем распространения болезней печени, в особенности вирусного генеза. Было изучено влияние инфекции вирусами гепатитов на клинические и параклинические аспекты течения язвенного колита.

Научная задача, решенная в работе заключается в определении частоты и спектра поражений печени при ЯК у пациентов Республики Молдова. Пациенты с ЯК относятся к группе повышенного риска инфицирования вирусами гепатитов В и С, что доказывается более высоким уровнем распространенности вирусных гепатитов у данных пациентов по сравнению с донорами крови.

Теоретическая значимость работы. Было обнаружено негативное воздействие инфекции ВГВ на клиническое течение ЯК. Какого-либо влияния ВГС на аспекты ЯК не было обнаружено.

Прикладная ценность. Было продемонстрировано, что пациенты с ЯК имеют повышенный риск инфицирования ВГВ и ВГС, из чего следует необходимость обязательного обследования всех больных ЯК на вирусные маркеры, в особенности перед началом иммунномодулирующей терапии. Полученные результаты и практические рекомендации, разработанные в рамках исследования, могут быть включены в подготовку врачей-гастроэнтерологов, а также могут служить научной базой для улучшения качества жизни пациентов с ЯК и ассоциированной печеночной патологией.

Практическая реализация результатов. Результаты исследования внедрены в клиническую практику специалистов отделения гастроэнтерологии и гепатологии Республиканской Клинической Больницы в целях раннего обнаружения патологии печени, организации схемы выборочной терапии, а также предупреждения возможных осложнений.

ANNOTATION

Jucov Alina, „Ulcerative colitis and liver pathology: clinical and paraclinical interrelations”, PhD Thesis in Medicine, Chisinau, 2019. The paper is exposed on 142 pages of electronic text. It has the following structure: introduction, 3 chapters, conclusions and recommendations, bibliography of 137 titles. The obtained results are included in 18 scientific papers.

Keywords: ulcerative colitis, chronic hepatitis, hepatitis B virus infection, hepatitis C virus infection, hepatic steatosis, liver disease.

Field of study: Internal diseases (gastroenterology).

Aim of the paper: to evaluate occurrence of liver pathology in ulcerative colitis (UC) and the influence of liver disease on clinical, paraclinical and evolutionary manifestations of UC.

Objectives: 1. To determine the frequency and spectrum of liver involvement in UC. 2. To study the frequency of HBV infection in UC and to determine the influence of HBV infection on UC characteristics. 3. To analyze the frequency of HCV infection in UC and to detect the relationship between HCV and UC. 4. To assess the frequency and influence of liver steatosis on UC peculiarities. 5. To elaborate recommendations for the diagnosis of liver disease associated with UC.

Scientific novelty and originality. For the first time in the Republic of Moldova a comprehensive study was performed which focused on assessing the frequency of viral and non-viral liver diseases in patients with UC in the Moldova, which is a region with a high prevalence of liver diseases, in particular, diseases of viral genesis. The study analyzed the impact of viral hepatitis virus infections on clinical and paraclinical evolution of ulcerative colitis.

The scientific problem solved in the research thesis consists in the determination of the frequency and spectrum of liver diseases in patients with UC in the Republic of Moldova. Patients with UC are at risk for HBV and HCV infection, which has been demonstrated by the much higher level of HBV and HCV in patients compared to blood donors.

Theoretical significance. The negative influence of HBV infection on the clinical and evolutionary characteristics of UC was found. The influence of HCV infection on UC characteristics has not been demonstrated.

Applied value. It has been shown that patients with UC are at high risk for HBV and HCV infection, which dictates the necessity for mandatory screening of viral markers in all patients with UC and especially prior to the initiation of immunomodulatory therapy. The results and practical recommendations developed in the research can be broadly applied in the training of gastroenterologists and will serve as a scientific support to enhance the quality of life of UC patients with associated liver diseases.

Implementation of the results: The results of the research are implemented in the therapeutic activity of the Department of Gastroenterology and Hepatology of the Republican Clinical Hospital, having an impact on early detection of liver diseases in order to organize the proper management of the treatment of choice, as well as to prevent complications.

JUCOV ALINA

**COLITA ULCEROASĂ ȘI PATOLOGIA HEPATICĂ:
INTERRELAȚII CLINICE ȘI PARACLINICE**

321.01 – BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)

Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 25.02.2019
Hârtie offset. Tipar digital
Coli de tipar: 9

Formatul hârtiei 21x29.7
Tiraj: 100 ex.
Comanda nr. 21

Tipografia
" Impressum "
Str. Hristo Botev 9, mun. Chișinău, MD-2043
tel. 022-56-84-70