

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
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**

SPECIALITATEA: 321.01 – BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE)

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Țurcan Svetlana,
conferențiar universitar,
doctor habilitat în științe medicale

Autor:

Jucov Alina

CHIȘINĂU, 2019

© Jucov Alina, 2019

CUPRINS

ADNOTARE	4
АННОТАЦИЯ	5
ANNOTATION	6
LISTA ABREVIERILOR	7
INTRDUCERE	9
1. ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL MANIFESTĂRILOR EXTRAINTESTINALE ȘI BOLILOR ASOCIATE COLITEI ULCERATIVE	15
1.1. Manifestările extraintestinale	16
1.2. Bolile asociate colitei ulcerative.....	22
1.3. Bolile hepatice în colita ulcerativă	27
1.4. Efectele adverse medicamentoase și hepatopatiile.....	33
1.5. Frecvența și rolul infecțiilor cu VHB și VHC la pacienții cu colită ulcerativă.....	35
1.6 Concluzii la capitolul 1.....	43
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE	
2.1. Designul general al cercetării și noțiunile folosite în teză.....	44
2.2. Caracteristica materialului clinic.....	48
2.3. Metodele de cercetare utilizate.....	52
2.4. Elementele de analiză statistică utilizate în cadrul studiului.....	54
2.5. Concluzii la capitolul 2.....	55
3. SPECTRUL ȘI ROLUL BOLILOR HEPATICE ÎN COLITA ULCERATIVĂ	56
3.1. Spectrul și frecvența bolilor hepatice în colita ulcerativă	56
3.2. Influența infecțiilor hepatice virale asupra evoluției colitei ulcerative	59
3.3. Efectul infecției cu VHB asupra evoluției colitei ulcerative.....	69
3.4. Efectul infecției cu VHC asupra evoluției colitei ulcerative.....	79
3.5. Influența steatozei hepatice asupra colitei ulcerative	91
3.6. Concluzii la capitolul 3.....	100
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	102
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	110
BIBLIOGRAFIE	111
ANEXE	122
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	138
CV-ul AUTORULUI	139

ADNOTARE

Jucov Alina, „Colita ulceroasă și patologia hepatică: interrelații clinice și paraclinice”, teza 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.

Cuvintele-cheie: colită ulcerativă, hepatită cronică, infecția cu virusul hepatitei B, infecția cu virusul hepatitei C, steatoza 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 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 în Republica Moldova 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 virusii 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 în grup de risc pentru infectarea cu VHB și VHC fapt care a fost demonstrat prin nivelul mult mai înalt al afectării cu VHB și VHC la pacienți comparativ cu donatorii de sânge.

Semnificația teoretică. 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 CU sunt cu risc înalt de infectare cu VHB și VHC fapt care dictează necesitatea examinării obligatorii a marcerilor virali la toți bolnavii de CU și în special înainte de inițierea tratamentului imunomodulator. Rezultatele 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 pacienților CU cu bolile hepatice asociate.

Implementarea rezultatelor. Rezultatele cercetării sunt implimentate în activitatea curativă a specialiștilor secției de gastroenterologie și hepatologie la baza Spitalului Clinic Republican, având impact pentru constatarea timpurie a afectărilor hepatice, pentru organizarea unui management de tratament selectiv, precum și pentru posibilitatea de a preveni complicațiile.

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 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. 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 распространенности 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: 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. Результаты и практические рекомендации, разработанные в рамках исследования, могут быть включены в подготовку врачей-гастроэнтерологов, а также могут служить научной базой улучшения качества жизни пациентов с ЯК и ассоциированной печеночной патологией.

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

ANNOTATION

Alina Jucov, „Ulcerative colitis and liver pathology: clinical and paraclinical interrelations”, PhD thesis in Medical Sciences, 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.

Key words: 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 research was to evaluate occurrence of liver pathology in UC and the influence of liver disease on clinical, paraclinical and evolutionary manifestations of ulcerative colitis.

Objectives of the paper: 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 Republic of 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.

LISTA ABREVIERILOR

5-ASA	acid 5-aminosalicilic
6-MP	6-mercaptopurină
AINS	antiinflamatoare nesteroidiene
AZA	azatioprină
ALT	alaninaminotransferază
ASCA	anticorpi față de antigenele <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (engl.: <i>anti-Saccharomyces cerevisiae antibody</i>)
AST	aspartataminotransferază
ADN	acid dezoxiribonucleic
ARN	acid ribonucleic
AgHBe	antigenul e al virusului hepatic B (engl.: hepatitis B e antigen)
anti-Hbcor	anticorpi către antigenul HBcor
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
ANA	anticorpi antinucleari (engl.: <i>antinuclear antibodies</i>)
AMA	anticorpi antimitocondriali (engl.: <i>antimitochondrial antibodies</i>)
ASMA	anticorpii anti-mușchi neted (engl.: <i>anti-smooth muscle actin</i>)
BC	boala Crohn
BII	boli inflamatorii intestinale
BFGNA	boala ficatului gras nonalcoolic
BRGE	boala de reflux gastroesofagian
CU	colită ulceroasă
CBP	colangita biliară primară
CMV	citomegalovirus
CSP	colangită sclerozantă primară
CEP	proteină epitelială colonică
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
hTM5	tropomiozină umană izoformă 5 (engl.: <i>human tropomyosine</i>)

ECCO	Organizația europeană pentru studierea bolii Crohn și colitei ulceroase (engl.: <i>European Crohn's and Colitis Organization</i>)
ET	elastografie tranzitorie
ELISA	analiză imunoenzimatică (engl.: <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FA	fosfatază alcalină
GGTP	gamaglutamiltratspeptidază
HLA	complex major de histocompatibilitate la om (engl.: <i>human leukocyte antigens</i>)
HAI	hepatită autoimună (engl.: <i>autoimmune hepatitis</i>)
HVB	hepatită cronică virală B
HVC	hepatită cronică virală C
HBsAg	antigen superficial (s) al virusului hepatitei B (engl.: <i>hepatitis B s antigen</i>)
IG	imunoglobulină
ICVHB	infecția cronică cu virusul hepatitei B
IOVHB	infecție ocultă cu virusul hepatitei B
LKM1	anticorpi anti-LKM1 (engl.: <i>liver-kidney microsome</i>)
MEI	manifestări extraintestinale
SHNA	steatohepatită nonalcoolică
PCR	reacție de polimerizare în lanț (engl.: <i>polymerase change reaction</i>)
SH	steatoză hepatică
SM	sindrom metabolic
SUA	Statele Unite ale Americii
SOS	sindrom de obstrucție sinusoidală
TNF	factor de necroză al tumorilor (engl.: <i>tumor necrosis factor</i>)
TEV	tromboembolism venos
LHIM	leziuni hepatice induse de medicamente
VHB	virus de hepatita B
VHC	virus de hepatita C

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. La începutul secolului al XXI-lea, boala inflamatorie intestinală (BII) a devenit o maladie globală, cu incidență accelerată în țările nou-industrializate, ale căror societăți au devenit mai occidentale [85]. Incidența BII variază semnificativ pe plan global, cu rata incidenței colitei ulcerative (CU) și bolii Crohn (BC) între 0.5–24.5 și, respectiv, 0.1–16 la 100 000 locuitori. Se observă creșterea incidenței și a prevalenței BII în unele țări ale Europei de Est și în Asia, în ultimele două decenii. 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 [16].

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 [14]. 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 / 100000 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 bolilor [82]. 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 crește de la 3% la 50%, conform rezultatelor obținute în diferite studii [53].

Boala ficatului gras este considerată ca fiind cea mai frecventă afectare hepatobiliară în BII, în timp ce colangita sclerozantă primară este cea mai specifică. Mai puțin frecvent, tulburările hepatobiliare asociate BII includ: sindromul de 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 afecțiuni inflamatorii intestinale. Tratamentul BII poate provoca toxicitate hepatică, deși incidența complicațiilor grave rămâne scăzută. Cu toate acestea,

diagnosticarea timpurie a leziunilor hepatice induse de medicamente are importanță majoră, deoarece aceste leziuni afectează conduita terapeutică.

Se poate de presupus că infecția cu hepatitele virale B și C se întâlnește mai frecvent la pacienții cu colită ulcerativă, comparativ cu populația generală, și infecția virală are o influență negativă asupra evoluției CU. La moment, datele referitor la prevalența hepatitelor și la spectrul patologiei hepatice 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). Spre exemplu, prevalența HVB și 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.

Astfel, **scopul lucrării** este 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 steatozei hepatice asupra particularităților CU.
5. Elaborarea recomandărilor pentru diagnosticul patologiei hepatice asociate CU.

Metodologia cercetării. Cercetarea a fost organizată în cinci etape consecutive: elaborarea conceptuală a studiului, determinarea eșantionului pentru studiu, analiza datelor disponibile la nivelele global și regional, acumularea materialului și prelucrarea datelor, analiza și interpretarea rezultatelor cercetării. Pentru atingerea scopului și a obiectivelor stabilite, a fost realizat un studiu prospectiv de cohortă, bazat pe metode de cercetare contemporane, care a inclus 230 de bolnavi de CU cu diagnosticul confirmat după criteriile internaționale ECCO. Pentru analiza comparativă a răspândirii infecției cu VHB și/sau VHC, a fost analizată frecvența depistării infecției la 66283 de donatori de sânge din același an. Analiza particularităților clinice, paraclinice și evolutive ale CU la pacienții cu patologie hepatică virală sau nevirală a fost efectuată pentru determinarea interrelațiilor

dintre VHC/VHB, steatoza hepatică și CU. Acumularea datelor necesare a fost efectuată utilizând un chestionar standardizat .

Problema științifică soluționată în teză constă în determinarea frecvenței și a spectrului afectărilor hepatice în CU, fapt ce a permis pentru prima dată de a identifica prevalența bolilor hepatice la pacienții cu colită ulcerativă din Republica Moldova. Analiza frecvenței infecției cu VHB și determinarea influenței infecției cu VHB asupra caracteristicilor CU au determinat ipoteza precum că asocierea infecției virusului hepatitei B agravează evoluția colitei ulcerative. Determinarea infecției cu VHC și depistarea interrelațiilor dintre VHC și CU 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 o influență protectoare asupra caracteristicilor și evoluției CU. La pacienții cu diagnosticul confirmat de colită ulceroasă nespecifică asociată cu patologia hepatică virală s-a constatat că determinarea marcherilor virali a condus la confirmarea timpurie a afectării hepatice, ceea ce a permis administrarea tratamentului selectiv și îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. Pentru prima dată în Republica Moldova 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 virusii hepatitelor de genезă virală asupra evoluției clinico-paraclinice a colitei ulcerative. Elucidarea prezenței infecției cu VHB și VHC în evoluția clinică a CU a permis elaborarea recomandărilor de conduită clinică pentru ameliorarea prognosticului și minimizarea complicațiilor.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a cercetării. Studiul efectuat a adus un aport semnificativ prin depistarea frecvenței bolilor hepatice virale și 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 pentru impactul 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 o influență “protectoare” asupra caracteristicilor și evoluției CU. Aceste rezultate sunt de asemenea importante pentru argumentarea includerii obligatorii a screeningului marcherilor virali în Protocolul Clinic National pentru toți pacienții cu colită ulceroasă, având impact pentru constatarea

timpurie a afectărilor hepatice, pentru organizarea unui management de tratament selectiv, precum și pentru posibilitatea de a preveni complicațiile.

Rezultatele studiului efectuat, recomandările practice elaborate au fost implementate în activitatea curativă a specialiștilor-gastroenterologi din IMSP SCR, secția de gastroenterologie.

Au fost elaborate și implementate trei certificate de inovație (Anexa 3):

- 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. Rezultatele cercetării au fost prezentate la diverse foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința Științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, 2016, 2017.
- Expoziția Internațională Specializată „INFOINVENT 2017”. Ediția a XV-a.
- Congresul de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”, 2014, 2015, 2016, 2017.
- 4th UpDate on Hepatology 2017 – A panoramic view”. București, România, 6-7 aprilie 2017.
- Congresul Național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă, *Cluj-Napoca*, 2016.
- Congresul Național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă, București, 2017.
- 10th Congress of ECCO, Barcelona, 2015.
- Programul mesei rotunde științifico-practice „Manifestări extrahepatice în patologia ficatului”, Chișinău, 28 decembrie 2015.

- Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, диспансеризації та реабілітації в практиці сімейного лікаря». Тернопіль, Україна, 2014.
- Al 4-lea Congres medical național cu participare internațională al rezidenților și tinerilor specialiști „MedEspera” al USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2014.

Teza a fost discutată și recomandată spre susținere la ședința Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă a USMF „Nicolae Testemițanu” din 05 aprilie 2018 și la Seminarul Științific de Profil „Boli Interne” (specialitatea 321.01 – Boli interne, gastroenterologie) din 19 iunie 2018.

Publicații la tema tezei: Lista publicațiilor științifice ale autorului la tema tezei – 18 la număr, capitol în monografie internațională, 5 în ediții cu factor de impact, 1 în ediții internaționale recunoscute, ediții naționale de categoria B – 10, categoria C – 1.

SUMARUL COMPARTIMENTELOR TEZEI

În introducere sunt expuse argumentele ce stau la baza cercetării, descrierea situației din domeniu la nivel global și national care argumentează necesitatea studiului științific în continuare. În acest context, au fost formulate scopul și obiectivele studiului, argumentată importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, precum și prezentate publicațiile la tema tezei. Descrierea problemei științifice soluționate prin rezultatele obținute argumentează aspectul științific al studiului efectuat.

Capitolul I, prin revista literaturii, descrie situația în domeniul manifestărilor extraintestinale și bolilor asociate colitei ulcerative unde se analizează viziunile conceptuale contemporane privind tendințele epidemiologice ale maladiilor inflamatorii intestinale, manifestările extraintestinale, bolile asociate. S-au analizat publicațiile ce abordează frecvența patologiei hepatice asociate CU.

Acest capitol conține o investigație complexă a celor mai importante și moderne cercetări în domeniu, privitor interrelațiilor dintre colita ulcerativă și patologia hepatică. În mod aparte s-au cercetat publicațiile ce abordează influența bolilor hepatice asupra caracteristicilor clinice, paraclinice și evolutive ale CU la nivel mondial prin sinteza datelor publicate din domeniu.

În **capitolul 2 (materiale și metode de cercetare)** este afișat design-ul studiului, metodele de investigație, este descrisă caracteristica generală a lotului de studiu, care a inclus 230 de pacienți cu colita ulcerative. Materialul acumulat a fost analizat statistic, aplicându-se programele IBM SPSS

Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010, prin diferite metode de apreciere a veridicității: criteriul de corespundere χ^2 , criteriul t-Student de comparare a valorilor medii, coeficient de corelație.

Capitolul 3 cuprinde descrierea și interpretarea rezultatelor cercetării ce țin de evaluarea frecvenței hepatitelor virale B și C la pacienții cu colită ulcerativă, comparativ cu donatorii de sânge. S-a constatat un nivel înalt de asociere a hepatitelor cronice cu VHB și VHC la pacienții cu colită ulceroasă, nivel ce depășește semnificativ indicele atestat la donatorii de sânge. Analiza spectrului și frecvenței bolilor hepatice în colita ulceroasă a fost evaluată pentru prima dată în Republica Moldova – o regiune cu situația epidemiologică nefavorabilă în bolile hepatice. Originalitatea studiului constă în studierea impactului infecției hepatice virale / nonvirale asupra evoluției clinico-paraclinice a colitei ulcerative. Studiul efectuat a confirmat existența interrelațiilor dintre evoluția colitei ulcerative și infecția cu virusului hepatitei B. Infecția cu VHB a avut un impact negativ în activitatea, evoluția și manifestările CU. La fel de importante sunt rezultatele pentru influența HCV, care a determinat că prezența infecției cu VHC nu influențează asupra caracteristicilor și evoluției CU. Studiul dat a stabilit că asocierea steatozei hepatice la bolnavii de colită ulceroasă are o influență protectoare asupra caracteristicilor și evoluției CU.

Sinteza rezultatelor obținute este un compartiment de analiză și deliberări argumentate asupra rezultatelor investigațiilor proprii confruntate cu evidențele și opiniile expuse în literatura de specialitate cu referire la domeniul abordat.

1. ANALIZA SITUAȚIEI ÎN DOMENIUL MANIFESTĂRILOR EXTRAINTESTINALE ȘI BOLILOR ASOCIATE COLITEI ULCERATIVE

Noțiunea de ”boli inflamatorii intestinale ” include *colita ulcerativă* și *boala Crohn* și reprezintă o patologie cronică inflamatorie de etiologie necunoscută, cu mecanisme patofiziologice preponderent autoimune, determinate genetic. Colita ulcerativă este inflamația cronică difuză a mucoasei intestinului gros cu evoluție cronică recidivantă sau continuu-progresivă, cu tendința inflamației de a se răspândi proximal. Evoluția progresivă a bolii este asociată cu manifestări sistemice, necesitând tratament de întreținere permanent și având un impact nefavorabil asupra calității vieții pacientului.

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 [14, 16]. Media incidenței BII pe republică, în anii 1998–2008, a constituit 3,7 cazuri la 100000 populație, iar în perioada 2009–2017, această medie s-a majorat până la 4,8 cazuri la 100000 persoane. Tendința de creștere este mai evidentă în cadrul populației urbane. De exemplu, incidența medie a BII în Chișinău, în anii 2007–2011, a constituit 2,9 cazuri / 100000 populație, iar în 2012–2015 deja 6,1 cazuri. Astfel, incidența BII s-a majorat de mai mult de două ori [17].

Actualitatea problemei cercetate este legată de asemenea de faptul că maladia respectivă este frecvent asociată cu manifestări sistemice, extraintestinale, și cu alte patologii de geneză imună. Manifestările extraintestinale (MEI) și bolile asociate sunt raportate cu o frecvență cuprinsă între 6% și 47% în funcție de durata bolii, ceea ce influențează considerabil calitatea vieții și mortalitatea în rândul pacienților cu BII [129].

Afectările sistemice și extraintestinale în BII pot fi divizate la *manifestări extraintestinale* și *boli asociate*.

Boala asociată reprezintă o entitate nosologică ce nu este legată etiologic și patologic cu boala de bază, nu influențează considerabil asupra ei și nu are importanță de tanatogeneză, dar se întâlnește mai frecvent în cadrul BII, comparativ cu populația generală.

1.1. Manifestările extraintestinale

Manifestările extraintestinale (MEI) au o etiopatogeneză comună cu boala de bază, iar evoluția lor are interrelație cu evoluția bolii de bază. Actualmente, fiecare al 3-lea pacient cu BII prezintă MEI cu impact negativ major asupra calității vieții. MEI primare sunt entități nosologice care pot avea patogenie comună cu BII [47, 132]. MEI cauzate de complicațiile malnutriției, ale sindromului imunoinflamator sau ale tratamentului utilizat pentru corijarea BII sunt considerate a fi secundare [71]. MEI mediate imun sunt manifestări asociate activității inflamatorii intestinale, având la bază un mecanism patogenic comun (artrită, eritem nodos, piodermie gangrenoasă, stomatită aftoasă, irită sau uveită) [127]. La maladiile autoimune independente de boala intestinală se referă colangita sclerozantă primară (CSP), spondiloartrita anchilozantă etc. [43].

Patogeneza MEI în BII nu este încă elucidată complet. Se presupune că mucoasa intestinală afectată poate provoca răspuns imun la distanță (extraintestinal) din cauza epitopilor comuni, de exemplu, bacteriilor intestinale și membranei sinoviale [55, 86]. Acest răspuns ar avea loc din cauza faptului că bacteriile ce traversează bariera intestinală afectată pot iniția un răspuns imun adaptiv, care în consecință este inapt să diferențieze între epitopii bacterieni și epitopii din articulații și piele. Triggerii răspunsului autoimun al anumitor organe pare a fi influențat de factori genetici.

Conform rezultatelor multor studii pe animale susceptibile genetic, modelul de colită sugerează rolul crucial al florii intestinale în activarea sistemului imun contra antigenilor bacterieni și, concomitent, contra mucoasei colonului din cauza reactivității antigenice încrucișate [43]. Prezența antigenilor colonului și la nivelul organelor extraintestinale, în comun cu susceptibilitate genetică, în final duc la un atac imun în aceste organe [129]. Unul dintre cele mai elocvente exemple este colangita sclerozantă primară asociată CU: într-un grup de pacienți a fost demonstrată prezența (în ser și în mucoasa colonului) autoanticorpilor antimucoasa colonului, ce reacționează încrucișat cu epiteliul biliar [47, 132]. Mai mult decât atât, recent au fost identificate proteina epitelială colonică și tropomiozina umană izoformă 5, care sunt prezente nu numai în intestinul gros, ci și la nivelul tractului biliar, pielii, ochilor, articulațiilor, care sunt considerate drept țintă comună majoră a atacului autoimun în organele extraintestinale la pacienții cu BII, prin autoanticorpi specifici IgG1 [79, 99].

Sistemul HLA (de histocompatibilitate) este considerat unul dintre markerii genetici majori asociați cu BII și cu manifestările extraintestinale, fiind un sistem de prezentare specifică a antigenului ce asigură reacția autoimună în condiții predispozante. A fost raportat că pacienții cu

colită ulcerativă la care se evidențiază fenotipul HLA-B8, DR3, au un risc de 10 ori mai mare pentru dezvoltarea colangitei sclerozante primare [50]. Alte studii au demonstrat că pacienții CU care au fenotipul HLA DRB1*0103 (DR103) sunt supuși unui risc mai mare de manifestări oculare și articulare, iar bolnavii cu HLA-B*27 și B*58 au un risc mai înalt de uveită [43].

Prezența unei MEI de orice fel sporește riscul de a dezvolta și alte manifestări extraintestinale. În general, MEI corelează cu gradul de activitate al bolii. Uneori MEI pot precede diagnosticul de BII. Se întâlnește foarte frecvent asocierea mai multor patologii, precum artritele periferice, eritemul nodos, afecțiunile hepatobiliare și patologia ochilor, sugerând posibilitatea existenței unui mecanism fiziopatologic comun al acestor manifestări [23]. Aproximativ 20-40% (sau chiar până la 50%) din pacienții cu CU suferă de cel puțin 1 MEI, care poate fi diagnosticată înainte de stabilirea diagnosticului de CU sau poate să apară după debutul BII. S. Vavrika propune divizarea manifestărilor extraintestinale în trei grupe, luând în considerație patologii care evoluează cu sau fără corelație cu boala intestinală (Tabelul 1.1).

Tabelul 1.1. Clasificarea manifestărilor extraintestinale [129]

Manifestări extraintestinale	Evoluție concomitentă cu BII	Evoluție separată de BII	Evoluția cu sau fără corelații cu BII
Artropatii centrale	-	✓	-
Artropatii periferice	✓ Oligoartrite	✓ poliartrite	
Eritem nodos	✓	-	-
Piodermie gangrenoasă	-	-	✓
Sindromul Sweet	✓	-	-
Ulcere aftoase ale cavității bucale	✓	-	-
Episclerită	✓	-	-
Uveită	-	-	✓
Colangită sclerozantă primară	-	-	✓

MEI afectează cel mai frecvent articulațiile (artropatie periferică sau axială), pielea (eritem nodos, piodermie gangrenoasă, sindromul Sweet), sistemul hepatobiliar (colangită sclerozantă primară) și ochii (episclerită, uveită) [19]. Mai rar, de asemenea pot afecta plămânii, inima, pancreasul sau sistemul vascular [43]. Anumite MEI, precum oligoartrita (pauciartrita), aftele / ulcerațiile cavității bucale, eritemul nodos sau episclerita, survin de obicei în acutizările patologiei intestinale. Alte MEI, cum ar fi spondilita anchilozantă și uveita, evoluează de regulă independent de activitatea maladiei de bază.

Câteva MEI pot exista concomitent, și prezența unei MEI, precum și durata îndelungată a patologiei intestinale, au ca rezultat un risc crescut pentru dezvoltarea altor MEI [15, 129].

MEI musculoscheletice

Manifestările musculoscheletice includ afectarea articulațiilor, fiind unele dintre cele mai frecvente în CU. Simptomele articulare cu afectarea articulațiilor periferice mari sau mici, sau de artropatie centrală survin în până la 40% din pacienții CU [63, 71]. Artropatia periferică, precum și cea centrală, care apar în CU fac parte din grupul spondiloartritelor. Acestea trebuie să fie diferențiate de artralgiile, care sunt mai frecvente. Artrita deseori este însoțită de entezită, tenosinovită, dactilită, care pot fi prezente și în absența artritei [111]; tipic, aceste simptome nu sunt asociate cu depistarea markerilor inflamatori și nu afectează grav calitatea vieții.

Artralgia / artrita periferică la pacienți ce au CU, în contrast cu alte forme specifice de artrită, cum ar fi artrita reumatoidă sau cea psoriazică, nu duce la distrucția articulațiilor sau le afectează nesemnificativ. În mod clasic, se depistează artralgie / artrită seronegativă, ce afectează aproximativ de la 5% până la 10% din pacienții care au CU. Un risc mai înalt de artralgie / artrită periferică s-a observat la persoanele care suferă de afectare perianală, eritem nodos, stomatită, uveită și piodermie gangrenoasă.

Artralgia / artrita periferică poate fi clasificată în două entități (tabelul 1.2): *tip I* (oligoarticulară) – artralgia / artrita de obicei afectează mai puțin de 5 articulații mari, precum articulația talocrurală, a genunchiului, a șoldului, radiocarpiană, a cotului și umărului; de obicei, este acută, asimetrică și migratoare. De regulă, este afectat genunchiul. Aproximativ de la 20% până la 40% din toți pacienți cu CU au avut cel puțin un episod de artralgie / artrită.

Artralgia / artrita oligoarticulară este de obicei relaționată cu activitatea BII și se rezolvă spontan în perioada remisiunii BII sau având durata maximă de până la 10 săptămâni. Ca urmare, tratamentul medicamentos sau cel chirurgical al inflamației intestinale (i.e. colitei) se asociază de regulă cu îmbunătățirea simptomelor artritei de tip I.

Artralgia / artrita de *tip II* (poliarticulară), de obicei este simetrică și afectează cinci sau mai multe articulații mici. Nu se observă dependența ei de activitatea inflamației intestinale, iar debutul poate avea loc înaintea stabilirii diagnosticului de CU. Artropatia de tip II poate persista ani în șir (3 ani în medie). Cel mai frecvent sunt afectate articulații metacarpofalangiene. Artralgia / artrita de tip II este asociată cu un risc crescut de uveită, dar nu de eritem nodos [58].

Tabelul 1.2. Clasificarea artropatiilor periferice asociate colitei ulcerative

Tip 1 (pauciarticulară)	Tip 2 (poliarticulară)
Prevalență – 35%	Prevalență – 24%
Mai puțin de cinci articulații	Cinci sau mai multe articulații
Preponderent articulații mari	Preponderent articulații mici
Genunchi > talocrurală > radiocarpiană > cot > MCF > șold > umăr	MCP > genunchi > interfalangiană > radiocarpiană > talocrurală > cot > umăr
Afectare asimetrică	Simetrică sau asimetrică; poate fi erozivă
Dependent de activitatea CU	Independent de activitatea CU
Rezolvare spontană cu episoade până la 10 săptămâni	Inflamație persistentă pe parcursul lunilor și anilor
Asociere frecventă cu alte MEI (eritem nodos și uveită)	Se asociază numai cu uveita
Asociată cu HLA-B27, B35, și DR103	Asociată cu HLA-B44

Artropatiile axiale sunt mai puțin frecvente decât artralgia / artrita periferică la pacienți cu BII, survin la 3-5% din pacienți, dar a fost raportată și o prevalență de până la 25% [44]. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile. În contrast cu artralgia / artrita periferică (cel puțin artropatia tip I), artropatia axială decurge de obicei independent de activitatea BII. Artropatiile axiale pot fi clasificate în *spondilită anchilozantă* și *sacroiliită*.

Spondilita anchilozantă la pacienți cu BII survine în 5–10% cazuri, preponderent HLA-B27-positivi. Pacienții cu spondilită anchilozantă deseori suferă de debut acut cu dureri în spate de la o vârstă tânără, de obicei fiind asociată cu rigiditate matinală sau exacerbarea durerilor după perioade de repaus. Examinarea fizică demonstrează flexiune limitată a coloanei lombare (testul Schober) și scăderea expansiunii toracelui. La examinarea radiologică a coloanei vertebrale în fazele timpurii nu sunt modificări sau se observă numai o scleroză minimală. De obicei, evoluția bolii este progresivă, ceea ce duce la leziuni scheletice ireversibile. Pacienții cu BII cu spondilită anchilozantă avansată pot avea aplatizarea corpului vertebrelor, sindesmofite marginale, proliferare osoasă și anchiloză, semne care clasic sunt numite *coloană vertebrală de tip "bambus"*.

Sacroiliita se depistează radiologic la circa 25% din pacienții care au CU [28]. Majoritatea lor sunt HLA-B27-negativi și afecțiunea nu progresează până la spondilită anchilozantă. Bolnavii cu semne radiologice de sacroiliită bilaterală au un risc mai mare de progresare spre spondilita anchilozantă.

CU se asociază de asemenea cu un risc crescut de osteoporoză și osteopenie. Prevalența variază între 2% și 30% pentru osteoporoză și între 40% și 50% pentru osteopenie. Riscul de fracturi la pacienții cu BII variază semnificativ în diferite studii [48].

MEI ale pielii și mucoaselor

Diagnosticul de *MEI cutanate* în CU se bazează pe tabloul clinic și pe proprietățile caracteristice, precum și pe excluderea altor dereglări cutanate specifice. Patologia dermatologică asociată poate fi depistată la circa 15% din pacienții cu colită ulcerativă [129]. Aceasta poate fi reactivă (stomatită aftoasă, piodermie gangrenoasă, sindromul Sweet) sau secundară deficitului nutrițional, inclusiv așa o boală dermatologică carențială ca acrodermatita enteropatică (cu leziuni cutanate eritematoase, plăci inflamate cu tegumente uscate cu descumare, preponderent în jurul orificiilor naturale, precum sunt gura, anusul, ochii, și în regiunea coatelor, genunchilor, palmelor și plantelor), care este o patologie zinc-deficitară [66].

Eritemul nodos survine la circa 10% din pacienții CU [43]. Se asociază frecvent cu afectarea ochilor și a articulațiilor și cu piodermia gangrenoasă. Eritemul nodos de obicei este prezentat ca noduli inflamatori subcutanați dureroși, cu tegumentele deasupra lor de culoare roșie sau violacee, cu diametrul de la 1 până la 5 cm, localizați tipic pe suprafața anterioară a gambelor sau, mai rar, pe coapse, trunchi și față. Se observă o prevalență mai crescută la femei (Figura 1.1).



Figura 1. 1. Eritem nodular la pacienta A., 36 de ani, cu afectare totală și evoluție severă a CU

Piodermia gangrenoasă este o MEI dermatologică mult mai rară, dar în aceeași timp mult mai gravă; se întâlnește mai des în CU decât în BC. Afectează femeile mai frecvent decât bărbații și e mai răspândită la rasa afroamericană decât la cea europidă. Predispunerea se observă la pacienții cu anamneză familială de CU, în cazuri de pancolită la debutul BII, la bolnavii cu stomă permanentă, în afectarea ochilor și eritemul nodos [49]. Prevalența piodermiei gangrenoase în BII

constituie de la 0.4% până la 2% [118]. Și invers: până la 50% din pacienții cu piodermie gangrenoasă au BII ca maladie de fond [128]. Leziunile apar de obicei în regiunile traumatizate precedent (chiar cu mulți ani înainte), fiind supuse fenomenului numit „patergie”. Trauma poate fi minimală, precum venepuncția sau biopsia. Survine de regulă pe părțile extensoare ale membrelor inferioare, în particular concomitent cu exacerbările maladii intestinale și în asocieră cu alte manifestări extraintestinale (artrite și eritem nodos), (Figura 1.2) [66].



Figura 1.2. Piodermia gangrenoasă la pacienta V., cu afectarea hemicolonului stâng, activitate moderată a CU

Sindromul Sweet sau *dermatoza neutrofilică febrilă* acută este o manifestare extraintestinală dermatologică rară asociată CU. Leziunile cutanate în acest sindrom se manifestă prin exanteme (macule și/sau plăci eritematoase) papulo-scuamoase sau noduli dureroși localizați la nivelul membrelor superioare, inferioare, al trunchiului, palmelor sau feței. Alte proprietăți specifice ale sindromului Sweet sunt leucocitoza și infiltratul neutrofilic depistate la examinarea histopatologică. Manifestările de sistem asociate includ artrită, febră, simptome oculare, cum ar fi conjunctivita. În asocieră, la pacienții CU decurge paralel cu activitatea maladii intestinale, dar poate preceda diagnosticul de BII. Frecvent e însoțit de febră și leucocitoză, care se rezolvă prompt prin tratamentul cu corticosteroizi [129].

Cavitatea orală este frecvent afectată la bolnavii afectați de CU. Periodontita, stomatita aftoasă și, în cazuri mai severe, piostomatita vegetantă sunt depistate la circa 10% din pacienții cu BII [43]. Aceste MEI decurg paralel cu activitatea patologiei de bază, cu exacerbări în perioadele de acutizare a CU și deseori se rezolvă spontan după răspunsul adecvat la tratamentul patologiei intestinale. Leziunile aftoase sunt tipic localizate pe mucoasa labială și cea bucală, dar pot de asemenea afecta limba și orofaringele. Piostomatita vegetantă se manifestă prin multiple leziuni

pustuloase, uneori hemoragice, localizate în orice regiune a cavității orale, având pattern de pietruită.

Manifestările oculare

În afară de articulații și piele, ochii sunt al treilea organ-țintă predispus la MEI mediate imunologic. Aproximativ de la 1,6% până la 4,6% din pacienții CU suferă de manifestări oculare, uneori în asocieră cu manifestările musculosheletice [126, 129]. Ele pot fi mediate imunologic (episclerită, sclerită, uveită) sau provocate medicamentos (cataractă, glaucom). Manifestările oculare de regulă răspund la tratamentul patologiei intestinale de bază (în particular, uveita anterioară și episclerita).

Episclerita se definește ca hiperemie indoloră (sau sensibilă la palpare) a conjunctivei și a sclerei, fără afectarea vederii; deseori decurge paralel cu activitatea maladiei intestinale de bază [35]. Sclerita afectează țesuturile mai adânci ale ochiului și poate deteriora vederea, dacă nu este diagnosticată la timp. Pacienții deseori acuză durere severă, mai ales la palpare [121]. Sclerita recurentă poate duce la scleromalacie, la detașarea retinei sau la inflamația nervului optic.

Uveita este mai puțin frecventă decât sclerita și survine la 0.5– 3% din pacienții cu BII [74]. Sunt cunoscute diferite tipuri de uveită, și anume: 1) uveită anterioară, 2) uveită intermediară, cu afectarea corpului vitros, 3) uveită posterioară, cu afectarea retinei și coroidei, 4) panuveită. Uveita decurge independent de activitatea bolii, debutează acut sau subacut și de obicei este foarte dureroasă.

1.2. Bolile asociate colitei ulcerative

Există o grupă de boli autoimune care evoluează independent de CU, dar coexistența lor la pacienții cu colită ulcerativă reflectă susceptibilitatea semnificativă la dereglări autoimune [43]. Ele nu sunt considerate (cu excepția colangitei sclerozante primare) drept condiții specifice pentru BII, ci doar boli autoimune asociate.

Patologii autoimune asociate cu BII:

- alopecia areată;
- spondilita anchilozantă;
- broșiolita obliterantă;
- urticaria la frig;

- anemia hemolitică;
- purpura Henoch-Schoenlein;
- diabetul zaharat insulino-dependent;
- pancreatita;
- colangita biliară primară;
- colangita sclerozantă primară;
- polimiozita;
- boala Raynaud;
- artrita reumatoidă seropozitivă;
- sindromul Sjogren;
- tiroidita autoimună;
- vitiligo;
- granulomatoza Wegener;
- arterita Takayasu.

Bolile otorinolaringologice

Există dovezi suficiente că auzul și funcția vestibulară pot fi grav afectate de procesele autoimune [137]. MEI otorinolaringologice raportate includ: boala urechii interne mediată imunologic, pierderea progresivă unilaterală sau bilaterală a auzului, forma neurosenzorială, boala sinonazală cronică, inclusiv rinosinuzita cronică, polipoza nazală și riscul crescut pentru amigdalectomie [63, 71].

Bolile pulmonare

Afectarea sistemului respirator în CU se întâlnește rar. Prevalența reală nu este cunoscută. Poate fi afectat orice nivel al sistemului respirator: parenchimul pulmonar, căile respiratorii, pleura și patul vascular [57]. Mai rar sunt raportate stenoza laringotraheală, traheobronșita ulcerativă [57], bronșita cronică, bronșiectaziile, bronșiolita difuză, pneumonia interstițială [51, 99].

Dereglările genitourinare

Prevalența nefrolitiazelor în BII variază între 2% și 6% și este mai frecventă în BC decât în CU [57]. Concremențele din oxalat de calciu sunt cele mai frecvente și sunt determinate de hiperoxaluria din cauza absorbției intestinale crescute de oxalați. De fapt, în intestinul care nu absoarbe acizii grași, legarea calciului se reduce, prevenind precipitarea oxalatului de calciu în lumenul intestinului și, ca urmare, creșterea fracției absorbabile de oxalat. Deseori este prezent mai mult decât un factor

litogenic: volumul urinar micșorat, pH-ul urinei scăzut, producerea excesivă a substanțelor litogenice, precum sunt oxalatul, fosfatul, acidul uric, și concentrația scăzută a substanțelor antilitogenice, cum sunt citratul și magneziul. Colectomia în CU doar crește riscurile de litiază și formarea concremențelor din oxalat [46].

Sulfasalazina și 5-ASA pot cauza toxicitate renală (glomerulonefrită, sindrom nefrotic și, cel mai important, nefrită interstițială). Salicilații pot cauza de asemenea nefrită interstițială acută sau cronică [63, 71]. Examinarea ultrasonografică periodică se recomandă pentru prevenirea complicațiilor. La aproximativ 20% din pacienții ce suferă de CU se depistează semne minime de leziuni tubulare, care rareori sunt relevante din punct de vedere clinic [129]. Obstrucția ureterului cu concrement, preponderent pe dreaptă, de asemenea este posibilă și poate fi explicată prin compresie din partea ansei intestinale inflamate [129]. Fistulele tractului urinar survin la 1,7–7,7% din pacienți. Ele pot cauza pneumaturie, dizurie, infecții recidivante, fecalurie. În condițiile actuale, răspunsul nesatisfăcător la tratamentul medicamentos sugerează tratament chirurgical ca opțiune optimă.

Amiloidoza renală clinic relevantă a fost raportată la aproximativ 1% din pacienții cu BII (mai frecvent în BC). Probabil, aceasta este legată cu proteinele fazei acute. La bolnavii de CU de asemenea au fost raportate cazuri de glomerulonefrită, cauzând sindrom nefrotic și insuficiență renală. Există dependența de activitatea inflamației intestinale, răspuns adecvat la tratamentul bolii de bază. Mai mult decât atât, a fost observat că modificările glomerulare inflamatorii minimale, clinic ne semnificative, sunt destul de frecvente la pacienți cu CU, schimbările fiind depistate post-mortem (70% au avut leziuni renale, inclusiv minimale, în comparație cu 8% din populația de control) [63, 71].

Manifestările cardiovasculare

Riscurile de boală ischemică cardiacă, de accident cerebrovascular și de ischemie mezenterică sunt moderat crescute la pacienți cu BII, mai ales la femei [63, 71]. Inflamația sistemică predispune la dezvoltarea timpurie a aterosclerozei. Mortalitatea cardiovasculară nu este mărită printre pacienți care prezintă CU.

Dereglările neurologice

Neuropatia periferică este rar asociată la pacienți cu colită ulcerativă. Trebuie de identificat și de exclus cauzele tratabile (de ex., deficiența de vitamine și micronutrienți, metronidazolul).

Manifestările din partea sistemului nervos central pot fi mai frecvente la pacienții de CU decât în populația generală. Cauzele posibile sunt tromboza sinusului venos, accidentul cerebrovascular, demielinizarea centrală [63, 71].

Infecțiile oportuniste

Asocierea dintre citomegalovirus și BII a fost descrisă cu mult timp în urmă. Primul raport de caz datează din anul 1961, când Powell și coautorii au descris un bolnav de CU și boala "incluziunii citomegalice" [6]. De atunci, întrebările privind rolul CMV la acești pacienți rămân deschise [97]. Apare încă o întrebare: oare reactivarea CMV exacerbează boala la pacienții cu BII preexistentă sau reactivarea este o consecință a activității BII și tratamentul acesteia cu CMV acționează ca o afecțiune însoțitoare (martor) inocentă? [75]. Interpretarea rezultatelor existente este limitată, deoarece majoritatea studiilor sunt mici și retrospective, cu diferite metode de diagnosticare și detectare a CMV și chiar diferite clasificări ale severității BII concomitente.

Pacienții cu BII sunt imunosupresați din cauza inflamației cronice, medicamentelor și alimentației necorespunzătoare [67]. Reactivarea CMV poate fi declanșată de TNF- α , catecolamine și prostaglandine proinflamatorii [64]. Atunci când BII este activă, se induce expresia locală a unei largi varietăți de citokine, inclusiv TNF- α , IFN- γ și IL-2, cu activarea factorilor de transcripție (NF-Kb) și producerea de chemokine și molecule de adeziune, ce recrutează monocite circulante și celule dendritice în zona inflamației. Acolo, aceste celule se diferențiază în celule permissive, care susțin replicarea activă a virusului. Celulele endoteliale de asemenea pot să servească drept celule permissive, deoarece s-a demonstrat că ele stimulează celulele T pentru a produce IL-2 și pentru a prolifera. Celulele T activate pot, prin urmare, să producă TNF- α și IFN- γ și să perpetueze procesul inflamator, lezând și mai mult intestinul. Toate acestea arată că CMV prezintă tropism pentru locurile de inflamație și confirmă rezultatele studiilor clinice care au demonstrat prezența CMV în regiunea afectată a intestinului la pacienții cu BII. Acestea, de asemenea, indică faptul că replicarea CMV este mai degrabă rezultatul reactivării CMV, decât al infecției primare [7].

Studiile experimentale au identificat trei factori ce influențează reactivarea infecției CMV în colita activă:

- creșterea proliferării celulare în țesutul inflamator, cu ulcere care atrag CMV;

- activitatea inerentă dereglată a celulelor ucigașe (killer) naturale la pacienții cu BII;
- utilizarea medicamentelor imunosupresoare [25].

Al treilea factor este controversat, deoarece utilizarea steroizilor poate fi sau un factor de risc, sau un marker-surogat al severității bolii [134]. Datele *in vitro* sugerează că steroizii și ciclosporina pot susține replicarea CMV [47, 132]. Studiile recente sugerează că CMV poate apărea numai în țesutul inflammat și nu se găsește în țesutul sănătos.

Hommes și coautorii au propus următoarea succesiune pentru a explica patofiziologia bolii CMV la pacienții care au CU activă:

- faza de inițiere: răspunsul inflamator al mucoasei induce expresia citokinelor și chemokinelor ce activează celulele infectate latent și migrarea monocitelor și a celulelor dendritice în mucoasa inflamată;

- faza de reactivare, în care monocitele infectate se diferențiază în macrofage tisulare și celule dendritice;

- faza de consolidare, în timpul căreia virusul provoacă o replicare activă predominant în celulele endoteliale, care probabil exacerbează inflamația [64].

Teoretic, toți pacienții cu BII infectați latent, care urmează tratament imunosupresiv, produc frecvent virusul infecțios și nu permit ca răspunsurile imune antivirale să se dezvolte. În două studii clinice recente, corticosteroizii nu păreau să fie un factor major în dezvoltarea infecției CMV și a afecțiunii la bolnavii cu BII [80].

De asemenea, au fost raportate cazuri ale pacienților cu colită cu dovezi ale infecției CMV active, la care starea s-a ameliorat datorită steroizilor și care nu au necesitat tratament antiviral [40], precum pacienți cu infecție activă CMV a colonului fără colită activă [81]. În aceste cazuri, CMV pare să se comporte ca o afecțiune însoțitoare (martor) inocentă [5].

După cum a fost menționat anterior, CMV are tendința de a infecta rapid țesuturile în creștere, în special celulele endoteliale din țesutul granular. Unele studii au sugerat că CMV reprezintă mai degrabă o infecție oportunistă a mucoasei grav inflamate, decât un agent patogen primar [134].

Cea mai răspândită teorie susține că CMV infectează zonele cu BII activă și cauzează o leziune ulterioară a țesuturilor, agravând severitatea afecțiunii de bază (BII). În majoritatea cazurilor, pacienții cu accese severe de BII și infecție CMV aveau morbiditate (megacolon toxic – 15%, colectomie – până la 62%) și mortalitate semnificative (până la 44%) [67].

Screeningul pentru infecția cu citomegalovirus nu este obligatorie înainte de a administra imunomodulatoare. Terapia cu imunomodulatoare deseori se asociază cu reactivarea subclinică (asimptomatică) a infecției latente cu CMV, care se rezolvă fără terapie antivirală [63].

Din cauza riscului de reactivare a infecției latente cu *Mycobacterium tuberculosis* la pacienții tratați cu preparate biologice, este obligatoriu screeningul acestora la TB înainte de inițierea terapiei imunomodulatoare [104]. TB latentă trebuie să fie diagnosticată prin combinarea datelor anamnestice, rezultatelor examenului radiologic al cutiei toracice, testului cutanat la tuberculină și testului de eliberare de interferon-gama (IGRA).

Boala inflamatorie intestinală este un factor de risc independent pentru infecție cu *Clostridium difficile*. Pacienții care suferă de CU sunt în particular susceptibili. Screeningul pentru *C. difficile* este recomandat în fiecare acutizare a bolii intestinale. Testele disponibile includ analiză cu antigenul glutamat dehidrogenază și testul imunologic cu enzima toxinelor A/B, însămânțare pe cultură și tehnologie de amplificare a acidului nucleic. Chimioprofilaxia infecției cu *C. difficile* nu este recomandată. Aceasta se supune tratamentului cu metronidazol și vancomicină [105].

Alte manifestări extraintestinale rare

În literatură au fost raportate cazuri de alte manifestări extraintestinale rare ale CU, precum sunt osteomielite multifocală recurentă cronică, miozita, polineuropatia, sindromul Guillain-Barre, encefalomielite limfocitară, miocardita, pleuropericardita [92].

1.3. Bolile hepatice în colita ulcerativă

Asocierea dintre CU și patologia ficatului a fost pentru prima dată descrisă în anul 1800 [40]. Pe parcursul anilor, cunoștințele în acest domeniu au crescut semnificativ. Actualmente se cunosc câteva interrelații patogenetice între CU și patologia ficatului [1]:

- patologia hepatică asociată CU, cu mecanism patogenetic comun (hepatopatiile reactive, colangita primară sclerozantă etc.);
- patologia hepatică de geneză diferită, 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 [89].

Autorii U. Navaneethan și B. Shen, analizând frecvența și severitatea patologiei BII, au propus divizarea manifestărilor hepatice în funcție de gradul de asociere [89] (Tabelul 1.3).

Până la 50% de bolnavi cu CU suferă de manifestări hepatobiliare pe parcursul evoluției bolii intestinale de bază [106]. Testele funcționale hepatice sunt crescute – de la 11% până la 49% din pacienții cu BII, conform diferitor studii [43].

Tabelul 1.3. Gradul de asociere între manifestările hepatobiliare, colita ulcerativă și boala Crohn

Manifestările hepatobiliare	Colita ulcerativă	Boala Crohn
Colangită sclerozantă primară	++	+
Colangită sclerozantă cu afectarea ducturilor mici	++	+
Colangiocarcinom	++	+
Hepatită autoimună (HAI)/Overlap	++	+
Colangita asociată IgG4	++	+
Calculi biliari	+	++
Tromboză de venă portă și abces hepatic	-	++
Steatoză hepatică	++	++
Amiloidoză hepatică	-	++
Hepatită granulomatoasă	-	++
Colangita biliară primară	++	+

Notă. „+++” – foarte comun; „+” – comun; „-” – nu există asociere.

Colangita primară sclerozantă

Cea mai tipică afectare hepatică în CU este colangita sclerozantă primitivă – o dereglare colestatică cronică, caracterizată prin inflamație și fibroză a ducturilor biliare intrahepatice și extrahepatice. Este mai frecventă la pacienții de sex masculin, predomină mai ales în CU decât în BC [63, 71]. Aproximativ de la 2.4% până la 7.5% din pacienții CU sunt diagnosticați cu CSP [113]. Și invers, 75% din bolnavii care suferă de CSP, în mod tipic sunt diagnosticați cu prezența CU [130]. Simptoamele sugestive pentru CSP sunt: fatigabilitate, prurit, icter și disconfort abdominal, dar nu sunt rare cazurile când se depistează numai abnormalități de laborator în parametrii funcției hepatice (în primul rând, fosfataza alcalină); de regulă, 15-70% din pacienții cu CSP sunt asimptomatici [130]. Nu există autoanticorpi specifici sau teste de laborator specifice, de aceea este necesară biopsia sau colangiografia pentru a stabili corect diagnosticul.

Este bine cunoscut riscul crescut (de 10 ori mai mare) de displazie / carcinom al colonului la pacienții cu CSP, în comparație cu populația generală [26] și cu alți pacienți. CU poate fi în legătură

cu colita asimptomatică de lungă durată (și ca urmare, subestimată) și cu schimbarea raportului sărurilor biliare sau deficitul folatului. De asemenea, există un risc crescut de cancer al ducturilor biliare [84] și dereglări ale metabolismului osos. În CSP, durata medie a supraviețuirii este de 9-12 ani de la momentul stabilirii diagnosticului; se pare să nu depinde de evoluția BII sau de colectomie (la pacienții cu CU). Mai mult decât atât, riscul crescut de cancer colorectal nu scade nici după transplantul ficatului [43]. Colangita sclerozantă cu afectarea ducturilor mici este caracterizată prin rezultate ale analizelor de laborator și histologice similare cu CSP, dar cu colangiogramă normală. Într-un studiu multicentric, circa 80% din pacienții cu CSP cu afectarea ducturilor mici sufereau concomitent de BII (78% CU și 21% BC) [31].

Progresarea afectării ducturilor mici la CSP a fost observată în 12–23% din cazuri. CSP cu afectarea ducturilor mici a fost asociată cu un prognostic mai bun pe termen lung, în comparație cu CSP cu afectarea ducturilor mari. Unii pacienți pot necesita transplant de ficat pentru boala hepatică în stadiu final, iar maladia poate să reapară după transplantul hepatic.

Sindromul de overlap hepatita autoimună / CSP a fost descris la pacienții cu BII, în special în CU. Diagnosticul este suspectat atunci când caracteristicile HAI și CSP sunt prezente la același pacient, fiind necesar un diagnostic definitiv al HAI pe baza criteriilor internaționale, care includ markeri demografici, histologici și de laborator [54].

Colangita asociată IgG4

Colangiopatia asociată cu IgG4 este o boală biliară cu imunopatogeneză necunoscută. Nu se deosebește de CSP după caracteristicile cholangiografice, prezentând rezultate histologice distincte. Este una dintre varietățile de boală sistemică legată de IgG4 și a fost descrisă la pacienții CU concomitentă [101]. Criteriile clinice de diagnosticare pentru boala asociată cu IgG4 necesită implicarea sistemică a organelor, niveluri serice crescute ale IgG4 (≥ 135 mg/dl) [90].

Nivelurile de IgG4 crescute au fost, de asemenea, raportate la 9–36% din pacienții cu CSP. Identificarea celulelor plasmactice IgG4 care infiltrează ducturile biliare și alte organe este decisivă pentru stabilirea corectă a diagnosticului [90].

Icterul obstructiv poate fi primul simptom, dar este rar prezent în colangita asociată IgG4. Steroizii sunt terapia de primă linie, deoarece aceștia au ca rezultat rezolvarea icterului, îmbunătățirea parametrilor de laborator ai ficatului, reducerea nivelurilor serice ale IgG4 și inversarea stricturilor pe colangiogramă [41].

Azatioprina trebuie administrată cu precauție în colangiopatia IgG4 asociată cu stenoză proximală și intrahepatică și în cele ce recidivează în timpul și/sau după tratamentul cu corticosteroizi [108].

Colangita biliară primară

Colangita biliară primară însoțește frecvent diverse boli autoimune, inclusiv sindromul Sjögren, tiroidita cronică și artrita reumatoidă, dar rareori BII [123].

În literatură există la moment cazuri unice raportate ale ambelor maladii [133]. Mai frecvent este întâlnită la bărbați, fiind diagnosticată la vârsta tânără și la stadiile inițiale ale CBP, de obicei fiind asociată cu 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.

Amiloidoza hepatică

Amiloidoza secundară este o complicație neobișnuită a BII, mai frecvent întâlnită în boala BC decât în CU (0,9% versus 0,07%) [78, 125]. Activitatea cronică în intestin contribuie la depunerea amiloidului în vasele și sinusoidale oricărui organ, inclusiv ale ficatului. Acesta poate prezenta hepatomegalie asimptomatică, care este mai frecventă la bărbați.

Steatohepatita nonalcoolică

În afară de maladiile hepatice imunologice clasice, la pacienții ce au CU deseori se depistează și patologii metabolice ale ficatului. Boala ficatului gras nonalcoolic include un spectru larg de afecțiuni cu etiologie, evoluție și prognostic diferite, ce au în comun prezența unei steatoze hepatice predominant macroveziculare și absența unui consum de alcool considerat nociv pentru ficat. Reprezintă un sindrom clinico-patologic cu un spectru histologic larg continuu, care se extinde de la steatoza benignă până la steatohepatita nonalcoolică. BFGNA este principala cauză a enzimelor hepatice crescute la adulți și rămâne în mare parte asimptomatică, până când apar complicații în stadiul final. Coexistența BFGNA cu BII a avansat recent, cu o prevalență tot mai mare, variind între 6,2% și 40% [37] (Tabelul 1.4).

Valorile crescute ale enzimelor hepatice sunt frecvent utilizate pentru a detecta BFGNA la BII, cu o valoare predictivă negativă slabă. Estimarea BFGNA ultrasonografic are o sensibilitate de 85% (CI 95%: 79,5-88,9%) și o specificitate de 94% (95% CI: 87,2-97%) [60]. Există puține date privind fibroza hepatică, raportată la 6,4-10% dintre pacienții cu BII.

Tabelul 1.4. Analiza prevalenței BFGNA în bolile inflamatorii intestinale

Autor	Număr pacienți	Tip de studiu	Țara	Metoda de diagnostic	Tipul BII	Prevalență NAFLD
Sourianarayanane et al. 2013 [112]	928	Caz-control	SUA	US/CT/RMN	53% (BC) 47% (CU)	8,2% (în total)
Gisbert et al. 2007 [51]	786	Studiu retrospectiv	Spania	US	51% (CU) 49% (BC)	40,8% (în total)
Bargiggia et al. 2003 [33]	511	Studiu prospectiv	Italia	US	61% (CU) 39% (CU)	39,5% (BC) 35,5% (CU)
Langner et al. 2014 [70]	484	Studiu prospectiv	Italia	US	65% (CU) 35%(BC)	13,6% (CU) 8,9% (BC)
Bessissow et al. 2016 [29]	321	Studiu retrospectiv	Canada	Indicele steatozei hepatice / scorul fibroza-4	68% (BC) 32% (CU)	33,6% (în total)
Yamamoto-Furusho et al. 2010 [135]	200	Studiu prospectiv	Mexic	US	100% (CU)	11,2%
Papa A. et al. 2013 [94]	74	Studiu prospectiv	Italia	US	68% (CU) 32% (BC)	16,6% (CU) 12% (BC)

Notă: US – ultrasonografie abdominală, CT – tomografie computerizată, RMN - rezonanță magnetică nucleară.

Un studiu recent a raportat o rată de incidență și mai mare a BFGNA la pacienții cu BII fără patologie hepatică, utilizând Indexul de Steatoză Hepatică validat [29]. BFGNA a fost raportată la o treime din pacienți, reprezentând o rată de incidență de 9,1/100 bolnavi (95% CI, 7,4-10,9), care este mai mare decât în populația generală (0,029-3,1/100 pacienți). Printre pacienții cu BFGNA, 7,4% au dezvoltat fibroză hepatică avansată.

Elastografia tranzitorie reprezintă o metodă imagistică de alternativă pentru detectarea fibrozei hepatice și a fost validată la pacienții cu hepatită cronică C. Câteva studii au explorat randamentul de diagnostic al ET la persoanele cu BII. Studiile disponibile au vizat pacienții cu BC tratați cu metotrexat și au arătat că prevalența fibrozei hepatice asociate metotrexatului este scăzută, iar ET a determinat modificări fibrotice mai degrabă din cauza consumului de alcool sau a SH [116].

Patogeneza care influențează coexistența BFGNA legată de BII este puțin înțeleasă, dar include factori precum sindromul metabolic, disbioza microbiană, activarea imună, medicamentele, activitatea și durata bolii, intervenția chirurgicală anterioară legată de BII și alimentarea parenterală.

Prezența BFGNA pare a fi corelată cu starea generală a pacientului și cu severitatea BII [112]. Impactul SM la pacienții cu BII este pus în dezbatere, deoarece această populație poate dezvolta BEGNA, chiar și fără factori clasici de risc metabolic. Prevalența SM în BII pare a fi comparabilă cu populația generală (18,6%), cu un dezechilibru în favoarea BC (7,1%) comparativ cu CU (23%) [87]. Prevalența generală a SM a fost chiar mai scăzută la pacienții cu BII, comparativ cu o populație generală din SUA, subliniind o patogeneză potențial mai complexă, care explică relația dintre cele două patologii. Microbiota intestinală a apărut ca un actor-cheie în patogeneza atât a BFGNA, cât și a BII, în care modificarea microbiotei intestinale a fost asociată cu activitatea bolii [73]. 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. În special, stresul oxidativ din speciile de oxigen reactiv poate fi de asemenea un factor patogen comun ce facilitează coexistența BFGNA și BII. O intervenție chirurgicală anterioară de asemenea este estimată ca un predictor independent al BFGNA, dar acesta este cel mai probabil un marker-surogat al bolii, cu o afecțiune inflamatorie mai activă și o expunere repetată la medicamentele hepatotoxice [29].

Prevalența steatozei a fost raportată în limitele de la 1,5% până la 55% din pacienții cu BII, independent de natura BII sau de sexul persoanei [4]. Datele privind influența activității bolii sau a tratamentului asupra steatozei sunt contradictorii [61].

Dereglări hepatice rare

Complicațiile hepatice rare raportate în literatură sunt: abcesul hepatic – se consideră că principalul mecanism este, în majoritatea cazurilor, bacteriemia portală, care se explică prin alterarea barierei mucoaselor; în cazuri rare, cauza suspectată este colangita acută ascendentă în CSP [33]. Tromboza venelor porte sau hepatice și pileflebita au fost raportate în cazuri rare [63, 71].

Coagulopatia și tromboembolismul venos

La pacienții ce suferă de CU este bine cunoscut riscul crescut (de trei ori mai mare decât în populația generală) de tromboembolism – o cauză majoră a mortalității. Incidența variază între 1,2% și 6,1%. Accidentele vasculare trombotice survin preponderent în formă de tromboză a venelor profunde și tromboembolism pulmonar; ele survin la o vârstă mai tânără decât la pacienți fără BII și

sunt mai frecvente în cazurile active sau complicate ale BII. Tipul BII și sexul persoanei nu influențează riscul de tromboembolie [91].

Factori de risc pentru tromboză la pacienții cu CU sunt: imobilitatea, intervențiile chirurgicale, terapia cu corticosteroizi, cateterul venos central, terapia de substituție hormonală, fumatul, însă acești factori de risc nu explică definitiv prevalența crescută de TEV.

Alt factor presupus este hiperhomocisteinemia – un factor de risc bine cunoscut pentru tromboza venoasă și arterială, ce se observă mai frecvent la pacienții cu BII, decât în populația generală, și pare a fi legat direct cu deficiența folatului și a vitaminei B₁₂, însă un consens absolut în literatură nu există [95].

1.4. Efectele adverse medicamentoase și hepatopatiile

Multe medicamente administrate în CU pot cauza efecte adverse, cu afectarea mai multor organe (Tabelul 1.5). Aceste medicamente pot necesita întreruperea administrării medicamentului respectiv; de asemenea, poate fi dificil de diferențiat efectul advers medicamentos propriu-zis de manifestările/ complicațiile CU. Factorii ce ușurează diagnosticul diferențial pot fi: testarea periodică serologică a parametrilor funcției hepatice, pancreasului, rinichilor, sistemului hematologic, mai ales în timpul utilizării metotrexatului și azatioprinei [110].

Derivați ai acidului aminosalicilic. Această grupă include trei medicamente majore: sulfasalazina, mesalazina și olsalazina. Sulfasalazina este primul aminosalicilat comercializat în scop de tratament al pacienților cu BII pentru inducție, precum și pentru menținerea remisiunii. Acest medicament este o asociere de sulfapiridină legată de acidul 5-aminosalicilic (5-ASA) printr-o legătură azo 103 și poate induce leziuni hepatice prin reacții de hipersensibilitate. Sulfasalazina poate provoca afecțiune hepatică colestatică în aproximativ 10% din cazuri, de obicei apare în primele două luni de la debutul tratamentului. Hepatita granulomatoasă a fost, de asemenea, raportată ca o complicație a sulfasalazinei [22, 120]. Au fost descrise cazuri rare de hepatită fulminantă [24, 48, 101]. Utilizarea sulfasalazinei a scăzut odată cu dezvoltarea aminosalicilaților (mesalazină, olsalazină), fără grupul de sulfonamide. Hepatita imunoalergică este rareori asociată cu mesalazina și olsalazina [88, 119]. Însă, un studiu randomizat efectuat în anul 1989, care a comparat mesalamina cu sulfasalazina, a dovedit că ratele de hepatită toxică medicamentoasă sunt similare între cele două medicamente, iar 2,6% dintre pacienții tratați cu mesalamină suferă de leziuni hepatice. Atunci când semnele de leziuni hepatice se dezvoltă secundar acestor două medicamente, doza trebuie scăzută sau administrarea preparatului trebuie stopată complet, în funcție de gravitatea

probelor hepatice și de starea pacientului. La moment nu există orientări formale specifice pentru sulfasalazină sau mesalamină, cazurile suspecte pentru hepatita toxică medicamentoasă se cer a fi evaluate și controlate.

Tabelul 1.5. Medicamentele și reacțiile lor adverse posibile [32]

Medicamente	Reacții adverse posibile
Corticosteroizi	Sindromul Cushing, acnee, retenție de lichide, redistribuirea țesutului adipos, hipertensiune arterială, hiperglicemie, dereglări psihoneurologice, cataractă, încetinirea creșterii la copii, osteonecroză, steatoza hepatică etc.
Mesalazină	Grețuri, dispepsie, rar – nefrită interstițială, pneumonie interstițială, agravare idiopatică a CU, hepatită granulomatoasă
Sulfasalazină	Neuropatie periferică, hepatită granulomatoasă , mielită, meningită, dermatită exfoliativă
Azatioprină / mercaptopurin	Pancreatită, supresia măduvei osoase, hepatotoxicitate
Metotrexat	Grețuri, leucopenie, fibroză hepatică , pneumonie, alopecie
Ciclosporină	Nefrotoxicitate, hipertensiune, cefalee, tremor, epilepsie, ataxie, afazie, hiperplazia gingiilor, parestezii, leucoencefalopatie centrală

Corticosteroizii reprezintă standardul de aur în tratamentul BII. În timpul unei administrări scurte pentru terapia de inducție, efectul asupra ficatului este neglijabil. Administrarea unei doze mari poate determina steatoză macroveziculară și hepatomegalie. De asemenea, poate predispune spre dezvoltarea bolii ficatului gras nonalcoolic la pacienții cu risc crescut prin exacerbarea rezistenței la insulină, a hipertrigliceridemieii, a obezității și a diabetului [65].

Azatioprina și principalul său metabolit 6-mercaptopurina sunt imunomodulatoare asociate cu o serie de leziuni hepatice induse de medicamente, inclusiv creșteri enzimactice hepatice asimptomatice, necroză hepatocelulară, coleastă și chiar leziuni mixte [52]. Histologia ficatului poate prezenta dilatare sinusoidală, pelioză, hiperplazie nodulară regenerativă și sindrom de obstrucție sinusoidală [114]. Mecanismul SOS indus de AZA implică de asemenea epuizarea glutatationului în celulele endoteliale sinusoidale.

Conform studiilor prospective, incidența anuală a hepatotoxicității poate ajunge la 13%. Leziunile hepatice se produc adesea după șase luni de tratament. În timpul monitorizării, testele hepatice anormale care ar necesita întreruperea tratamentului medicamentos sunt rare (<4%) și se pot rezolva spontan [51]. Au fost descrise cazuri de pelioză la pacienții tineri tratați cu AZA după consumul de alcool [100].

1.5. Frecvența și rolul infecțiilor cu VHB și VHC la pacienții cu colită ulcerativă

În diferite regiuni ale globului, prevalența hepatitelor virale B și C atestate la pacienții cu boală inflamatorie intestinală, în general, și, în particular, cu colită ulcerativă actualmente variază, iar în Europa de Est este cercetată insuficient. Trebuie să se țină cont de această informație, deoarece ea stă la baza elaborării recomandărilor naționale și celor regionale cu privire la screeningul hepatitelor virale B și C la persoanele cu BII, efectuat înainte de aplicarea tratamentului imunosupresiv [10].

Cu regret, asocierea dintre CU și afecțiunile hepatice virale este studiată mai puțin. Prevalența markerilor HVB și HVC la persoanele cu BII variază foarte mult și depinde de regiunea cercetată și de anii de efectuare a studiilor [12, 13].

Cercetările științifice efectuate în Europa, în domeniul respectiv, până în anul 2000 au prezentat date ce demonstrează că răspândirea hepatitei virale la persoanele afectate de CU este mai mare, comparativ cu datele ce se referă la populația generală. De exemplu, L. Biancone și coaut., în publicația lor din 2001, arată că frecvența depistării anti-HBcor la 162 de pacienți CU era de 11,5%, adică mai înaltă decât în grupul de control, unde constituia 5,1% (Tabelul 1.6).

Un șir de studii recente, realizate în Europa de Vest, au determinat că frecvența depistării markerilor hepatitei virale B la persoanele diagnosticate cu colită ulcerativă nu diferă de frecvența din populația generală [62]. De exemplu, într-un studiu multicentric cross-sectiional desfășurat în Spania s-a relatat faptul că frecvența de depistare a HBsAg la pacienții ce au CU a fost de 0,8%, care constituie un indicator similar cu cel din populația generală (< 1%).

Tabelul 1.6. Frecvența detectării hepatitelor virale la pacienții cu colită ulcerativă

Autor	Anul publicării și țara de cercetare	Numărul și categoria subiecților examinați	Rata pacienților cu test pozitiv (%)		
			HBsAg	Anti-HBcor total	ADN VHB
Europa					
Biancone L. et al. [30]	2001, Italia	250, control	0,5	5,1	-
		162, CU	0,6	11,5	-
Loras C. et al. [76]	2009, Spania	Populație	< 1	≈10	-
		928, CU	0,8	8	-
Chevaux J.-B. et al. [39]	2010, Franța	Populație	< 1	<10	-
		63, CU	1,59	12,6	-
He Y. et al. [59]	2015, China	Populație	3	-	-
		482, BII	2,3	-	-
Papa A. et al. [94]	2013, Italia	Populație	< 1	≈12	-
		117, CU	0,8	7,7	-
Morisco F. et al. [83]	2013, Italia	Populație	< 1	≈12	-
		646, CU	2,63	-	0,5
America Latină, Asia					
Tolentino Y. et al. [124]	2008, Brazilia	Populație	3	7,9	-
		74, CU	5,4	23,0	0
Kim E. et al. [67]	2013, Coreea	1020, control	4,4	35,9	-
		272, CU	3,3	35,2	-
Huang M. et al. [62]	2014, Shanghai	Populație	5,5	27,6	-
		317, CU	5,7	41,6	1,4
Yao H et al. [136]	2015, China	Populație	13,8	30,8	-
		226, CU	16,8	30,1	-
Chan H. et al. [36]	2016, China	Populație	7	-	-
		221, CU	5,0	-	4,3

În diferite studii efectuate în Italia au fost obținute date contradictorii. Astfel, A. Papa și coaut. au efectuat screeningul markerilor hepatitei virale B, înainte de aplicarea tratamentului imunosupresiv, la 117 bolnavi de CU, depistând HBsAg la 0,8% din ei, iar anti-HBcor – la 7,7% [121]. Acești indicatori au fost și mai mari în populația generală – circa 1% și, respectiv, 12%. Un alt studiu italian, din 2013 [92], a relatat rezultate opuse, și anume: la cei 646 de bolnavi de CU luați în cercetare, HBsAg a fost diagnosticat mai frecvent (2,6%) decât în populația generală (1%). Iar 0,5% bolnavi au fost diagnosticați cu hepatită cronică B, cu ADN HBV pozitiv.

O tendință asemănătoare a fost atestată și în țările Americii Latine. Într-un studiu realizat în Brazilia, frecvența depistării HBsAg la persoanele ce aveau CU a fost cu mult mai mare decât în populația generală – respectiv 5,4% și 3% [117]. A fost determinată o diferență mai mare în prevalența anti-HBcor, care alcătuia 23,0% la persoanele bolnave și, respectiv, 7,9% în populația țării.

Republica Moldova face parte din zonele considerate endemice pentru hepatita virală B, de aceea prezintă un interes deosebit cercetările efectuate în regiunile cu o prevalență înaltă a virusului hepatitei virale B. Astfel, M. Huang și coaut. au desfășurat un studiu retrospectiv în Shanghai, acesta fiind publicat în 2014 [62]. Cercetând 317 bolnavi de CU, autorii au depistat o frecvență a anti-HBcor de 41,6%, acesta fiind un indice foarte mare, mult mai mare în comparație cu datele privind populația generală – 27,6%. Frecvența depistării HBsAg la bolnavii cu CU (5,7%) nu a fost diferită de frecvența atestată în populația generală (5,5%). Cercetările din ultimii ani efectuate în alte regiuni ale Chinei și în Coreea nu au determinat diferențe semnificative în frecvența detectării markerilor hepatitei virale B la bolnavii de CU și în populația generală [36].

Studiile ce vizează prevalența ADN HBV sunt puține, informația la momentul actual fiind insuficientă [62]. Frecvența depistării directe a virusului ADN în sânge variază de la 0,5% în cercetarea desfășurată în Italia până la 4,3% în cea efectuată în China. Realizarea studiilor în domeniul dat are o importanță majoră, deoarece anume depistarea ADN HVB în sângele bolnavilor le permite specialiștilor să diferențieze infecția activă de infecția ocultă.

Influența infecției cu VHB asupra colitei ulcerative

Încă mai puțin este studiată influența infecției cu VHB la evoluția CU. Într-un studiu retrospectiv chinez au fost incluși 675 de pacienți cu BII (449 cu boală Chron și 226 ce aveau CU) în perioada 2006 - 2012. Pacienții cu BC/CU au fost divizați în două grupuri, în funcție de detectarea markerului serologic HBsAg: grupul HBsAg pozitiv și grupul HBsAg negativ. Bolnavii

cu BII asociată cu hepatită cronică B aveau, de regulă, o vârstă mai înaintată, comparativ cu cei fără infecție. Ratele infecției cu HBV (HBsAg pozitiv) au fost de 13,6% și, respectiv, 16,8% și pentru BC și CU, comparativ cu populația generală ($P=0,418$). Nu a fost constatată o diferență semnificativă în ceea ce privește datele clinice între pacienții cu HBsAg pozitiv și HBsAg negativ. Funcția hepatică nu a fost afectată de aplicarea terapiei imunosupresoare la pacienții cu BII, HBsAg pozitiv. Rata de sedimentare a eritrocitelor, proteina C reactivă și trombocitele au fost semnificativ mai scăzute la bolnavii cu BC cu HBsAg pozitiv, în comparație cu pacienții cu BC cu HBsAg negativ ($P<0,05$). S-a constatat că infecția VHB nu afectează evoluția clinică la bolnavii cu BC sau CU. Pacienții cu BC cu HBsAg pozitiv au avut un număr mai redus de trombocite și au utilizat mai puțin infliximab decât cei cu BC cu HBsAg negativ [136]. De asemenea, nu a fost depistată o diferență semnificativă în ceea ce privește extinderea procesului patologic clasificat după Montreal [109] între grupurile cercetate ($P=0,108$).

Studiul multicentric efectuat în Spania, în anul 2010 [76], a dovedit că disfuncția hepatică la pacienții cu BII tratați cu imunosupresoare a fost mai frecventă și mai severă la pacienții cu VHB, iar imunosupresorul a fost un predictor independent al reactivării VHB la acești pacienți. Totodată, studiul coreean efectuat recent de S.H. Park și coaut. [96] a determinat că disfuncția hepatică la bolnavii cu BII, HBsAg pozitiv, 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 factorul de necroză antitumorală a (anti-TNF-a).

Influența infecției VHC asupra evoluției colitei ulcerative

Investigațiile privind răspândirea virusului hepatitei C la persoanele afectate de BII sunt foarte rare și uneori contradictorii. Rezultatele studiilor desfășurate în Italia, în diferite perioade, diferă semnificativ (Tabelul 1.7). Un studiu realizat în 2001 de L. Biancone [30] 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 et al. [34], frecvența depistării anti-HCV la bolnavii de CU a alcătuit 10,9%.

Tabelul 1.7. Frecvența depistării hepatitei virale C la pacienții cu colită ulcerativă

Autorii	Anul publicării și țara de cercetare	Numărul și categoria subiecților examinați	Procentul de pacienți cu test pozitiv (%)	
			Anti-HCV	ARN VHC
Europa				
Biancone L. et al. [30]	2001, Italia	250, control	5,1	-
		162, CU	0,6	-
Bargiggia S. et al. [34]	2005, Italia	-	-	-
		211, CU	10,9	-
Papa A. et al. [95]	2013, Italia	Populație	≈ 2,5	-
		117, CU	0	-
		301, BII	1,3	0,33
Morisco F. et al. [83]	2013, Italia	Populație	≈ 2,5	-
		646, CU	4,5	-
Loras C. et al. [76]	2009, Spania	Populație	≈ 2,5	-
		928, CU	1,3	-
Chevaux J.-B. et al. [39]	2010, Franța	Populație	< 2	-
		63, CU	1,6	-
He Y. et al. [59]	2015, China	Populație	0,5	-
		482, BII	0,8	-
Asia				
Huang M. et al. [62]	2014, Shanghai	Populație	0,4	-
		317, CU	0,3	0

F. Morisco și coaut, în studiul lor din anul 2013, au raportat o prevalență a anti-HCV egală cu 4,5% [83], semnificativ mai mare decât în populația generală a Italiei (≈ 2,5%). În același an, în studiul realizat de A. Papa [95] în Italia s-a dovedit că răspândirea anti-HCV în rândul pacienților cu BII este și mai joasă decât în populație. Totodată, acest autor nu a depistat nici măcar un caz de hepatită virală C la cei 117 pacienți cu colită ulcerativă.

Nu există informații concludente privind interrelația VHC la pacienții cu BII, rezultatele pe care ne bazăm la moment este unicul studiu multicentric efectuat în Spania [76], care a constatat că infecția VHC nu afectează evoluția clinică la pacienții ce suferă de CU. Astfel, este necesară continuarea cercetărilor în domeniul dat.

Răspândirea infecțiilor VHB și VHC la persoanele cu BII diferă semnificativ din punct de vedere regional. Frecvența infecțiilor respective la bolnavii de CU în Europa de Vest este similară cu frecvența din populația generală. Astfel, experții în Europa de Vest [103] nu consideră bolnavii de CU și BC drept factori de risc pentru hepatitele virale. Cu totul altă situație se atestă în regiunile endemice pentru hepatita virală B, de care ține și țara noastră. Sunt necesare investigații suplimentare cu privire la aceste regiuni, rezultatele lor fiind de mare importanță pentru elaborarea ghidurilor național și regional pentru screeningul hepatitelor virale B și C la persoanele cu BII.

Influența tratamentului antiviral asupra colitei ulcerative

În colita ulcerativă, terapia antivirală cu interferon este contraindicată. Studiile precedente au demonstrat la voluntarii sănătoși că telaprevirul a mărit semnificativ concentrațiile de sânge atât ale ciclosporinei, cât și ale tacrolimusului, ceea ce ar putea duce la efecte adverse grave sau evenimente ce pot pune în pericol viața pacientului [56].

În plus, administrarea ribavirinei combinate cu interferon sau terapia triplă antivirală (interferon, rivabirină și inhibitori de protează) folosită până în prezent pot crește toxicitatea medicamentelor utilizate pentru menținerea BII (de exemplu, azatioprină, metotrexat). Astfel, riscul de agravare a BII prin terapie antivirală sau interacțiuni medicamentoase cu terapie a BII trebuie să fie cântărit cu precauție atunci când se ia în considerare necesitatea tratamentului antiviral al HCV și este necesară o monitorizare atentă în cazuri individuale [8].

Opțiunile de tratament valabile pentru HCV genotip 1, enumerate în ultimele recomandări EASL 2018, sunt diverse și includ antivirale cu acțiune pangenotipică atât și genotipic dependente. *De exemplu schema pangenotipică include:*

Opțiunea I pentru genotipul 1a: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenotipică sofosbuvir / velpatasvir : sofosbuvir, doză zilnică 400 mg, veltasvir, doză zilnică 100 mg, într-o singură tabletă, cu durată de 12 săptămâni.

Opțiunea II pentru genotipul 1a: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenotipică glecaprevir / pibrentasvir : glecaprevir, doză zilnică 100 mg, pibrentasvir, doză zilnică 40 mg, într-o singură tabletă, (trei comprimate o dată pe zi) cu durată de 12 săptămâni.

Opțiunea I pentru genotipul 1b: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenetipică: sofosbuvir/ ledipasvir: sofosbuvir , doză zilnică 400 mg, ledipasvir, doză zilnică 90 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 12 săptămâni.

Opțiunea II pentru genotipul 1b: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenetipică: sofosbuvir / velpatasvir: sofosbuvir, doză zilnică 400 mg, velpatasvir, doză zilnică 100 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 12 săptămâni.

Opțiunea I pentru genotipul 2: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenetipică: sofosbuvir / velpatasvir: sofosbuvir , doză zilnică 400 mg, velpatasvir, doză zilnică 100 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 12 săptămâni.

Opțiunea II pentru genotipul 2: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenetipică glecaprevir / pibrentasvir: glecaprevir, doză zilnică 100 mg, pibrentasvir, doză zilnică 40 mg, într-o singură tabletă, (trei comprimate o dată pe zi) cu durata de 8 săptămâni.

Opțiunea I pentru genotipul 3: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenetipică glecaprevir / pibretasvir : glecaprevir, doză zilnică 100 mg, pibretasvir, doză zilnică 40 mg, într-o singură tabletă, (trei comprimate o dată pe zi) cu durata de 8 săptămâni.

Opțiunea II pentru genotipul 3: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenetipică: sofosbuvir / velpatasvir: sofosbuvir, doză zilnică 400 mg, velpatasvir, doză zilnică 100 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 12 săptămâni.

Opțiunea III pentru genotipul 3: pacientului i se recomandă terapia combinată pangenetipică: sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir: sofosbuvir, doză zilnică 400 mg, velpatasvir, doză zilnică 100 mg, voxilaprevir, doză zilnică 100 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 12 săptămâni.

Schemele de tratament genotipic dependente includ doar genotipul I:

Opțiunea I pentru genotipul 1a: pacientului i se recomandă terapia combinată genotipic dependentă: sofosbuvir/ ledipasvir: sofosbuvir , doză zilnică 400 mg, ledipasvir, doză zilnică 90 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 8 și 12 săptămâni.

Opțiunea II pentru genotipul 1a: pacientului i se recomandă terapia combinată genotipic dependentă: grazoprevir/elbasvir: grazoprevir, doză zilnică 100 mg, elbasvir, doză zilnică 50 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 12 săptămâni.

Opțiunea I pentru genotipul 1b: pacientului i se recomandă terapia combinată genotipic dependentă sofosbuvir/ ledipasvir: sofosbuvir , doză zilnică 400 mg, ledipasvir, doză zilnică 90 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 8 săptămâni.

Opțiunea II pentru genotipul 1b: pacientului i se recomandă terapia combinată genotipic dependentă: grazoprevir/elbasvir: grazoprevir, doză zilnică 100 mg, elbasvir, doză zilnică 50 mg, într-o singură tabletă, cu durata de 8 săptămâni.

Opțiunea III pentru genotipul 1b: pacientului i se recomandă terapia combinată genotipic dependentă: ritonavir/paritaprevir/ ombitasvir și dasabuvir: se recomandă bolnavului combinația cu doze zilnice de ombitasvir (12,5 mg), paritaprevir (75 mg) și ritonavir (50 mg) într-o singură tabletă (două comprimate o dată pe zi cu alimente) și dasabuvir (250mg), un comprimat de două ori pe zi, cu durata de 8 săptămâni [98].

Entecavirul și tenefovirul sunt antiviralele preferabile pentru pacienții cu BII asociate cu HVB datorită declanșării rapide a acțiunii, potenței antivirale ridicate și incidenței scăzute a rezistenței. În BII este necesar un control rapid al infecției cu HVB, în special atunci când administrarea imunosupresoarelor nu poate fi amânată. Totodată, imunosupresia pe termen îndelungat necesită tratamente antivirale cu o barieră genetică ridicată și incidență foarte mică a rezistenței. Peginterferon-alfa-2a (IFN-a) trebuie să fie evitat din două motive: în primul rând, IFN-a poate exacerba BC, dar nu și colita ulcerativă [117]; în al doilea rând, IFN-a poate provoca supresiunea suplimentară a măduvei osoase.

După cum s-a menționat anterior, reactivarea VHB poate să apară la pacienții care sunt HBsAg-negativi, dar anti-HBc și anti-HBs-pozitivi, precum și la cei cu anti-HBc izolat [38]. Studiile retrospective și cele prospective [94] sugerează totuși că reactivarea infecției cronice VHB rareori apare în BII. Astfel, profilaxia de rutină pentru acești bolnavi nu este recomandată. Ei trebuie să fie monitorizați în mod obișnuit în caz de creștere a valorilor AST/ALT, precum și de modificări serologice ale markerilor hepatitei B și ale ADN VHB, la fiecare 1 lună până la 3 luni, în timpul tratamentului imunomodulator, bazat pe Ghidul clinic practic, 2017, EASL [45].

Povara cauzată de infecția cronică VHB, în special în BII, justifică vaccinarea sistematică a tuturor pacienților seronegativi (anti-Hbs -, anti-HBc -). În țările cu endemicitate scăzută a fost pusă în discuție necesitatea vaccinării universale. Cu toate acestea, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat recent administrarea vaccinului HBV cât mai curând posibil după naștere nu numai în țările endemice, dar și în țările cu răspândirea intermediară sau scăzută a VHB.

1.6 Concluzii la capitolul 1

1. Colita ulcerativă evoluează cu un spectru larg de manifestări extraintestinale și boli asociate.
2. Manifestările extraintestinale sunt diagnosticate la fiecare al 2-lea – al 3-lea pacient cu colită ulcerativă.
3. Patologia hepatică frecvent se asociază cu BII și poate fi de diferită etiologie și severitate – de la hepatită reactivă ca manifestare a sindromului inflamator sever până la colangită sclerozantă primară cu interrelații complexe cu BII.
4. Răspândirea infecțiilor cu VHB și VHC la bolnavii cu BII diferă semnificativ în funcție de regiunea geografică și nu este studiată suficient în Republica Moldova.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE CERCETARE

2.1. Designul general al cercetării și noțiunile folosite în teză

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, la baza Spitalului Clinic Republican, secția de gastroenterologie. Materialul 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. Selectarea subiecților participanți a fost efectuată în baza unor criterii de includere și excludere, supuși investigațiilor clinico-anamnestice și paraclinice în baza unui design desfășurat [Fig.1]. Desfășurarea studiului în corespundere cu exigențele etice a primit aviz favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării (nr. 45 din 03.06.2015) IP USMF Nicolae „Testemițanu”.

Protocolul clinic al cercetării a inclus:

- datele demografice ale subiecților (domiciliul, zona, sexul, vârsta, profesia);
- datele generale ale pacientului (indicele masei corporale, tensiunea arterială, temperatura, starea generală a pacientului);
- indicele de activitate a CU în conformitate cu clasificarea modificată Trulove & Witts și clasificarea Mayo [42];
- manifestările extraintestinale și complicațiile CU;
- datele clinice ale bolii ficatului;
- datele de laborator (reflectate în subcapitolul 2.3);
- metodele instrumentale: endoscopice, radiologice, ultrasonografice;
- diagnosticul clinic, cu indicarea localizării, evoluției, gradului de activitate a CU și complicațiilor prezente în momentul examinării;
- patologia hepatică depistată;
- bolile concomitente;
- tratamentul CU.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare a fost calculat în baza formulei:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2},$$

unde:

P – conform datelor bibliografice, în medie în 32,5% de cazuri ($P_0=0.325$) se întâlnește asocierea dintre colită și hepatită;

P_1 – presupunem că în lotul de cercetare valoarea va fi de 65,0% ($P_1=0,65$);

$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.4875$

Z_{α} – valoarea tabelară; pentru semnificația statistică a rezultatelor de 95.0% coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$;

Z_{β} – valoarea tabelară; pentru puterea statistică a comparației de 90.0% coeficientul $Z_{\beta} = 1.28$;

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f), f = 10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+1.28)^2 \times 0.4875 \times 0.5125}{(0.325-0.65)^2} = 55$$

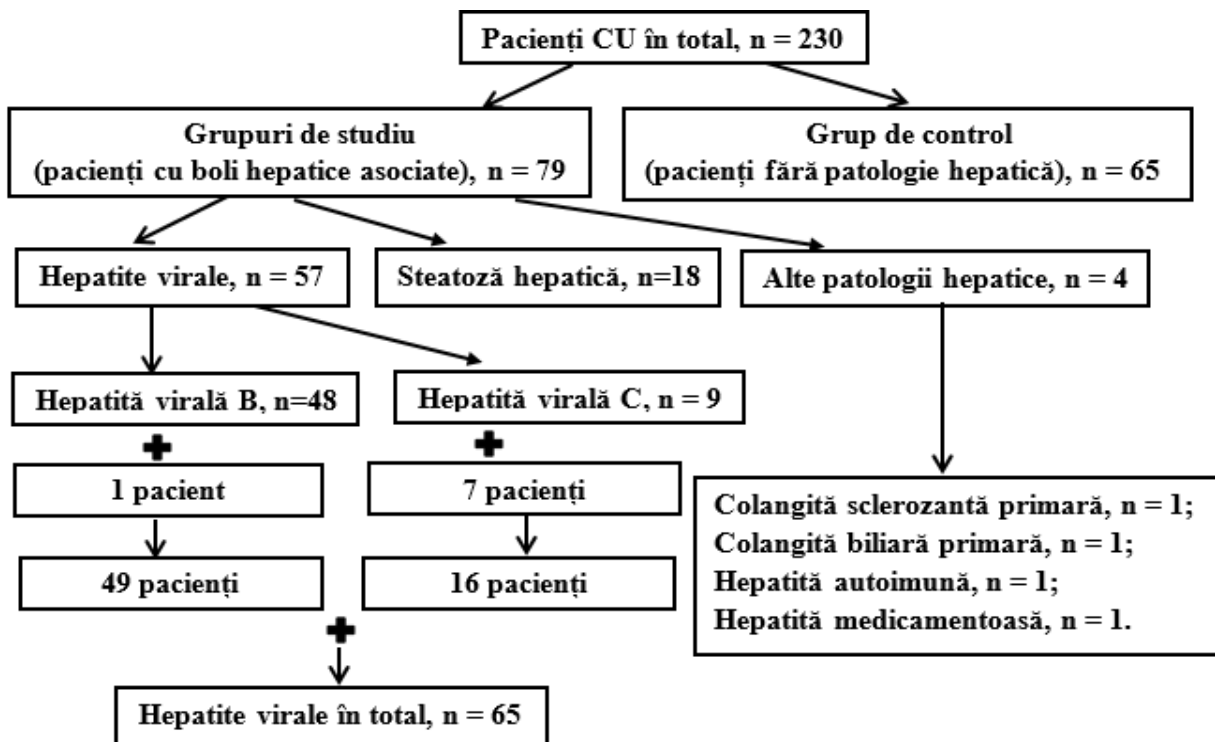


Figura 2.1. Designul general al studiului

Pentru analiza particularităților clinice, paraclinice și evolutive ale CU la pacienții din grupurile de studiu au fost utilizate criteriile și clasificări recomandate de ECCO.

Extinderea procesului patologic a fost evaluată conform clasificării Montreal, reflectate în Tabelul 2.1 [122].

Tabelul 2.1. Clasificarea Montreal al extinderii CU

Noțiunea	Extinderea	Descrierea
E1	Distală	Extinderea inflamației conform tabloului macroscopic limitată la rect
E2	Hemicolonul stâng	Extinderea inflamației distal de flexura lienală
E3	Subtotală, totală	Răspândirea inflamației proximal de flexura lienală

Pentru aprecierea severității bolii am folosit indicii de severitate Truelove & Witts (modificat) (Modified Truelove and Witts Severity Index – MTWSI), care include mai multe criterii, la analiza cărora se obține un scor final (Tabelul 2.2).

Tabelul 2.2. Gradul activității colitei ulcerose după Truelove & Witts [122]

Indice	Gradul activității		
	Ușor	Moderat	Sever
Numărul defecațiilor pe parcursul zilei	< 4	4 sau mai multe <i>dacă</i>	≥ 6 <i>dacă</i>
Puls	< 90	≤ 90 sau	> 90 <i>sau</i>
Temperatură	< 37,5° C	$\leq 37,8$ sau	> 37,8° C <i>sau</i>
Valorile hemoglobinei	> 115 g/l	≥ 105 g/l sau	< 105 g/l <i>sau</i>
VSH sau	< 20 mm/oră	≤ 30 mm/oră	> 30 mm/oră
Proteina C reactivă	În limitele normei	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

Paralel a fost evaluată activitatea CU conform scorului Mayo. Scorul Mayo (**UCDAI – Ulcerative Colitis Disease Activity Index**) evaluează numărul de scaune/zi, sângerărilor rectale, aspectul endoscopic și severitatea bolii apreciată de medic. Fiecare parametru este cotate între 0 și 3 puncte, valoarea maximă fiind de 12 puncte (Tabelul 2.3.).

Tabelul 2.3. Criteriile de apreciere a scorului Mayo [42]

Criteriul	0	1	2	3
Numărul de scaune în 24 ore	Obişnuită	+1-2	+3-4	+5-10
Prezența sângelui în scaune	Nu	Cantități minim \leq 50%	Cantități moderate \geq 50%	Sânge fără scaun
Aspectul endoscopic	Mucoasă normală	Eritem, granularitate, diminuarea desenului vascular, friabilitate	+ Eroziuni și dispariția desenului vascular	+ Ulcerații și sângerări spontane
Aprecierea stării generale	Normală	Boală ușoară	Boală moderată	Boală severă

Interpretarea scorului Mayo este următoarea: remisiune clinică – \leq 2 puncte, activitate ușoară – 3-5 puncte, activitate moderată – 6-9 puncte, activitate severă – \geq 10 puncte.

Evoluția bolii a fost analizată utilizând divizarea:

- evoluție acută;
- evoluție cronică recidivantă cu recidive:
 - rare (\leq 1/an),
 - frecvente ($>$ 1/an);
- evoluție neîntrerupt-progresivă (lipsa remisiunii timp de $>$ 6 luni).

2.2. Caracteristica materialului clinic

În studiu au participat 230 de bolnavi de CU incluși consecutivi în screeningul bolilor hepatice asociate. Pentru analiza comparativă a răspândirii infecției cu VHB și/sau VHC printre pacienții ce suferă de CU și în populație, a fost analizată frecvența depistării infecției la 66283 de donatori de sânge din același an. Informația a fost acumulată în colaborare prin contract respectiv cu Centrul Național de Transfuzie a Sângelui.

Vârsta pacienților ce aveau CU incluși în studiu a fost cuprinsă între 18 și 81 de ani, cu valoarea medie $43,6 \pm 0,9$ ani. Cea mai afectată grupă de vârstă este cuprinsă între 50 și 59 de ani și constituie 26,5%, urmată de grupa de vârstă 30-39 de ani, cu 22,6% (Figura 2.2).

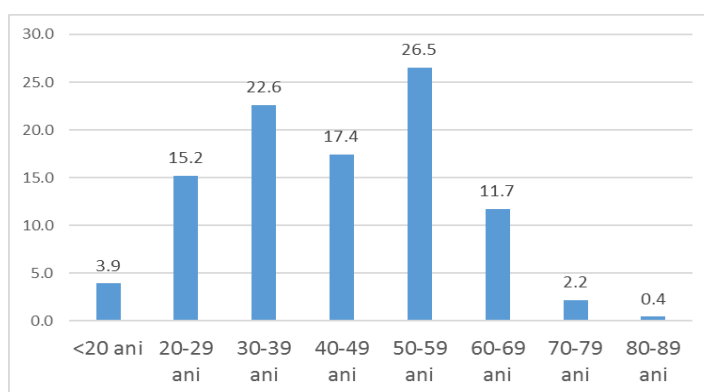


Figura 2.2. Ponderea pacienților incluși în studiu în funcție de vârstă (%)

Numărul de bărbați prevalează neînsemnat asupra femeilor, constituind 120 de persoane (52,2%), pe când femeii sunt 110 (47,8%). Două treimi din pacienții ce au CU participanți în studiu sunt din zona rurală – 145 (63,0%), iar din zona urbană sunt 85 (37,0%) persoane.

O mare parte din pacienți nu lucrează – 100 (43,5%), fiind incluși în una din categoriile: *student, elev, invalid, nu lucrează, pensionar*. Profesia cel mai frecvent întâlnită printre participanții la studiu este cea de muncitor, cu răspuns pozitiv de la 76 persoane (33,0%, ÎI 95% [27,0-39,1]). Mai puțin solicitantă fizic este specialitatea de funcționar, practică de 54 persoane, care s-au autodeterminat drept funcționari (23,5%; ÎI 95% [16,8-27,5]).

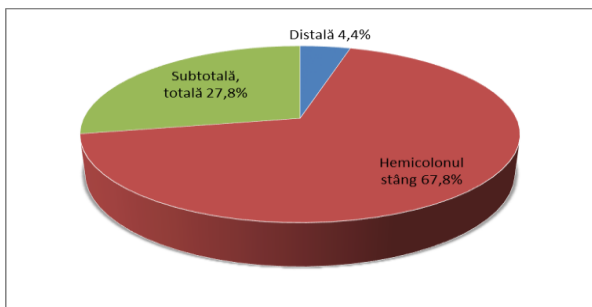


Figura 2.3. Structura lotului în funcție de extinderea CU (%).

În urma analizei rezultatelor investigațiilor clinice și paraclinice a fost stabilită extinderea afectării în colon. Cea mai frecventă afectare este E2, care include afectarea hemicolonului stâng – 156 cazuri (67,8%, ÎI 95% [61,6-74,0]), urmată după frecvență de E3 (colita cu afectarea subtotală sau totală) – 64 de cazuri (27,8%, ÎI 95% [24,0-33,3]), (Figura 2.3).

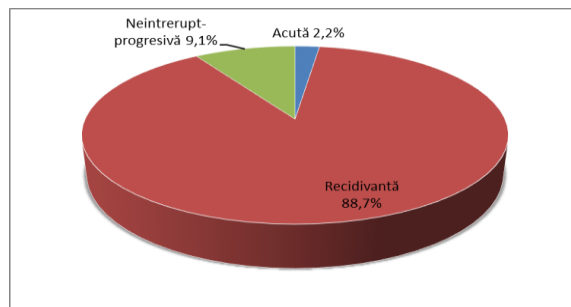


Figura 2.4. Structura lotului în funcție de evoluția maladiei (%).

Pacienții din lotul studiat au cel mai frecvent o evoluție recidivantă a maladiei, menționată de 204 din ei (88,7%, ÎI 95% [84,6-92,8]), mai rar se întâlnesc evoluțiile neîntrerupt-progresivă (9,1%, ÎI 95% [5,4-12,9]) și acută (2,2%, ÎI 95% [0,3-4,1]),(Figura 2.4).

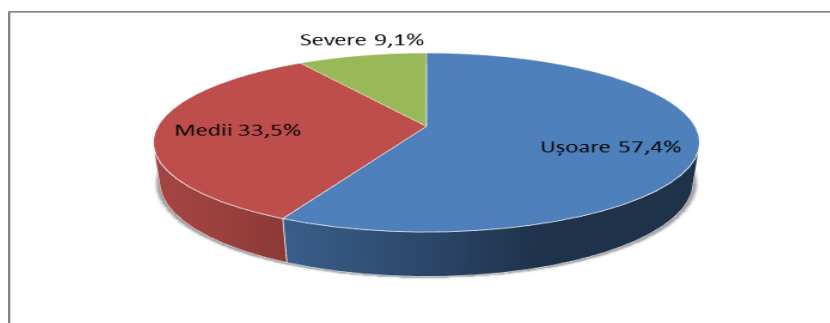


Figura 2.5. Structura lotului în funcție de acutizarea de gravitate medie, ușoară sau severă (%).

Deși în majoritatea cazurilor evoluția maladiei este recidivantă, la mai mult de jumătate din pacienți gravitatea acutizării este ușoară (132 cazuri, 57,4%, ÎI 95% [41,4-54,3]), la o treime acutizările sunt de gravitate medie (77 cazuri, 33,5%, ÎI 95% [27,4-39,6]). Pacienții cu acutizări severe au constituit 9,1% cazuri (Figura 2.5).

Dintre manifestările extraintestinale ale CU (cu excepția hepatopatiilor), cele mai frecvente au fost artropatiile: poliartrite ale articulațiilor periferice – 12 cazuri (5,2%, ÎI 95% [2,3-8,1]). Alte manifestări (eritem nodular, piodermie, oligoartrite ale articulațiilor periferice, afecțiuni ale cavității bucale și sindromul Sweet) s-au întâlnit în câte 1-2 cazuri (Figura 2.6).

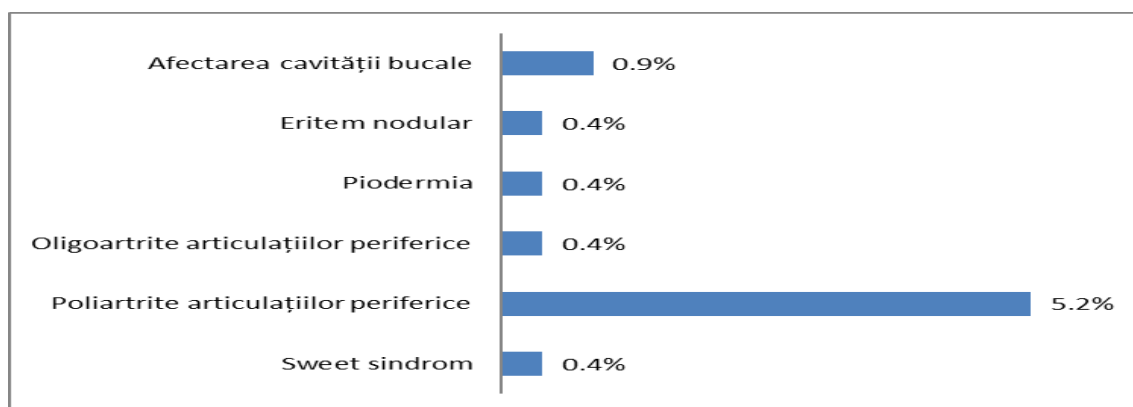


Figura 2.6. Frecvența manifestărilor extraintestinale la pacienții incluși în studiu (%)

La 57 pacienți din lotul studiat s-au dezvoltat diverse complicații (24,8%, ÎI 95% [19,2-30,4]), în majoritatea cazurilor determinate de evoluția nefastă a CU. Anemia a fost înregistrată la 51 persoane (22,2%, ÎI 95% [16,8-27,5]), ceea ce este puțin mai mult decât datele prezentate în literatura de specialitate – de la 14% până la 21% [109, 117]. Hemoragia a fost diagnosticată la 12 persoane (5,2%, ÎI 95% [16,8-27,5]), (Figura 2.7).

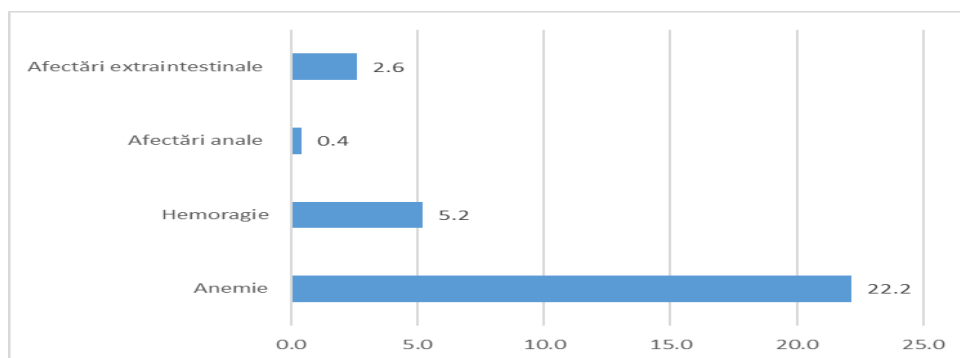


Figura 2.7. Frecvența complicațiilor CU la pacienții incluși în studiu (%)

Prezența bolilor concomitente și tratamentul administrat în legătură cu acestea agravează evoluția CU. Jumătate din pacienții încadrați în studiul actual suferă de patologii concomitente ale

diferitor organe și sisteme – 115 (50,0%, ÎI 95% [43,5-56,5]). Principalul sistem afectat de comorbidități este tractul gastrointestinal, cu maladii frecvente ale colecistului și ale căilor biliare – 70 de cazuri (30,4%, ÎI 95% [24,5-36,4]) și ale pancreasului – 66 cazuri (28,7%, ÎI 95% [22,8-34,5]). Dintre bolile sistemului digestiv mai pot fi menționate gastroduodenita – 34 cazuri (14,8%, ÎI 95% [10,2-19,4]) și BRGE – 8 cazuri (3,5%, ÎI 95% [1,1-5,8]) (Figura 2.8).

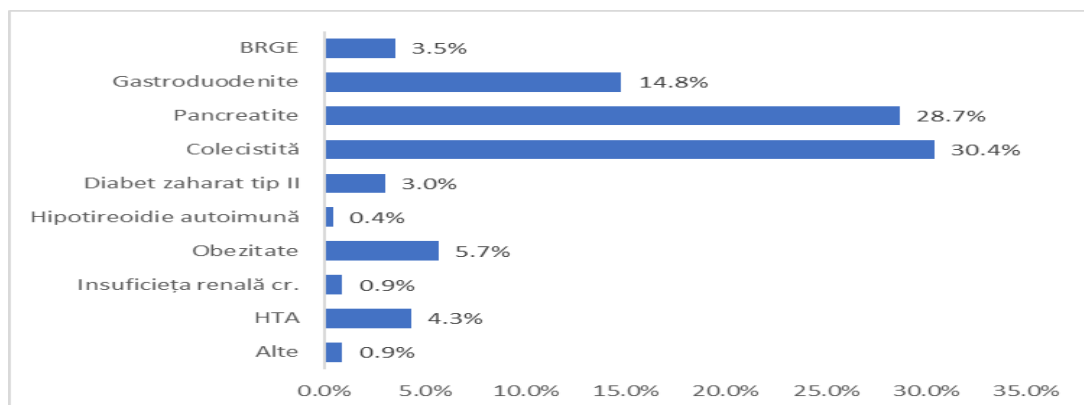


Figura 2.8. Frecvența maladiilor concomitente depistate la pacienții incluși în studiu (%)

Tratamentul CU a inclus mai multe grupe de preparate: 5-ASA, corticosteroizi și citostatice. Dintre antiinflamatoarele intestinale au fost utilizate sulfazalina în pastile și mesalazină sub formă de pastile, supozitoare și clisme. Din corticosteroizi a fost utilizat prednisolonul în pastile sau injectabil. În calitate de citostatic a fost administrată azatioprina. La 52 (22,6%) pacienți, pentru inducerea remisiunii au fost administrați corticosteroizi, inclusiv la 23 (10,0%) cu introducere parenterală. Pentru menținerea remisiunii, 12 (5,2%) au fost tratați cu azatioprină (Tabelul 2.4).

Tabelul 2.4. Medicația utilizată la pacienții din studiu ce sufereau de CU

Preparat	Abs.	P, %	ÎI 95%
5 ASA oral	180	78,3	72,8-83,2
5 ASA rectal	165	71,7	60,3-72,6
Corticosteroizi oral	29	12,6	8,3-16,9
Corticosteroizi parenteral	23	10,0	6,1-13,9
Azathioprine	12	5,2	2,3-8,1

2.3. Metodele de cercetare utilizate

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

Conform recomandărilor OMS s-a efectuat antropometria, după formula Quetelet: în kg/m², pentru aprecierea indicelui masei corporale (IMC). Formula dată presupune patru clase ale IMC. Astfel, aprecierea ca subponderal prevede IMC < 18,5 kg/m²; IMC: 18,6-24,9 kg/m² – normoponderal; IMC: 25-29,9 kg/m² – preobezitate; IMC: 30-34,9 kg/m² – obezitate gr. I; IMC: 35-39,9 kg/m² – obezitate gr. II; IMC > 40 kg/m² – obezitate gr. III.

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

- Analiza generală a sângelui a fost efectuată la toți pacienții incluși în studiu a fost efectuată la analizatorul automat PCE 210ERMA. Valori de referință: leucocite $4,0-9,0 \cdot 10^9$ și trombocite $180-320 \cdot 10^9$. VHS a fost determinat manual prin metoda microfotometrică capilară.
- Cu ajutorul analizatorului cobas 6000 s-a efectuat: proteina C reactivă. Valori de referință proteina C reactivă 0-5mg/l.
- Calprotectina este o proteină eliberată de neutrofile în cazul unei inflamații în tractul gastrointestinal. Testul măsoară nivelul calprotectinei în materii fecale, nivelul căreia corelează cu gradul de inflamație în CU determinată prin metodă imunoenzimatică cu detecție fluorimetrică. Valorile de referință 50 - 250 (μg/g).

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.

- FA, ALT; AST, GGTP a fost determinate cu ajutorul analizatorului automat Architect ci8200 prin metoda enzimatică. Valori de referință: FA 40,0 - 150,0 u/l, ALT 0-55 u/l, AST 5-46 u/l și GGTP 9-64 u/l.

Activitatea inflamației hepatice a fost apreciată în funcție de următoarele criterii:

- ❖ activitate minimă – ALT și/sau AST ≤ 2 norme.
 - ❖ activitate moderată – ALT și/sau AST >2 norme și < 5 norme.
 - ❖ activitate maximă – ALT și/sau AST ≥ 5 norme.
- Protrombina a fost determinată prin metoda semiautomată cu ajutorul analizatorului Trombotimer prin metoda Quick. Valori de referință 70-120%.
 - Cu ajutorul analizatorului Architect ci8200 prin metoda fotocolorimetrică cu bromcristol violet. Valori de referință a albuminei 35-42 g/l.

Pentru screeningul infecțiilor cu virusul hepatitei 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 [20]. 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-HCV pozitiv, ulterior a fost efectuat testul cantitativ ARN-VHC [77].

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: anticorpi antinucleari, anticorpii anti-mușchi netezi, anticorpi anti-LKM1, anticorpi antimitocondriali.

Metodele instrumentale

Diagnosticul de colită ulcerativă a fost confirmat după criteriile recomandate de ECCO, utilizând datele clinice, endoscopice și histopatologice. Criterii endoscopice specifice CU active au fost următoarele: inflamație continuă confluentă concentrică a mucoasei, edem și hiperemia

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. (Figure 2.9).

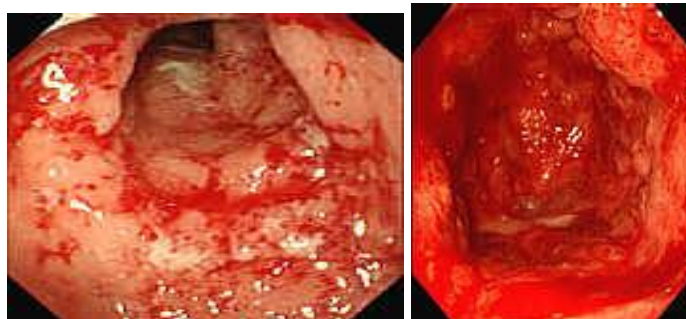


Figura 2.9. Colită activă, pacient V., 32 de ani, cu afectare subtotală și evoluție severă

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 fibroscan.

Examinarea ultrasonografică este o metodă de diagnostic non-invazivă utilizată pe larg în diagnosticul steatozei hepatice în Republica Moldova. Studiu recent efectuat de către autorul Bargiggia remarcă faptul că estimarea steatozei hepatice ultrasonografic are o sensibilitate de 85% (CI 95%: 79,5-88,9%) și o specificitate de 94% (95% CI: 87,2-97%)[60].

Fibroscan-ul (elastografia tranzitorie hepatică) este o investigație de ultima generație, cea mai frecventă metodă non- invazivă utilizată în determinarea fibrozei și steatozei hepatice. Rezultatul Fibroscan este mediana a 10 măsurări valide și se măsoară în kPa (valorile pot fi cuprinse între 2.5 și 75 kPa). Interpretarea acestor valori diferenciază patru grade de fibroză: de la f1 la f4.

2.4. 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, prin metodele de analiză descriptivă, variațională, corelațională. Testele statistice folosite au fost: criteriului t (criteriul Student), ANOVA, indicele χ^2 - Pearson, determinarea riscului relativ. Parametrii calitativi au fost comparați prin criteriu χ^2 Pearson și în caz de numărul 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 grup 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.

Prezentarea datelor statistice s-au efectuat prin procedee tabelare sau grafice.

2.5. Concluzii la capitolul 2

1. Cercetarea realizată a inclus un lot de 230 de pacienți diagnosticați cu colită ulcerativă – număr suficient pentru analiza statistică.

2. La toți pacienți, diagnosticul de colită ulcerativă a fost confirmat după criteriile internaționale recomandate de ECCO, cu evaluarea obligatorie a datelor endoscopice și histologice.

3. Lotul de comparație pentru analiza frecvenței infecțiilor virale cu VHB și VHC a fost constituit din 66283 de donatori de sânge din Republica Moldova.

4. Toți pacienții care suferă de colită ulcerativă au fost examinați complex și adecvat pentru depistarea bolilor hepatice asociate.

5. Materialul acumulat a fost analizat statistic prin metode standard (media variabilei statistice, eroarea-standard, interval de încredere, niveluri de semnificație, grade de libertate, frecvența absolută, frecvența relativă, testul χ^2 , analiza dispersională), ceea ce a permis analiza datelor, obținerea rezultatelor și formularea concluziilor.

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 [4, 9]:

- afectarea hepatică cauzată de VHB – 48 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 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]).

Analiza comparativă a frecvenței depistării markerilor hepatitelor virale a demonstrat că la cei 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 – la 48 (20,4%) de pacienți, ceea ce înseamnă că fiecare al 5-lea a contactat cu infecția VHB (Tabelul 3.1). Frecvența depistării anti-HBcor la donatorii de sânge investigați a fost și mai înaltă – 35,7% ($p < 0,001$) [11, 12, 13].

HBsAg a fost depistat la 11 (4,8%) persoane cercetate, fiind întâlnit mai des, comparativ cu grupul de control (1,3%, $p < 0,001$). La acești 11 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 active a fost confirmată prin testul pozitiv al ADN HBV – la toți pacienți 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 activă cu VHB – hepatita cronică virală B. La toți aceștia, diagnosticul de hepatită cronică a fost confirmat în baza rezultatelor clinice, celor de laborator și celor instrumentale. Zece din 11 bolnavi au avut vârsta mai mare de 35 de ani (vârsta medie = 48,4±12,0 ani), adică se referă la populația care nu a fost vaccinată conform programelor naționale.

Dintre cei 230 de bolnavi de CU investigați, la 9 (3,9%) s-au depistat anticorpi la virusul hepatitei virale C, frecvența fiind de 5 ori mai mare decât în grupul de control (0,7%, p < 0,001). Toți pacienții pozitivi la anti-HCV au avut un test pozitiv și la ARN HCV în sânge; a fost depistat un nivel diferit de viremie a VHC. La 8 din cei 9 bolnavi a fost stabilit diagnosticul de hepatită cronică, cu activitate minimă sau moderată; un singur pacient a fost diagnosticat cu ciroză hepatică, cu o activitate minimă de inflamație [10].

Alte patologii hepatice au fost diagnosticate relativ rar: 1 caz (0,4%) colangită sclerozantă primară (descriș detailat în caz clinic 3.1) și câte un caz de colangită biliară primară, hepatită autoimună, hepatită medicamentoasă. CSP în grupul studiat a fost diagnosticată semnificativ mai rar comparativ cu datele de literatură unde este demonstrat că aproximativ de la 2,4 % până la 7,5 % din pacienții CU sunt diagnosticați cu CSP [96].

Caz clinic 3.1. *Pacientul Dumitru V, anul nașterii 1959, s-a adresat pentru prima dată la Clinica de Gastroenterologie în luna mai 2008, acuzând diaree sanguinolentă, scaun frecvent, 5-6 ori pe zi, semiformat, de fiecare dată cu sânge și mucus, tenesme. Se consideră bolnav din toamna anului 2007, când pentru prima dată s-a observat eliminări nesemnificative de sânge în masele fecale.*

La colonoscopie s-au depistat edeme, lipsa desenului vascular, sângerarea de contact, eroziuni și ulcere multiple de la rect pînă la colonul descendent. Pacientului i s-a recomandat

consultația gastroenterologului. A fost stabilit diagnosticul de CU recidivantă, grad moderat de activitate cu afectarea hemicolonului stâng. S-a administrat salofalk rectal 2 g/zi, și în pastile, 2 g/zi. După debutul bolii, el a utilizat regulat compușii 5-ASA în primii patru ani, dar mai apoi de sine stătător a întrerupt tratamentul.

În anul 2016 pacientul s-a adresat la medicul gastroenterolog cu plângeri la oboseală, prurit cutanat, icter. Paralel se observă evoluția ușoară a CU cu recidive rare (1 în 2-3 ani) cu activitate minimală, care se controlează cu 5-ASA.

Datele obiective din partea organelor interne au determinat hepatomegalie. S-au efectuat teste de laborator care au determinat enzimele de colestază crescute (FA- 7 norme, GGTP-5 norme), transaminaze mărite 2 norme și anticorpi p-ANCA pozitivi. Pentru screeningul hepatitelor virale au fost testați markerii virusului hepatitei B: HBsAg, anti-HBc și marker virusului hepatitei C- anti-VHC care au fost nedetecabili. La ecografia abdominală a fost determinată hepatomegalie moderată. Dilatarea moderată a căilor biliare intrahepatice și extrahepatice. Prin urmare pentru precizarea diagnosticului a fost efectuată colangioRMN care au confirmat diagnosticul de colangită sclerozantă primară prin demonstrarea prezenței stenozelor și a dilatațiilor multiple ale căilor biliare intra- și extrahepatice.

Pacientul a început tratamentul cu acid ursodeoxicolic (15 mg / kg / zi) cu un răspuns pozitiv - starea pacientului s-a ameliorat simțitor pe parcursul tratamentului cu micșorarea semnificativă a markerilor de colestază peste un an de tratament (FA – 2 norme, GGTP - <2 norme).

3.2. Influența infecțiilor hepatice virale asupra evoluției colitei ulcerative

În scopul studierii interrelației dintre CU și patologia hepatică virală, au fost proiectate 2 loturi a câte 65 de persoane: 1 – de cercetare (colită ulcerativă + infecția cronică cu VHB și/sau VHC); 2 – de control (colită ulcerativă fără patologia ficatului) [2].

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, etiologia bolilor hepatice virale la pacienții incluși în studiu a fost următoarea: hepatită cronică B – 49 pacienți (75,4%; ÎI 95% [64,9-85,9]) și hepatită C – 16 (24,6%; ÎI 95% [14,1-35,1]).

La 54 pacienți (83,1%; ÎI 95% [74,0-92,2]), activitatea maladiei hepatice este minimală, la 9 bolnavi (13,8%; ÎI 95% [5,4-22,2]) – moderată și la 1 pacient – maximală.

Durata bolii hepatice diferă în cadrul lotului de cercetare:

- ✓ <1 an – 30 cazuri (46,2%; ÎI 95% [34,0-58,3]);
- ✓ 1-3 ani – 19 cazuri (29,2%; ÎI 95% [18,2-40,3]);
- ✓ 3-5 ani – 7 cazuri (10,8%; ÎI 95% [3,2-18,3]);
- ✓ 5-10 ani – 6 cazuri (9,2%; ÎI 95% [2,2-16,3]);
- ✓ >10 ani – 2 cazuri (3,1%; ÎI 95% [-1,1-7,3]);
- ✓ >20 ani – 1 caz (1,5%; ÎI 95% [-1,5-4,5]).

Analizând loturile studiate în funcție de mediul de reședință, nu a fost constatată vreo diferență statistic semnificativă, în ambele loturi prevalând populația din zona rurală (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Repartizarea pacienților cercetați în funcție de mediul de reședință

Mediul de reședință	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Rural	39	60,0	41	63,1	$\chi^2=0,130$, gl=1, p>0,05
Urban	26	40,0	24	36,9	

Repartizarea pacienților în funcție de sex nu a scos în evidență nicio diferență statistică, în fiecare grup fiind câte 29 (44,6%) de femei și 31 (55,4%) de bărbați.

Analizând activitatea prestată, în ambele grupuri se atestă același număr de persoane care nu lucrează – câte 28 (12,2; ÎI 95% [7,9-16,4]). În studiul nostru din totalul de pacienți investigați 15% (lotul de cercetare) au constituit funcționari publici comparativ 19% în lotul de control. Clasa muncitori au constituit 22% în lotul de cercetare versus 18% în lotul de control. Diferența dintre numărul de funcționari și cel de muncitori în fiecare lot nu este statistic semnificativă ($\chi^2=0,281$, $gl=2$, $p>0,05$).

Observăm o diferență de vârstă între pacienții din loturile studiate: în lotul de cercetare vârsta medie este de $47,2\pm 1,51$ ani, pe când în cel de control este de $39,3\pm 1,78$ ani ($p<0,001$) (Figura 3.1).

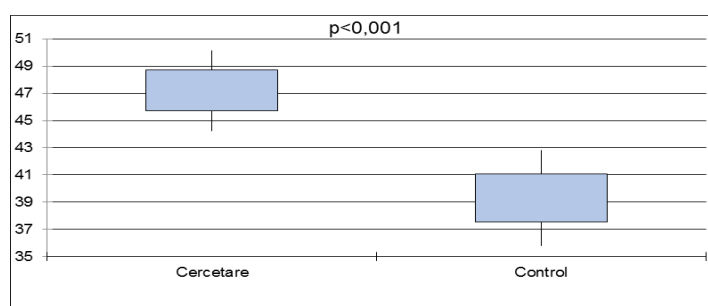


Figura 3.1. Repartizarea pacienților în funcție de vârsta medie și lotul analizat (ani)

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 lotul de control: $23,5\pm 0,44$, $p<0,05$ (Figura 3.2).

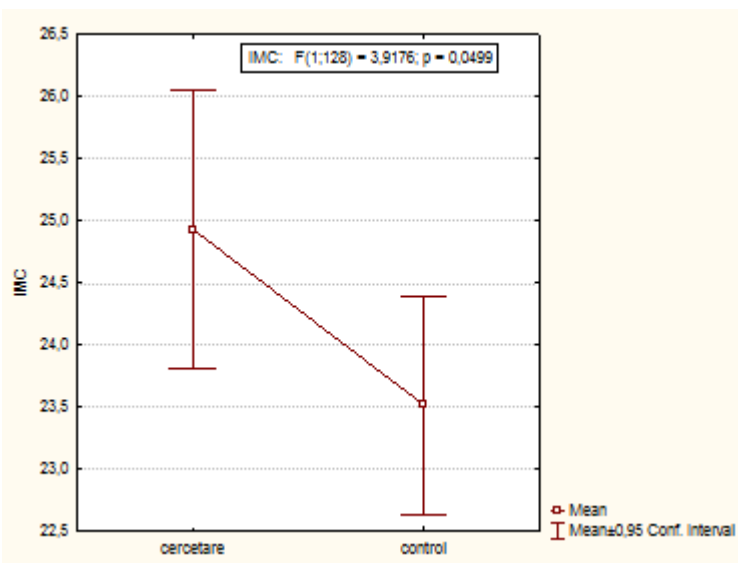


Figura 3.2. Valorile medii ale IMC în funcție de lotul de studiu

Deși valoarea medie a IMC în lotul de cercetare este mai mare, în lotul de control sunt mai multe persoane normoponderale decât în cel de cercetare – 44 versus 37. În același timp, în lotul de cercetare sunt 6 persoane subponderale, iar în grupul de control niciuna, fapt determinat de povara a două maladii în lotul de cercetare. Persoanele supraponderale constituie câte o treime din fiecare lot. Aceste date corespund unei diferențe statistice semnificative (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Repartizarea pacienților în funcție de masa corporală

Statutul ponderal	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Normoponderal	37	56,9	44	67,7	$\chi^2=6,628$, gl=2, p<0,05
Subponderal	6	9,2	0	0,0	
Supraponderal	22	33,8	21	32,3	

Prezența simptomelor și a sindroamelor clinice a fost evaluată în funcție de intensitatea manifestărilor – de la *lipsa* simptomului/sindromului la prezența lui *maximală*, 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 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). Astfel sindromul astenic este mai caracteristic pentru pacienți cu patologia asociată (Tab. 3.4)

Tabelul 3.4. Repartizarea pacienților în funcție de prezența sindromelor clinice

Sindrom clinic	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Sindrom astenic					$\chi^2=14,380$, gl=2, p<0,001
Lipsește	28	43,1	10	15,4	
Minim	34	52,3	44	67,7	
Moderat	3	4,6	11	16,9	
Sindrom algic					$\chi^2=8,593$, gl=2, p<0,05
Lipsește	16	24,6	32	49,2	
Minim	43	66,2	28	43,1	
Moderat	6	9,2	5	7,7	
Sindrom dispeptic					$\chi^2=56,789$, gl=2, p<0,05
Lipsește	18	27,7	60	92,3	
Minim	41	63,1	5	7,7	
Moderat	6	9,2	-	-	

Repartizarea pacienților în funcție de prezența sindromului algic este reflectată în tabelul 3.4. Jumătate dintre pacienții din lotul de control nu au sindromul algic (49,2%; ÎI 95% [37,1-61,4]), pe când în lotul de cercetare, această cifră este de 2 ori mai mică (24,6%; ÎI 95% [14,1-35,1]). Totodată, în grupul de cercetare este mult mai mare numărul pacienților care prezintă sindrom algic de intensitate minimă (66,2%; ÎI 95% [54,7-77,7]), față de cei din lotul de control (43,1%; ÎI 95% [31,0-55,1]). Nici într-un lot, nici în altul bolnavii nu au menționat intensitatea maximă a sindromului algic ($\chi^2=8,593$, gl=2, p<0,05).

Sindromul dispeptic care a inclus greață, gust amar, semne de maldigestie este mai caracteristic afecțiunilor hepatice și a fost întâlnit preponderent în lotul de cercetare (Tabelul 3.4). 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 a avut semne de dispepsie minime (7,7%; ÎI 95% [6,8-9,6]) se atestă o diferență statistic semnificativă între loturile de studiu ($\chi^2=56,789$, gl=2, p<0,001). Astfel sindrom dispeptic este mai caracteristic pentru boala hepatică asociată colitei ulcerative.

Pentru a aprecia activitatea CU, au fost analizați parametrii constituitori ai indicelui modificat de severitate după Truelove & Witts: numărul de defecații și prezența sângelui în materii fecale. Paralel au fost efectuată analiza comparativă a frecvenței și intensității durerii abdominale și starea generală a pacienților din grupuri de cercetare și de control.

În rezultatul studierii numărului de defecții în zi pentru aprecierea indicelui modificat Trulove & Witts în funcție de loturile studiate, s-a constatat că 5-6 defecții în zi au fost determinate în 36,9 % în lotul de cercetare comparativ cu 26,2% în lotul de control. Date sugestive pentru activitate moderată-severă. La un singur subiect 1,5% din lotul de cercetare a prezentat 7-9 scaune în zi comparativ cu 3,1% în lotul de control. Frecvența numărului defecției mai mare de 10 în zi au fost determinate în 7,7% doar în lotul de control. Așadar, la analiza parametrului "numărul de defecții pe zi", diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă. În lotul de cercetare, diaree nocturnă au avut 32 de pacienți (49,2%; ÎI 95% [37,1-61,4]), iar în cel de control doar 25 (38,5%; ÎI 95% [26,6-50,3]); cu toate acestea, o diferență statistic semnificativă nu se atestă ($\chi^2=1,531$, gl=1, p>0,05). Prezența sângelui în scaun nu diferă statistic semnificativ între loturi, în ambele majoritatea pacienților raportând absența totală sau prezența ocazională a sângelui în scaun (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. Prezența sângelui în scaun pentru aprecierea indicelui modificat Truelove & Witts în funcție de lotul de studiu

Sânge în scaun	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Nu este	23	35,4	22	33,8	$\chi^2=1,287$, gl=3, p>0,05
Ocazional	34	52,3	37	56,9	
≥ 50%	7	10,8	6	9,2	
Permanent	1	1,5	0	0	

În lotul de cercetare, mai mulți pacienți menționează incontinența fecală – 22 cazuri (33,8%; ÎI 95% [22,3-45,3]), față de 15 cazuri în lotul de control (23,1%; ÎI 95% [12,8-33,3]), dar fără diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=1,863$, gl=1, p>0,05).

Durere abdominală severă suportă 1 pacient din lotul de cercetare și 3 pacienți din cel de control, iar durerea moderată este mai frecventă în lotul de cercetare – 26 cazuri (40,0%; ÎI 95% [28,1-51,9]), comparativ cu 20 (30,8%; ÎI 95% [19,5-42,0]) în grupul de control (Tabelul 3.6)

Tabelul 3.6. Prezența durerii abdominale pentru aprecierea indicelui modificat Truelove & Witts în funcție de lotul de studiu

Durere abdominale	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Nu este	4	6,2	4	6,2	$\chi^2=2,005$, gl=3, p>0,05
Ușoară	34	52,3	38	58,5	
Moderată	26	40,0	20	30,8	
Severă	1	1,5	3	4,6	

În ambele loturi, același număr de pacienți apreciază starea lor generală drept „bună”, însă în lotul de cercetare sunt mai puțini bolnavi cu stare „satisfăcătoare” – 37 cazuri (56,9%; ÎI 95% [44,9-69,0]) față de 45 cazuri (69,2%; ÎI 95% [58,0-80,5]) în grupul de control. Totodată, în lotul de cercetare sunt de două ori mai mulți bolnavi cu stare generală de „gravitate medie” (21,5%; ÎI 95% [11,5-31,5]) decât în lotul de control (9,2%; ÎI 95% [2,2-16,3]). Stare generală „extrem de gravă” la momentul studiului nu a fost regăsită în niciun lot. Administrarea de preparate antidiareice sau narcotice au necesitat doar trei pacienți din lotul de cercetare (4,6%; ÎI 95% [-0,5-9,7]), dar aceste date nu arată o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=3,071$, gl=2, p>0,05).

Defans muscular sever nu a fost observat în niciun lot de studiu. Defans ușor-moderat localizat sau difuz s-a întâlnit în proporții egale în ambele loturi (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. Prezența defansului muscular pentru aprecierea indicelui modificat Truelove & Witts în funcție de lotul de studiu

Defansul muscular	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Nu este	1	1,5	0	0,0	$\chi^2=1,240$, gl=2, p>0,05
Ușor-moderat localizat	42	64,6	40	61,5	
Ușor-moderat difuz	22	33,8	25	38,5	

În baza parametrilor descriși mai sus a fost apreciat gradul de severitate a CU conform indicelui modificat după Truelove & Witts. S-a constatat că în lotul de cercetare sunt mai mulți pacienți cu grad de severitate moderat – 42 cazuri (64,6%; ÎI 95% [53,0-76,2]), iar în lotul de control – 38 cazuri (58,5%; ÎI 95% [46,5-70,4]). În același timp, în lotul de control sunt mai mulți pacienți cu grad sever al malădiei – 10 cazuri (15,4%; ÎI 95% [6,6-24,2]), decât în grupul de cercetare 7

cazuri (10,8%; ÎI 95% [3,2-18,3]), (Figura 3.3). Diferență statistic semnificativă între loturi nu este ($\chi^2=0,760$, gl=2, p>0,05).

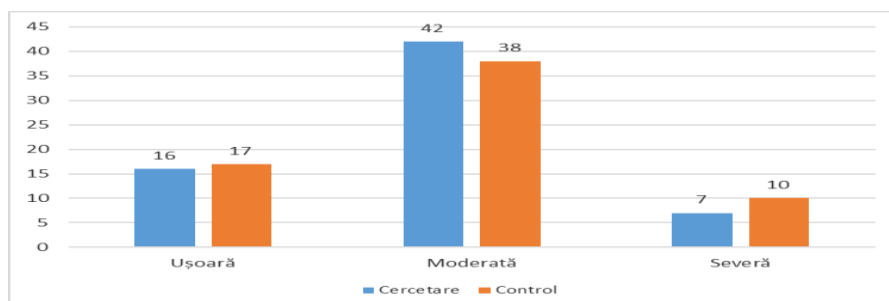


Figura 3.3. Repartizarea pacienților în funcție de lotul de studiu și gradul de severitate a maladei conform indicelui modificat Truelove & Witts (abs.)

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. Tabloul endoscopic permite o evaluare obiectivă a manifestărilor CU. În lotul de control sunt de două ori mai mulți pacienți cu tablou endoscopic normal, spre deosebire de cel de cercetare, și mai mulți bolnavi cu friabilitate și eroziuni – 30 versus 27. În același timp, în lotul de cercetare sunt de două ori mai mulți pacienți cu ulcerații și hemoragii. Aceste diferențe între loturile de studiu nu sunt statistic semnificative (Tabelul 3.8).

Tabelul 3.8. Repartizarea pacienților conform tabloului endoscopic pentru aprecierea indicelui Mayo în funcție de lotul de studiu

Tabloul endoscopic	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Eritem, edem	24	36,9	28	43	$\chi^2=3,245$, gl=3, p>0,05
Friabilitate, eroziuni	27	41,5	30	46,2	
Ulcerații, hemoragii	14	21,5	7	10,8	

Sumarizând toți parametrii componenți ai scorului Mayo, am calculat acest indice pentru fiecare lot. În lotul de control sunt mai mulți pacienți cu scorul cuprins între 2 și 4 puncte, ce indică o formă ușoară a bolii – 25 cazuri (38,5%; ÎI 95% [26,6-50,3]) față de 18 cazuri în lotul de cercetare (27,7%; ÎI 95% [16,8-38,6]). Pacienți cu forma severă a bolii (scorul Mayo – 7-9 puncte) sunt mai

mulți în lotul de cercetare (49,2%; ÎI 95% [37,1-61,4]) decât în cel de control (43,1%; ÎI 95% [31,0-55,1]), Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($\chi^2=2,35$, $gl=3$, $p>0,05$).

Comparând loturile de studiu, am determinat că localizarea porțiunii intestinale afectate de boală este relativ uniformă. Cea mai frecventă este extinderea inflamației până la unghiul lienal (E2): 42 de cazuri (64,6%; ÎI 95% [53,0-76,2]) în lotul de cercetare și 47 (72,3%; ÎI 95% [61,4-83,2]) în cel de control. Următoarea poziție după extinderea afectării e ocupată de cea subtotală și cea totală (E3): 20 cazuri (30,8%; ÎI 95% [19,5-42,0]) în lotul de cercetare și 16 (24,6%; ÎI 95% [14,1-35,1]) în grupul de control. Extinderea distală (E1) este cea mai rară: 3 și 2 cazuri respectiv. Nu a fost atestată o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2 = 0,925$, $gl = 2$, $p>0,05$).

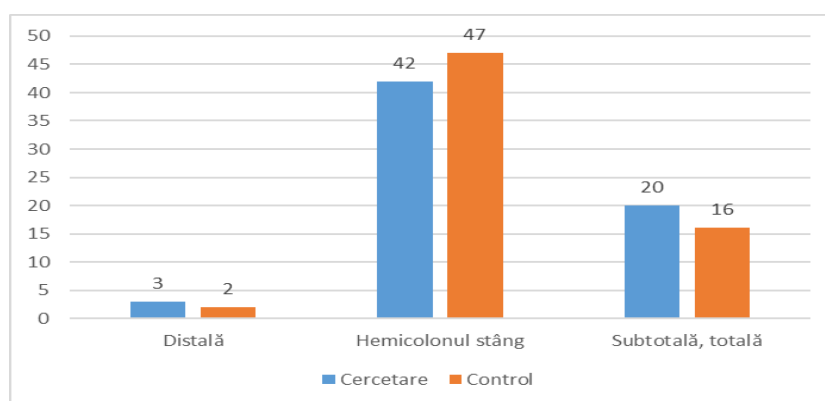


Figura 3.4. Repartizarea pacienților în funcție de localizarea CU și lotul de studiu (abs.)

Totuși, există o tendință de creștere a numărului de pacienți ce au o afectare totală în cazul asocierii colitei ulcerative cu patologia hepatică virală. 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 neîntrerut-progresivă (18,5%; ÎI 95% [9,0-27,9]), comparativ cu grupul de control (4,6% și 9,2% respectiv, $p<0,01$) (Tabelul 3.9).

Tabelul 3. 9. Repartizarea pacienților în funcție de evoluția CU și lotul de studiu

Evoluția colitei ulcerative	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Acută	10	15,4	3	4,6	$\chi^2=11,83$, $gl=2$, $p<0,01$
Recidivantă	43	66,2	56	86,2	
Neîntrerut-progresivă	12	18,5	6	9,2	

Sindroamele de laborator fac parte din criteriile obiective, care ne ajută la evaluarea stării pacientului. În cadrul studiului curent au fost analizate sindroamele anemic imunoinflamator și hepatopriv, care au interrelații cu patologia intestinală. Sindroamele citolitic și colestatic nu au fost analizate, deoarece după definiție sunt caracteristice bolilor hepatice și sunt mai evidente în grupul de studiu.

Sindromul anemic poate apărea la pacienții diagnosticați de CU în urma hemoragiilor caracteristice maladiei, iar la asocierea hepatopatiilor se poate alătura și componenta autoimună. În cadrul evaluării sindromului anemic au fost apreciate hemoglobina, numărul de eritrocite și indicele de culoare. Diferență statistic semnificativă nu a fost depistată.

În cadrul evaluării sindromului anemic, valorile medii ale parametrilor săi constitutivi nu depășesc valorile de referință atât în lotul de cercetare, cât și în cel de control. Cantitatea generală a hemoglobinei a constituit $119,0 \pm 3,14$ în lotul de cercetare versus $125,4 \pm 2,63$ în lotul de control. Cantitatea generală a eritrocitelor și indicele de culoare în toate loturile de cercetare au fost similare. Diferența statistic semnificativă în cadrul evaluării indicatorilor sindromului anemic nu a fost determinat. Pentru evaluarea sindromului imunoinflamator au fost analizate: VSH, numărul de leucocite, neutrofile (nsegmentate și segmentate), trombocite și proteina C reactivă (Tabelul 3.10).

Tabelul 3.10. 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

Diferență statistic semnificativă între valorile medii ale loturilor de studiu au fost observate doar la parametrul VSH și la numărul de neutrofile segmentate. La pacienții cu patologie asociată, sindromul inflamator este mai pronunțat, ceea ce se reflectă prin VSH majorat, statistic mai

semnificativ. Parametrii sindromului metabolic – proteina totală, albuminele serice, protrombina – și ureea nu diferă în funcție de lotul de studiu (Tabelul 3.11).

Tabelul 3.11. Valorile medii ale parametrilor sindromului hepatopriv în funcție de lotul de studiu

Parametrii sindromului metabolic	Lotul de cercetare	Lotul de control	F	p
	n=65	n=65		
Proteină totală, g/l	68,1±0,99	69,5±1,62	0,547	p>0,05
Albuminele serice, g/l	49,9±1,38	38,9±1,18	0,832	p>0,05
Protrombina, %	85,5±2,71	89,3±1,74	1,421	p>0,05
Ureea, % mmol/l	8,0±2,03	6,1±1,12	0,470	p>0,05

Simptomele extraintestinale în CU pot surveni din partea diferitor organe și sisteme. Cu excepția hepatopatiilor, care sunt prezente la toți pacienții din lotul de cercetare, am analizat frecvența simptomelor cu alte localizări, printre care cel mai frecvent se întâlnesc poliartritele periferice: 6 cazuri (9,2%; ÎI 95% [2,2-16,3]) în lotul de cercetare și 4 (6,2%; ÎI 95% [0,3-12,0]) cazuri în cel de control. Stomatita aftoasă a fost determinată în 3,1% în lotul de cercetare. La un singur pacient a fost determinat eritemul nodos în lotul de cercetare, leziune cutanată corelată cu activitatea bolii intestinale. Piodermie a fost constatată 1,5% doar în lotul de control. Diferență statistic semnificativ între simptomele extraintestinale între loturi nu se atestă.

La unii pacienți din loturile de studiu s-au dezvoltat complicații: 29 bolnavi (44,6%; ÎI 95% [32,5-56,7]) din lotul de cercetare și 22 (33,8%; ÎI 95% [22,3-45,3]) din cel de control. Cea mai frecventă complicație întâlnită în cadrul studiului actual este anemia, care are o pondere mai mare în lotul de cercetare – 26 cazuri (40,0%; ÎI 95% [28,1-51,9]), față de 18 cazuri în grupul de control (27,7%; ÎI 95% [16,8-38,6]). Mai puțin frecvente sunt hemoragiile, afectările anale (numai în lotul de cercetare) și complicațiile extraintestinale (Figura 3.5). În ceea ce privește complicațiile, există o diferență statistic semnificativă între loturile de studiu ($\chi^2=16,03$, gl=3, p<0,01).

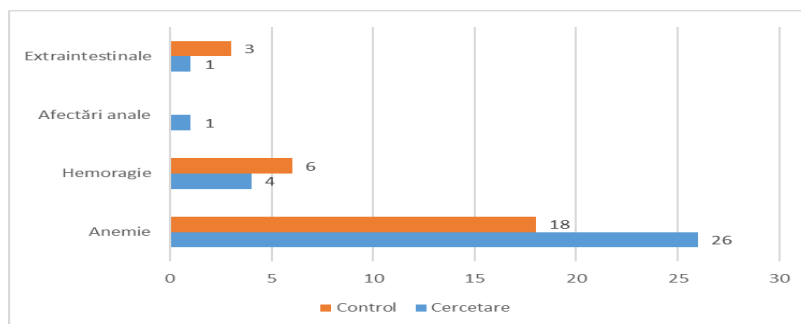


Figura. 3.5. Repartizarea pacienților în funcție de simptomele extraintestinale și lotul analizat

De maladii concomitente (cu excepția hepatopatiilor) suferă 47 de persoane (72,3%; ÎI 95% [61,4-83,2]) din lotul de control și 56 (86,2%; ÎI 95% [77,8-94,6]) din lotul de cercetare. În ambele loturi, printre comorbidități predomină afecțiunile tractului gastrointestinal, iar în grupul de cercetare este foarte frecventă gastroduodenita – 30 de cazuri versus 2 în lotul de control. Pacienții incluși în studiu mai suferă de maladii endocrine (diabet zaharat, tiroidită autoimună și obezitate). În lotul de cercetare sunt 4 pacienți cu hipertensiune arterială și insuficiență renală cronică.

În scopul tratamentului specific al CU au fost utilizate câteva grupe de preparate cu diferită formă de prezentare: antiinflamatoare, corticosteroizi și citostatice. Dintre antiinflamatoarele intestinale noi am utilizat sulfalazină și mesalazină sub diferite forme: tablete, supozitoare, clisme. Câte 56 de pacienți (86,2%; ÎI 95% [77,8-94,6]) din fiecare lot au primit sulfalazină în pastile. Următorul preparat după frecvența administrării a fost mesalazina în supozitoare – 36 bolnavi în lotul de cercetare și 35 în cel de control. Necesitatea administrării corticosteroizilor în loturile studiate a fost similară. Citostatic azathioprine au primit 7 pacienți din lotul de cercetare și 3 din lotul de control. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă (Tabelul 3.12).

Tabelul 3.12. Medicația utilizată la pacienții ce suferă de CU în funcție de lotul de studiu

Medicație	Lotul de cercetare, n=65		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
5 ASA oral	56	86,2	58	89,2	$(\chi^2=1,87,$ gl=4, p>0,05)
5 ASA rectal	40	61,5	41	63,1	
Corticosteroizi oral	9	13,8	8	12,3	
Corticosteroizi parenteral	11	16,9	13	20,0	
Azathioprine	7	10,8	3	4,6	

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 loturi: pacienți cu infecție cronică virală B (lotul ICVHB – 11 persoane), bolnavi cu infecția ocultă cu VHB (lotul IOVHB – 41 persoane) și lotul de control (65 pacienți).

ICVHB se caracterizează prin prezența HBsAg, anticorpilor serici la HBcAg (anti-HBc +), nivelurile scăzute (2,000 IU/ml) ale ADN VHB și ALT normal în conformitate cu valorile limită tradiționale (ULN 40 IU / L). Unii pacienți în această fază, totuși, pot avea niveluri de ADN VHB mai mari (2 000 IU / ml - 20 000 IU/ ml) însoțite mai frecvent de ALT normal și doar de activitate necroinflamatorie hepatică minimă și fibroză scăzută.

IOVHB se caracterizează prin HBsAg negativ în ser și anticorpi pozitivi la HBcAg (anti-HBc+), cu sau fără anticorpi detectabili la HBsAg (anti-HBs). Această fază este, de asemenea, cunoscută sub numele de "infecție ocultă VHB".

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 – $47,2\pm 0,8$ ani și în cel de control – $39,3\pm 1,78$ ani (Figura 3.6)

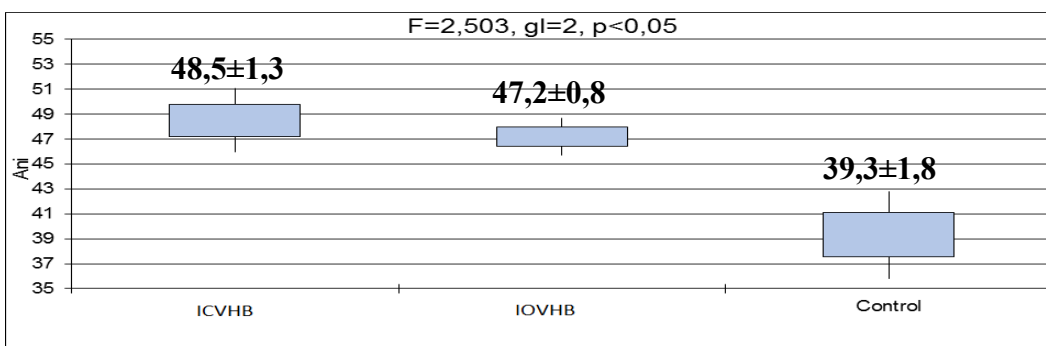


Figura 3.6. Repartizarea pacienților în funcție de vârsta medie și loturile studiate

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 femei, 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 (Tabelul 3.13). În grupul de control nu sunt pacienți subponderali, dar asocierea CU cu VHB cauzează o greutate scăzută la un număr semnificativ de pacienți (18,2% și 9,8% la bolnavi cu ICVHB și IOVHB, respectiv).

Tabelul 3.13. Statutul ponderal la pacienții din loturile analizate

	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	

Pentru determinarea cantitativă a statutului ponderal a fost apreciat indicele masei corporale medii în fiecare lot. Cea mai mare valoare a fost înregistrată în lotul de control – $23,5 \pm 0,44$, urmată de lotul ICVHB – $22,0 \pm 2,37$, apoi lotul IOVHB – $21,7 \pm 1,89$ ($F=0,784$, $gl=2$, $p>0,05$).

Datele clinice privind simptomele și sindroamele caracteristice s-au manifestat cu intensitate diferită. Aproximativ 2/3 din pacienții fiecărui lot au sindrom astenic moderat: 7 din 11 (63,6%) în lotul ICVHB și 26 din 41 (63,4%) în lotul IOVHB. În cel de control, acest sindrom este prezent la 37 (56,9%) persoane, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=0,514$, $gl=4$, $p>0,05$).

Sindromul algic este prezent la jumătate dintre pacienții loturilor analizate, iar intensitatea lui este minimă (în majoritatea cazurilor) sau moderată. Dureri moderate au: 1 pacient din 11 (9,1%) în lotul , 3 pacienți din 41 (7,3%) în lotul ICVHB și 6 din 65 (9,2%) în cel de control. Nici măcar un pacient nu are sindrom algic de intensitate maximă. Diferență statistic semnificativă între loturi nu se atestă ($\chi^2=5,021$, $gl=4$, $p>0,05$).

Sindromul dispeptic a fost diagnosticat mai frecvent la pacienții cu ICVHB și IOVHB (Fig. 3.7). La cea mai mare parte din pacienții cu **sindrom dispeptic**, acesta are intensitate minimă: 9 din 11 (81,8%) cazuri în lotul ICVHB, 24 din 41 (58,5%) în lotul IOVHB și 5 din 65 (7,7%) cazuri în cel de control. Intensitate moderată este prezentă la 5 (12,2%) pacienți din lotul IOVHB, determinând o diferență statistic semnificativă între loturile analizate ($\chi^2=58,1$, $gl=4$, $p<0,001$).

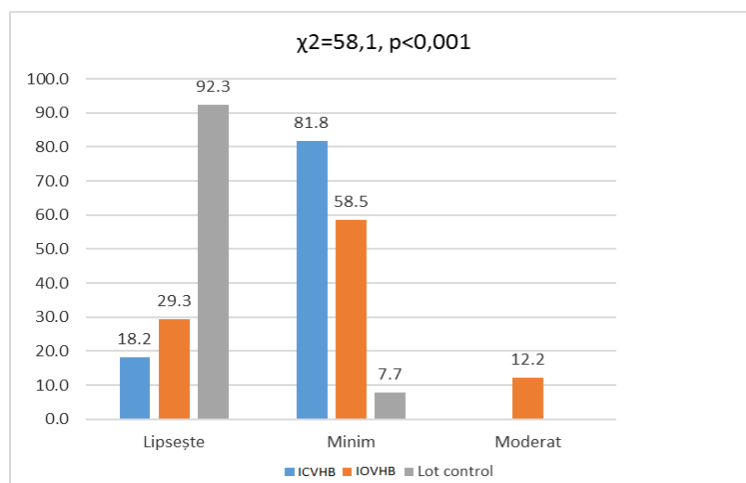


Figura 3.7. Intensitatea sindromului dispeptic în funcție de lotul studiat (%)

În continuare a fost evaluat fiecare parametru, pentru aprecierea indicelui modificat de severitate după Truelove&Witts. În lotul HVB, cei mai mulți pacienți (5 din 11 sau 45,5%) au câte 5-6 defecații pe zi, pe când în lotul IVHB și în cel de control, ponderea cea mai mare revine la 3-4 defecații pe zi – 14 din 41 (34,1%) și 23 din 65 (35,4%), respectiv. În lotul de control sunt 5 (7,7%)

pacienți care au înregistrat ≥ 10 defecații pe zi, dar între loturi nu este observată o diferență semnificativă statistic (Tabelul 3.20). Diaree nocturnă au 6 pacienți din 11 (54,5%) în lotul ICVHB, 21 din 41 (51,2%) în lotul IOVHB și 25 pacienți din 65 (38,5%) în cel de control, fără diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=2,16$, $gl=2$, $p>0,05$).

Tabelul 3.14. Numărul de defecații pe zi în cadrul indicelui Truelove&Witts (modificat) în funcție de lotul analizat

Număr defecații	ICVHB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
1-2 defecații	3	27,3	8	19,5	18	27,6	$\chi^2=7,26$, $gl=8$, $p>0,05$
3-4 defecații	3	27,3	18	43,9	23	35,4	
5-6 defecații	5	45,4	14	34,2	17	26,2	
7-9 defecații	0	0,0	1	2,4	2	3,1	
≥ 10 defecații	0	0,0	0	0,0	5	7,7	

Aproximativ jumătate din pacienții fiecărui lot menționează prezența ocazională a sângelui în scaun, după care urmează rata pacienților care nu au sânge în scaun (Tabelul 3.15).

Tabelul 3.15. Prezența sângelui în scaun în cadrul indicelui modificat Truelove&Witts, în funcție de lotul analizat

Prezența sângelui în scaun	ICVHB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Nu este	4	36,4	12	29,3	22	33,8	$\chi^2=0,477$, $gl=4$, $p>0,05$
Ocazional	6	54,5	24	58,5	37	56,9	
$\geq 50\%$	1	9,1	5	12,2	6	9,3	

Câte o treime din bolnavii fiecărui lot cu boală hepatică menționează prezența incontinenței fecale: 4 din 11 (36,4%) în lotul ICVHB și 15 din 41 (36,6%) în lotul IOVHB, pe când în cel de control, această acuză este prezentă la 15 persoane din 65 (23,1%), fără diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=2,54$, $gl=2$, $p>0,05$).

Cu excepția a 2 (18,2%) cazuri din lotul ICVHB și 4 (6,2%) cazuri din lotul IOVHB, restul pacienților au menționat prezența durerilor abdominale de diferită intensitate. Aproximativ jumătate din bolnavii fiecărui lot au dureri de intensitate ușoară, însă în lotul IOVHB altă jumătate are dureri

de intensitate moderată. Deși aparent intensitatea durerii este diversă, o diferență semnificativă statistic între loturi nu se atestă ($\chi^2=12,1$, $gl=6$, $p>0,05$), (Figura 3.8).

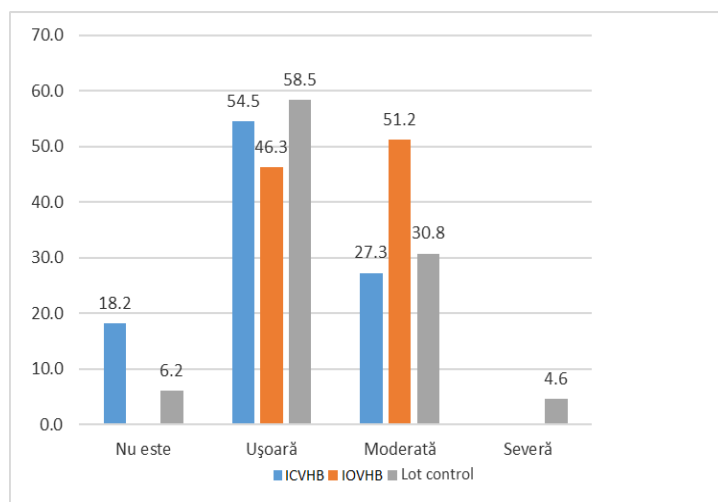


Figura 3.8. Repartizarea pacienților în funcție de intensitatea durerii abdominale în cadrul indicelui Truelove&Witts (modificat) în loturile cercetate (%)

Starea generală a pacienților din lotul ICVHB este repartizată relativ uniform între calificativele „bună” și de „gravitate medie”, pe când în lotul IOVHB și în cel de control predomină starea „satisfăcătoare”. (Tabelul 3.16).

Tabelul 3.16. Starea generală a pacienților în cadrul indicelui Truelove&Witts (modificat) în funcție de lotul analizat

Starea generală a pacientului	ICVHB n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Bună	4	36,4	5	12,2	13	20,0	$\chi^2=10,6$, $gl=8$, $p>0,05$
Satisfăcătoare	4	36,4	26	63,4	45	69,2	
Gravitate medie	3	27,2	10	24,4	6	9,3	
Gravă	0	0,0	0	0,0	1	1,5	

În toate cele trei loturi analizate, atât cu afectare hepatică, cât și în cel de control, la pacienți predomină defansul muscular ușor-moderat localizat, comparativ cu cel ușor-moderat difuz (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. Prezența defansului muscular în cadrul indicelui Truelove&Witts (modificat) în funcție de lotul de cercetare

Defans muscular	ICHBV, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Ușor-moderat localizat	8	72,7	25	61,0	40	61,5	$\chi^2=0,556$, gl=2, p>0,05
Ușor-moderat difuz	3	27,3	16	39,0	25	38,5	

Parametrii menționați anterior ne-au permis calcularea gradului de severitate a bolii conform indicelui modificat Truelove & Witts. În fiecare lot, cea mai mare cotă revine formelor moderate, ce nu creează o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=3,36$, gl=4, p>0,05), (Figura 3.9).

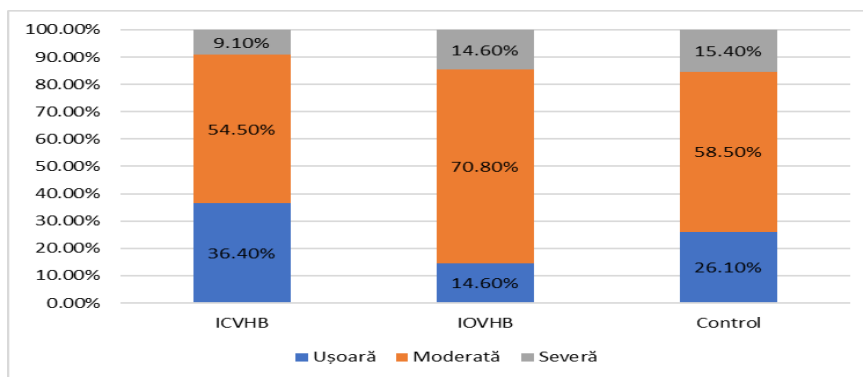


Figura 3.9. Repartizarea pacienților în funcție de severitatea bolii conform indicelui modificat Truelove&Witts în loturile analizate

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.

Un tablou endoscopic cu grad minim de inflamație 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 ICVHB 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 ICVHB sau IOVHB, respectiv (p<0,05), (Tabelul 3.19). **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 gradului de afectare a mucoasei conform scorului Mayo (r=0,155).

Tabelul 3.18. Repartizarea pacienților conform tabloului endoscopic în cadrul scorului Mayo, în funcție de lotul analizat

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 localizarea CU, s-a dovedit că cea mai afectată regiune este hemicolonul stâng: 45,5% în lotul ICVHB, 65,9% în lotul cu IOVHB și 72,3 % în cel de control (Tabelul 3.19).

Tabelul 3. 19. Repartizarea pacienților în funcție de localizarea CU și loturile analizate

Localizarea CU	ICHVB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	abs.	abs.	%	
Distală	1	9	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	

Afectarea subtotală sau cea totală s-a depistat în 45,5 % cazuri în lotul cu ICVHB, 31,7% cazuri în lotul cu IOVHB și 24,6% în lotul de control ($p<0,05$). Astfel, **afectarea subtotală și totală a fost depistată semnificativ mai frecvent la pacienții cu ICHVB comparativ cu grup de control. Probabil VHB agravează evoluția CU prin afectarea mai extinsă.**

Evoluția CU în toate loturile este preponderent recidivantă: 63,6 % lotul cu ICVHB, 82,9% în cel cu IOVHB și 86,2% lotul de control (Tabelul 3.20). **Evoluție neîntrerupt-progresivă se determinată de circa patru ori mai frecvent la pacienții cu VHB, comparativ cu lotul de control ($p<0,05$).**

Tabelul 3.20. Repartizarea pacienților în funcție de evoluția CU și 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	

Sindroamele de laborator. Analiza nivelurilor medii ale indicatoriilor sindromului anemic nu a demonstrat diferență statistic semnificativă. În cadrul evaluării sindromului anemic, valorile medii ale parametrilor săi constitutivi nu depășesc valorile de referință atât în loturile cu ICHVB și IOVHB, cât și în cel de control. Cantitatea generală a hemoglobinei a constituit $119,8 \pm 1,27$ în lotul cu ICHVB și $117,3 \pm 0,75$ în lotul cu IOVHB versus $125,4 \pm 2,63$ în lotul de control. Cantitatea generală a eritrocitelor a constituit $4,3 \pm 1,23$ în lotul ICHVB și $4,5 \pm 0,71$ în lotul IOVHB comparativ cu $5,0 \pm 0,09$ în lotul de control. Indicile de culoare în toate loturile de cercetare au fost similare. Diferența statistic semnificativă în cadrul evaluării indicatorilor sindromului anemic nu a fost determinat.

Pentru aprecierea sindromului imunoinflamator au fost analizați parametrii hemogramei și parametrii biochimici. Diferență statistic semnificativă s-a constatat doar la valorile VSH și ale proteinei C reactive: **la pacienții cu VHB indicatorii au fost semnificativ mai mari comparativ cu grup de control.** (Tabelul 3.21)

Tabelul 3.21. 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, x 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

Din MEI poliartrita periferică este o manifestare mai frecvent întâlnite în toate loturile. Manifestările extraintestinale nu arată diferență statistic semnificativă între loturi (Tabelul 3.22).

Tabelul 3.22. Repartizarea pacienților în funcție de simptomele extraintestinale și lotul analizat

Simptome extraintestinale	ICHVB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Cavitatea bucală	0	0,0	2	4,9	0	0,0	$\chi^2=7,37$, gl=10, p>0,05
Eritem nodos	0	0,0	1	2,4	0	0,0	
Piodermie	0	0,0	0	0,0	1	1,5	
Oligoartrită periferică	0	0,0	0	0,0	1	1,5	
Poliartrită periferică	1	9,1	3	7,3	4	6,2	
Altele	0	0,0	0	0,0	1	1,5	

Cea mai frecventă complicație este anemia, care a fost remarcată în (9,1%) în lotul cu ICVHB, la (34,1%) în cel cu infecția IOVHB și la (27,7%) în lotul de control. Alte complicații au fost sporadice și au inclus hemoragia și complicațiile extraintestinale, dar nu determină o diferență semnificativă statistic ($\chi^2=1,95$, $gl=4$, $p>0,05$), (Figura 3.10).

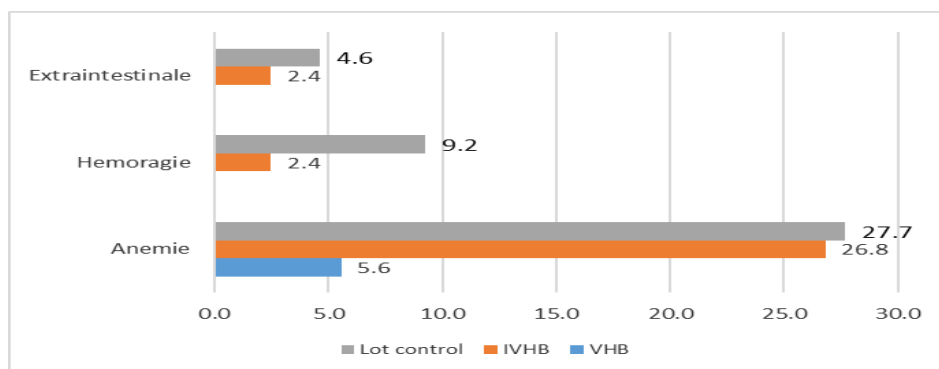


Figura 3.10. Frecvența complicațiilor în funcție de lotul analizat (%)

Cel mai frecvent, în lotul cu ICVHB au fost utilizate preparate 5 ASA oral, pe când în lotul IOVHB și cel de control preparate 5 ASA rectal (Tabelul 3.23). La aproximativ câte o treime de pacienții din fiecare lot analizat au fost folosite preparate corticosteroide oral sau parenteral. Azathioprina mai frecvent a fost utilizată la pacienții cu VHB, însă diferență statistic ne semnificativă ($p>0,05$).

Tabelul 3.23. Medicația utilizată la pacienții ce suferă de CU, în funcție de lotul analizat

Medicație	ICHVB, n=11		IOVHB, n=41		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
5 ASA oral	11	100,0	33	80,5	58	89,2	$(\chi^2=6,97$, $gl=8$, $p>0,05)$
5 ASA rectal	9	81,8	19	46,3	41	63,1	
Corticosteroizi oral	2	18,2	7	17,1	8	12,3	
Corticosteroizi parenteral	1	9,1	5	12,2	13	20,0	
Azathioprine	3	27,3	4	9,8	3	4,6	

Caz clinic 3.2. Pacientul Iurie C., anul nașterii 1979, s-a adresat pentru prima dată la Clinică de gastroenterologie în februarie 2016, acuzând scaune frecvente, 10-15 ori pe zi, neoformate, cu sânge și mucus; dureri periodice în fosa iliacă stângă înainte de defecare, tenesme, creșterea temperaturii corpului până la 37,5°C, pierdere în greutate mai mult de 5 kg, slăbiciune generală. Primele simptome ale bolii au apărut în 2015 în urma unui stres psihoemoțional și a epuizării fizice

au aprărut scaune frecvente, 6-8 ori pe zi, neoformate, cu sânge și mucus. S-a adresat la medic gastroenterolog, s-a recomandat examenul endoscopic. Colonoscopia, efectuată în mai 2015, a pus în evidență edem, lipsa desenului vascular, sângerarea de contact, eroziuni și ulcere multiple pe tot traiectul colonului. Analiza generală a sângelui a arătat leucocitoză ($11,4 / \text{mm}^3$) cu o deviere a leucoformulei spre stânga (n/s - 16%), VSH -22 mm/h, trombocite 459 mii/ μL , calprotectina fecală $>250 (\mu\text{g/g})$. După irigoscopie a fost suspectată colită ulcerativă cu afectarea întregului colon cu pseudopolipi. Ulterior diagnosticul a fost confirmat la enterografia prin RMN. Pentru screeningul hepatitelor virale au fost testați markerii virusului hepatitei B și au fost detectabile HBsAg, anti-HBc (anti-VHC nedetectabil). A fost testată încărcătura virală care a demonstrat nivelul jos a viremiei - ADN-VHB 1980 UI. La ecografia abdominală au fost determinate modificări difuze în parenchimul ficatului fără semne de hipertensiune portală. Probe biochimice hepatice – în limitele normei.

A fost stabilit diagnosticul: colită ulcerativă cu evoluție recidivantă, activitate moderată, cu afectarea totală a colonului. Hepatită cronică virală B, faza de control imun. S-a administrat salofalc în clisme, 4 g/zi, și în pastile, 3 g/zi. Monitorizarea ulterioară a stării pacientului a dovedit ineficiența tratamentului, pacientul fiind trecut treptat la terapie cu corticosteroizi 90 mg i/v cu reducerea treptată a dozei conform schemei și ulterior tratament de menținere cu azatioprina 100 mg. Pe fond de tratament imunomodulator a fost obținută remisiune clinică. În cursul tratamentului imunomodulator nu s-au determinat elevări ale transaminazelor.

S-a adresat repetat la Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican în anul 2017. S-au efectuat teste de laborator care au determinat transaminazele hepatice mărite 3 norme și nivelul viremiei majorat ADN-VHB 89006 IU. A fost recomandat tratament antiviral.

Cazul prezent demonstrează reactivarea infecției virale cu VHB la pacient cu colita ulcerativă pe fond de tratament cu azatioprina. Astfel evidențiază faptul că este necesară o monitorizare atentă la pacienții cu boală inflamatorie intestinală tratați cu imunomodulatori în special la pacienții care au rezultat pozitiv pentru HBsAg și / sau anti-HBc. Pacienții care suferă de CU asociată cu patologia hepatică virală reprezintă o problemă terapeutică. Imunosupresoarele tradiționale, în principal azatioprină, reprezintă o opțiune terapeutică importantă pentru cazuri de CU moderată și severă. Din alte parte, terapia imunosupresivă poate agrava cursul infecțiilor cronice cu VHB, în timp ce medicamentele imunomodulatoare utilizate pentru a vindeca HVB (în special interferon) pot agrava evoluția CU. La pacienții cu colita ulcerativă asociată cu infecția virală cronică B care administrează terapia imunosupresoare, indiferent de rata de replicare a

virusului, este necesară monitorizarea strictă a stării și inițierea tratamentului cu analogi nucleotidici (de elecție entecavir sau tenofovir) pentru prevenirea reactivării și tratamentul antiviral.

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 3.11).

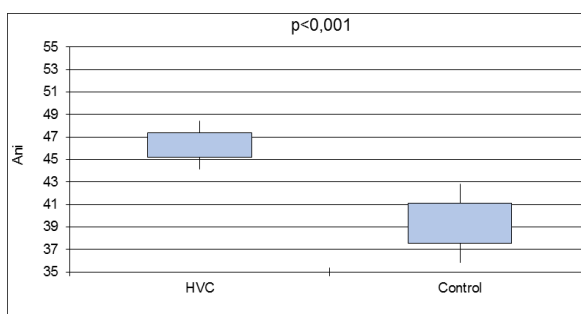


Figura 3.11. Repartizarea pacienților în funcție de vârsta medie în loturi analizate (ani)

Deși în lotul 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, fără diferență semnificativă (Tabelul 3.24)

Tabelul 3.24. Statutul ponderal la pacienții incluși în studiu în funcție de lotul analizat

	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Normoponderal	10	62,4	44	67,7	$(\chi^2=4,12$, $gl=2$, $p>0,05)$
Subponderal	1	6,3	0	0	
Supraponderal	5	31,3	21	32,3	

Pentru determinarea cantitativă a statutului ponderal a fost apreciat indicele masei corporale în fiecare lot cercetat. În lotul HVC și în lotul de control au fost înregistrate valori similare ($25,0 \pm 2,62$ și $23,5 \pm 0,44$, respectiv), fără diferență statistic semnificativă ($F=1,345$, $gl=2$, $p>0,05$).

Aproximativ 2/3 din pacienții lotului HVC au *sindrom astenic* minim (75,0%), pe când în lotul de control, sindrom astenic de intensitate minimă a este înregistrat mai rar (52,3%), fără diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=5,70$, $gl=2$, $p>0,05$) (Tabelul 3.25).

Tabelul 3.25. Manifestările sindroamelor clinice la pacienții incluși în studiu în funcție de lotul analizat

Sindrom clinic	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		P
	abs.	%	abs.	%	
Sindrom astenic					$(\chi^2=5,70$, $gl=2$, $p>0,05)$
Lipsește	2	12,5	28	43,1	
Minim	12	75,0	34	52,3	
Moderat	2	12,5	3	4,6	
Maxim	-	-	-	-	
Sindrom algic					$(\chi^2=1,11$, $gl=2$, $p>0,05)$
Lipsește	6	37,5	16	24,6	
Minim	9	56,3	43	66,2	
Moderat	1	6,3	6	9,2	
Maxim	-	-	-	-	
Sindrom dispeptic					$(\chi^2=26,3$, $gl=2$, $p<0,001)$
Lipsește	6	37,5	60	92,3	
Minim	9	56,3	5	7,7	
Moderat	1	6,3	-	-	
Maxim	-	-	-	-	
Febră					$(\chi^2=0,019$ $gl=1$, $p>0,05)$
Lipsește	14	87,5	56	86,2	
Minim	2	12,5	9	13,8	
Moderat	-	-	-	-	
Maxim	-	-	-	-	

Sindromul algic de intensitate moderată este prezent la 6,3% din pacienți în lotul 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% din cazuri în lotul 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 ($\chi^2=26,3$, $gl=2$, $p<0,001$) (Figura 3.12).

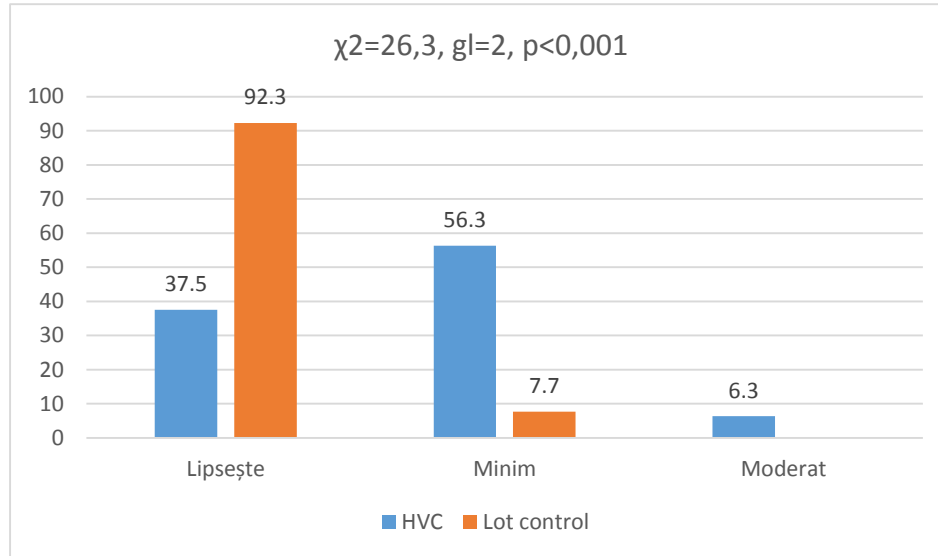


Figura 3.12. Sindromul dispeptic la pacienții incluși în studiu în funcție de lotul analizat (%)

În continuare au fost evaluați parametrii pentru aprecierea indicelui de severitate modificat după Truelove&Witts. În lotul 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 (Tabelul 3.26).

Tabelul 3.26. Numărul de defecații pe zi în cadrul indicelui modificat Truelove&Witts, în funcție de lotul analizat

Număr de defecații	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
1-2 defecații	8	50,0	18	27,7	$\chi^2=6,47$, gl=4, p>0,05
3-4 defecații	2	12,5	23	35,4	
5-6 defecații	6	37,5	17	26,2	
7-9 defecații	0	0,0	2	3,1	
≥10 defecații	0	0,0	5	7,6	

Diaree nocturnă au 37,5% pacienți din lotul 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 HVC nu menționează prezența sângelui în scaun 50,0%, pe când la bolnavii din lotul de control, rata principală revine persoanelor cu sânge în scaun ocazional – 56,9%. Totodată, în lotul HVC este un caz clinic cu prezența permanentă a sângelui în scaun, însă o diferență statistic semnificativă dintre loturi nu a fost demonstrată (Tabelul 3.27).

Tabelul 3.27. Prezența sângelui în scaun în cadrul indicelui Truelove&Witts (modificat), în funcție de lotul analizat

Sânge în scaun	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Nu este	8	50,0	22	33,8	$\chi^2=6,74$, gl=3, p>0,05
Ocazional	5	31,3	37	56,9	
≥ 50%	2	12,5	6	9,2	
Permanent	1	6,2	0	0,1	

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 pacienți 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), (Figura 3.13).

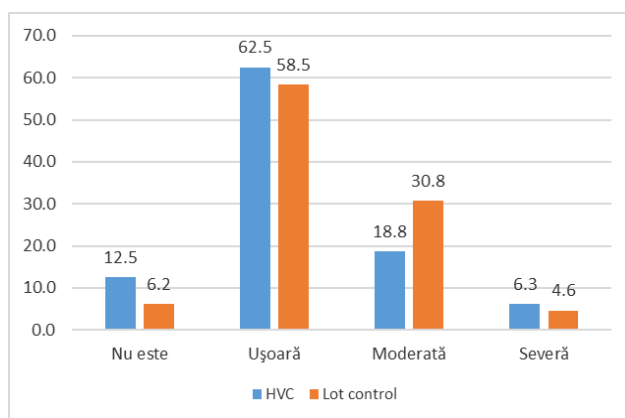


Figura 3.13. Repartizarea pacienților în funcție de intensitatea durerii abdominale în cadrul indicelui Truelove&Witts (modificat) în loturile analizate (%)

Starea generală a pacienților din lotul HVC și din cel de control este preponderent satisfăcătoare 50 % în lotul de cercetare vs 69,2% în lotul de control. Starea generală bună a fost determinată 37,6 % în lotul de cercetare comparativ 20% în lotul de control. Gravitate medie a constituit 12,5% în lotul de cercetare vs 9,2% în lotul de control. Starea generală gravă a fost determinată doar la un subiect în lotul de control.

Pacienții ambelor loturi cercetate nu au avut necesitate 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 (Tabelul 3.28).

Tabelul 3.28. Prezența defansului muscular în cadrul indicelui Truelove&Witts (modificat), în funcție de lotul analizat

Defans muscular	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Nu este	1	6,3	0	0,0	$\chi^2=4,240$, gl=2, p>0,05
Ușor-moderat localizat	10	62,5	40	61,5	
Ușor-moderat difuz	5	31,2	25	38,5	

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), (Figura 3.14).

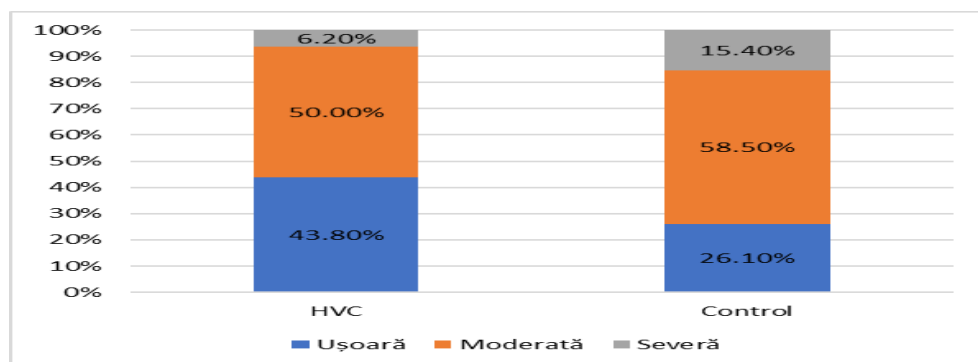


Figura 3.14. Repartizarea pacienților în funcție de gradul de severitate a maladii conform indicelui modificat Truelove&Witts și loturile analizate

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: 46,2% bolnavi. Modificările endoscopice (ulcerații, hemoragii) caracteristice pentru evoluția severă a CU au fost depistate mai frecvent în lotul de control, însă fără diferență statistic semnificativ. (Tabelul 3.29).

Tabelul 3.29. Repartizarea pacienților conform tabloului endoscopic în cadrul scorului Mayo, în funcție de lotul analizat

Tablou endoscopic	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Eritem, edeme	9	56,3	28	43,0	$\chi^2=3,90$, gl=3, p>0,05
Friabilitate, eroziuni	7	43,7	30	46,2	
Ulceratii, hemoragii	0	0,0	7	10,8	

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 (Tabelul 3.30).

Tabelul 3.30. Repartizarea pacienților în funcție de localizarea CU și lotul analizat

Extinderea afectării	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Distală	1	6,3	2	3,1	$\chi^2=1,61$, gl=2, p>0,05
Hemicolonul stâng	9	56,3	47	72,3	
Subtotală, totală	6	37,4	16	24,6	

Evoluția CU la pacienții cu boală hepatică din loturile analizate este preponderent recidivantă: 13 (81,3%) cazuri în lotul HVC și 56 (86,2%) în lotul de control. O diferență statistic semnificativă între formele de evoluție a CU nu este stabilită (Tabelul 3.31)

Tabelul 3.31. Repartizarea pacienților în funcție de evoluția CU și lotul analizat

Evoluția CU	HVC, n=16		HBN, n=38		p
	abs.	%	abs.	%	
Acută	1	6,3	3	4,6	$\chi^2=0,245$, gl=2, p>0,05
Recidivantă	13	81,3	56	86,2	
Neîntrerupt-progresivă	2	12,4	6	9,2	

Diferență statistic semnificativă între indicatorii sindromului anemic la pacienții cu HVC și la cei din lotul de control nu a fost înregistrat (Tabelul 3.32).

Tabelul 3.32. Valorile medii ale parametrilor sindromului anemic în funcție de lotul analizat

Parametri	Lotul cu HVC	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
Hemoglobina, g/l	122,0±1,09	125,4±2,63	0,257	p>0,05
Eritrocitele, x 10 ¹² /l	4,7±1,62	5,0±0,09	0,835	p>0,05
Indicele de culoare	37,6±1,59	37,9±1,49	0,003	p>0,05

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 (Tabelul 3.33).

Tabelul 3.33. Valorile medii ale parametrilor sindromului imunoinflamator în funcție de lotul analizat

Parametri	Lotul cu HVC	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
VSH, mm/oră	17,2±1,12	11,5±1,26	3,231	p>0,05
Leucocite, x 10 ⁹ /l	5,12±2,0	4,8±0,47	0,201	p>0,05
Nesegmentate, %	6,8±2,01	9,9±1,91	1,014	p>0,05
Segmentate, %	51,3±1,33	58,6±1,44	2,396	p>0,05
Trombocite, %	261,4±10,91	286,1±11,86	0,861	p>0,05
Proteina C reactivă, mg/l	31,9±1,27	18,96±5,37	1,433	p>0,05

Parametrii sindromului hepatopriv – proteina totală, albuminele serice, protrombina– nu diferă statistic semnificativ în funcție de lotul studiat (Tabelul 3.34).

Tabelul 3.34. Valorile medii ale parametrilor sindromului hepatopriv în funcție de lotul analizat

Parametri	Lotul cu HVC	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
Proteină totală, g/l	70,0±1,56	69,5±1,62	0,109	p>0,05
Albumine serice, g/l	39,0±1,08	38,9±1,18	0,437	p>0,05
Protrombină, %	92,5±1,48	89,3±1,74	0,567	p>0,05

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

alte. Aceste manifestări nu determină o diferență semnificativă statistic între loturile luate în studiu (Tabelul 3.35).

Tabelul 3.35. Repartizarea pacienților în funcție de simptomele extraintestinale și lotul analizat

Simptome extraintestinale	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Piodermie	0	0,0	1	1,5	$\chi^2=1,29$, gl=3, p>0,05
Oligoartrită periferică	0	0,0	1	1,5	
Poliartrită periferică	2	12,5	4	6,2	
Altele	0	0,0	1	1,5	

Cea mai frecventă complicație în ambele loturi cercetate este anemia, care a fost remarcată la 56,3% în lotul cu HVC și la 27,7% în 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 ($\chi^2=1,54$, gl=2, p>0,05), (Figura 3.15).

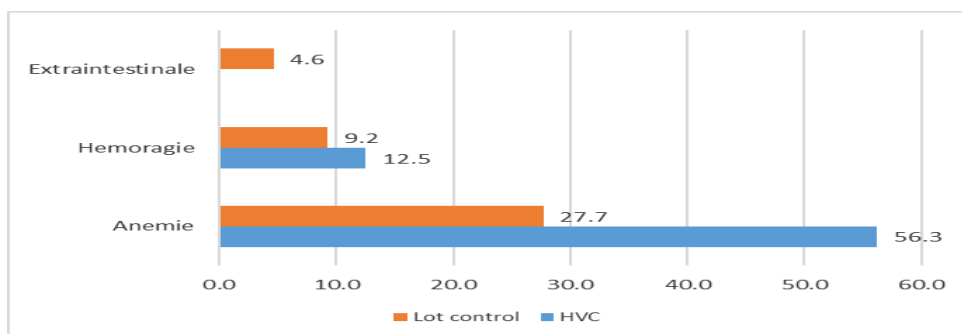


Figura 3.15. Frecvența complicațiilor în funcție de lotul analizat (%)

Medicamentele preponderent utilizate 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 utilizate corticosteroizii orali și azatioprinele. Per total, corticosteroizi au folosit câte o treime din pacienți în fiecare lot. O diferență statistică între loturi nu se observă. (Tabelul 3.36).

Tabelul 3.36. Medicația utilizată la pacienții din loturi studiate

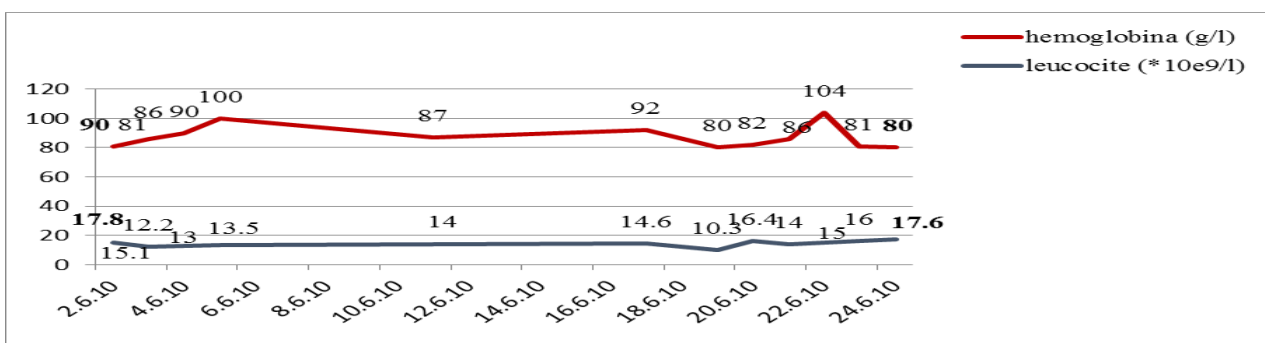
Medicația	HVC, n=16		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
5 ASA oral	11	68,8	58	89,2	(χ ² =4,95, gl=6, p>0,05)
5 ASA rectal	12	75,0	41	63,1	
Corticosteroizi oral	0	0,0	8	12,3	
Corticosteroizi parenteral	5	31,3	13	20,0	
Azatioprine	0	0,0	3	4,6	

Caz clinic 3.3. Bolnavul A., bărbat, 27 de ani, prezintă primele simptome la 17 ani (2005): scaun semiformat, cu sânge, de 2-3 ori/zi, rectoragii ușoare (sângerare fără scaun), meteorism, tenesme, periodic incontinență fecală. Comorbidități: acnee moderată pe piept, apărută în aceeași perioadă. Anamneza patologică – neagravată; anamneza eredocolaterală – mama bolnavă de colită ulcerativă.

Se adresează la spitalul municipal și este internat în secția chirurgicală. La tușeu rectal și rectoromanoscopie se stabilește diagnosticul de fisură anală. Urmează tratament cu hemostatice (etamsilat®) și complex vitaminic (ascorutin®) fără o ameliorare semnificativă. La domiciliu folosește zilnic clister cu ulei de cătină și supozitoare Relief®. Urmează o perioadă de 2 ani lipsită de acuze.

Ulterior, în anii 2008-2010, reapar acutizările cu caracter sezonier, 1 dată/an, primăvara. Ele durează în medie 2-3 luni și se manifestă prin diaree sangvinolentă până la 3 scaune/zi, scaun cu mucus, chemări imperioase, tenesme. Pe durata acutizărilor se administrează tratament cu sup. Relief®. Este de menționat legătura dintre simptomatologia intestinală și cea dermatologică, astfel că acutizările sunt însoțite de pusee tot mai severe de acnee cu extindere pe piept și spate. În primăvara anului 2010, bolnavului i se administrează autovaccin antistafilococic. Starea lui se agravează, sângerările devin mai abundente, apare incontinența fecală. La 1 iunie 2010 este internat de urgență în secția chirurgicală a spitalului municipal. În baza datelor clinice, paraclinice (Hb = 90 g/l, leucocite 17,8 x10⁹ /l) și endoscopice (rectoromanoscopie, colonoscopie) se stabilește diagnosticul de colită ulcerativă, formă recidivantă, activitate severă. Tratamentul debutează cu corticoizi, antibioterapie (cefalosporine, metronidazol), transfuzii de masă eritocitară,

spasmolitice, antihistaminice. La sfârșitul săptămânii a doua de spitalizare se agravează rectoragiile, durerile abdominale pe ambele flancuri, tenesmele și incontinența fecală. Se decide administrarea mesalazinei și reluarea transfuziilor cu masă eritrocitară. În a treia săptămână, pacientul este transferat în secția de terapie intensivă, urmează tratament intensiv 4 zile, cu agravare continuă a stării generale (Figura 3.16).



	1.6.10	2.6.10	3.6.10	4.6.10	5.6.10	11.6.10	17.6.10	19.6.10	20.6.10	21.6.10	22.6.10	23.6.10	24.6.10
Hemoglobină (g/l)	90	81	86	90	100	87	92	80	82	86	104	81	80
Leucocite (*10e9)	17.8	15.1	12.2	13	13.5	14	14.6	10.3	16.4	14	15	16	17.6
Masă eritocitară (ml)	375	200	200							1250	450	1100	1000

Figura 3.16. Evoluția sindroamelor anemic și inflamator, paralel cu administrarea masivă de masă eritocitară

La 24 iunie 2010 pacientul este transferat în Spitalul Clinic Republican în secția Chirurgie Colorectală cu diagnostic: Colită ulceroasă, evoluție cronică continuă, forma gravă, corticoid-refractară, cu afectarea totală a colonului, complicată cu perforație liberă în cavitatea peritoneală, hemoragie digestivă inferioară și pseudopolipoză. Stafilo/strepto-dermie. Artropatie reactivă. Peritonită secundară gravă difuză. Abcese intraabdominale. Sepsis. Șoc toxico-septic. Pneumonie septică bilaterală. Tulburări proteico-energetice, hidro-electrolitice și metabolice gr. II.

Diagnosticul este argumentat prin istoricul bolii, examenul clinic și paraclinic (sdr. anemic – eritrocite $3.0 \cdot 10^{12}/l$, hemoglobină 84 g/l, sdr. inflamator – leucocite $28.2 \cdot 10^9/l$, mielocite 1%, metamielocite 2%, nesegmentate 62%, segmentate 31%, VSH 45 mm/h).

În SCR pacientului suportă colectomie subtotală proximală cu iliostomă terminală și sigmostomă proximală (25.06.2010) cu sanarea și drenarea cavității abdominale. Ulterior sunt efectuate două relaparatomii programate (27.06.2010, 29.06.2010) cu scop de drenare și lavaj al cavității abdominale. La 21 iulie 2010 pacientul se externează.

Urmează o perioadă de rehabilitare cu tratament de susținere cu Salofalc 2g x 2ori/zi și ameliorare progresivă a stării generale. Peste 6 luni reapar dureri trenante la nivelul sigmostomei și în bazinul mic, cu iradiere în spate, rectoragii și eliminări de mucus de 2-8 ori/zi, artralгии periodice. Timp de 2 ani se menține un caracter sezonier al acutizărilor, de 2 ori/an, iarna și vara.

În 2011 în urma unor investigații de rutină, bolnavul este diagnosticat cu hepatită cronică de etiologie virală HCV, activitate moderată.

În octombrie 2012 bolnavul se adresează la gastroenterolog în CH Montargis, Franța. În vederea evaluării afecțiunii hepatice sunt efectuate următoarele investigații: ARN-HCV calitativ – pozitiv, ARN-HCV cantitativ – 129206 UI/ml, genotip HCV – 3a, FibroTest – F0-F1 (scor 0.23). În baza datelor clinice și investigațiilor (sigmoidoscopia) se decide administrarea glucocorticoizilor pe cale orală – prednizolon 5mg, 4 ori/zi. Starea bolnavului pe fon de tratament nu se ameliorează, astfel că este stabilit diagnosticul: colită ulceroasă, forma continuă, activitate moderată, corticorezistentă.

Se creează o dilemă terapeutică. Tratamentul colitei cu derivații salazinei sau cu glucocorticoizi este inefficient, iar terapia biologică cu TNF-alfa inhibitori la bolnavi cu hepatita C creează riscul de insuficiență hepatică potențial letală. În mai 2013 bolnavul face o consultație la gastroenterolog în MH Hannover, Germania. Examenul paraclinic indică sdr. citolitic (ALT 158.1 U/l, AST 87.3 U/l) și sdr. colestatic GGTP (119.6 U/l) și creșterea moderată a proteinei C reactive (16 mg/l). Diagnosticul autoanticorpilor, lipidograma și markerii tumorali sunt în normă. La examenul maselor fecale nu sunt depistate bacterii de semnificație patologică. Endoscopia digestivă inferioară indică inflamație masivă, edem, ulcerații și hemoragii de contact la nivelul rectului și sigmoidului (Mayo III). Este efectuată biopsia din sigmoid, unde se determină inflamație severă cu ulcerații în mucoasă, fără semne de displazie sau malignizare. Prin serologia hepatică se confirmă diagnosticul de hepatită cronică de etiologie virală HCV, genotip 3a, replicare redusă (ARN-HCV cantitativ $4.6 \cdot 10^5$ UI/ml). La FibroScan se determină un grad de fibroză F2-3 după Metavir (9.2 kPa). Este indicat, ca primă etapă, tratamentul chirurgical al colitei ulceroase, iar la etapa următoare - tratamentul antiviral al hepatitei C. În iulie 2013 și ianuarie 2014 se efectuează în 2 etape intervenția chirurgicală de restabilire a continuității tractului gastrointestinal: Rectosigmoidectomie cu anastomoză ilioanală J-pouch. La foarte scurt timp după cea de-a doua intervenție chirurgicală, A. se află într-o stare generală bună, are 2-4 scaune semioformate pe zi,

fără dureri, în lipsa altor simptome intestinale sau extraintestinale. Nu există necesitatea de a urma vreun tratament medicamentos.

În decembrie 2014 A. face un control repetat în secția hepatologie în MH-Hannover. Luând în considerare prezența unei boli autoimune în anamneză – colita ulceroasă, etiologia virală a hepatitei – HCV genotip 3a și determinarea fibrozei hepatice F2-3 (FibroScan, 9.1kPa), pacientul are indicații pentru terapie cu antivirale directe și contraindicații pentru terapiile cu interferon. Însă în anul 2014 tratamentul antiviral nu este accesibil pentru pacient.

În 2018 readresare la gastroenterolog. Starea pacientului satisfăcătoare, nu sunt prezente acuze specifice gastrointestinale, scaunul este semiformat, de 1-3 ori/zi, fără dureri, lipsit de incluziuni patologice. Calitatea vieții s-a ameliorat semnificativ, astfel că a scăzut drastic numărul de zile de concediu de boală, s-a restabilit starea fizică și psihoemoțională, bolnavul s-a căsătorit și a reînceput activitatea profesională. Dintre opțiunile de tratament valabile pentru HCV genotip 3, enumerate în ultimele recomandări EASL 2018, pacientului i se recomandă terapia cu combinația de sofosbuvir (400 mg) și velpatasvir (100 mg) într-o singură tabletă administrată o dată pe zi, cu durată de 12 săptămâni.

Concluzii din cazul clinic:

- Debutul lent cu manifestările intestinale minime, examinarea incompletă a pacientului (nu a fost efectuată colonoscopia) au cauzat o diagnosticare foarte tardivă (peste 5 ani după debutul bolii) și, respectiv, inițierea tardivă a tratamentului specific, ceea ce reprezintă factori de risc pentru evoluția progresivă a CU.*
- Administrarea autovaccinului antistafilococic a provocat agravarea bruscă a CU. În caz de CU – boală cu mecanism patogenetic autoimun – administrarea autovaccinului, precum și a altor imunostimulatori, este contraindicată.*
- Absența remisiei stabile la tratamentul cu mesalazină și dezvoltarea hormonorezistenței la fel constituie factori de risc ai evoluției progresive, cu risc înalt de complicații.*
- Tratamentul îndelungat cu corticosteroizi a provocat progresarea hepatitei virale C într-o perioadă scurtă (FibroTest în 2012 – fibroză F0-F1, FibroScan în 2013 – fibroză F2-3).*
- În caz de asociere a bolii autoimune severe cu HVC, tratamentul antiviral cu interferon este contraindicat și pot fi recomandate scheme moderne de tratament combinat cu antivirale directe.*

3.5. Influența steatozei hepatice asupra colitei ulcerative

Analiza comparativă a datelor demografice în lotul de pacienți cu colită ulcerativă asociată cu steatoza hepatică și în lotul de control a demonstrat că în ambele loturi prevalează persoanele din zona rurală – 66,7% și 63,1%, respectiv ($\chi^2=0,079$, $gl=1$, $p>0,05$). [3]

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 ($\chi^2=1,536$, $gl=1$, $p>0,05$). Activitatea profesională a persoanelor de asemenea nu diferă în funcție de lotul studiat ($\chi^2=2,685$, $gl=2$, $p>0,05$). 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 ($p<0,01$)

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 pacienți (32,3%, ÎI 95% [20,9-43,7]), cu valoarea medie a indicelui masei corporale de $23,5\pm 0,44$. Diferența statistic semnificativă între loturi este reprezentată în (Figura 3.17.)

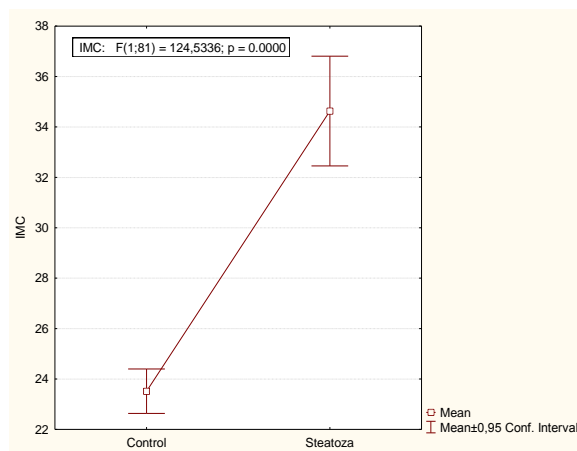


Figura 3.17. Valorile medii ale IMC în funcție de lot

Analiza datelor clinice a permis evaluarea simptomelor și sindroamelor întâlnite mai frecvent. Toți pacienții cu steatoză hepatică au prezent *sindromul astenic*, pe când în lotul de control numai jumătate dintre pacienți (56,9%), aceste date generând o diferență statistic semnificativă ($\chi^2=11,7$, $gl=1$, $p<0,001$) (Figura 3.18).

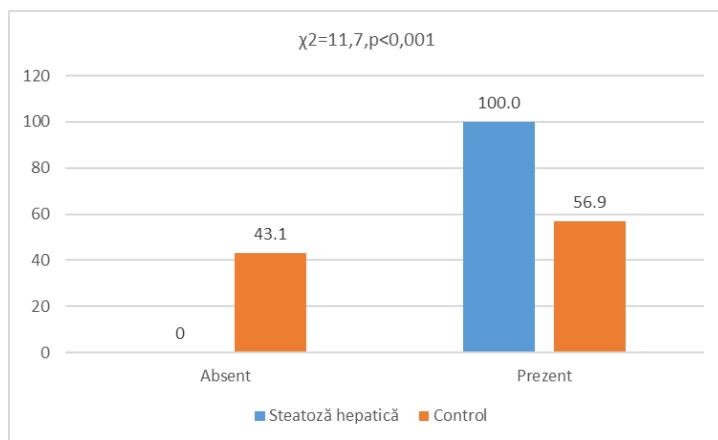


Figura 3.18. Repartizarea pacienților în funcție de prezența sindromului astenic și lotul analizat (%).

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 3.19) .

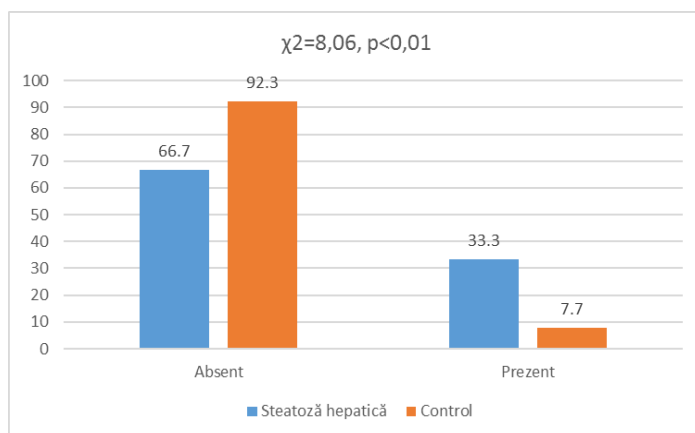


Figura 3.19. Repartizarea pacienților după prezența sindromului dispeptic și lotul analizat (%)

Alte simptome se întâlnesc la acești bolnavi rar și nu creează o diferență statistic semnificativă (Figura 3.20).

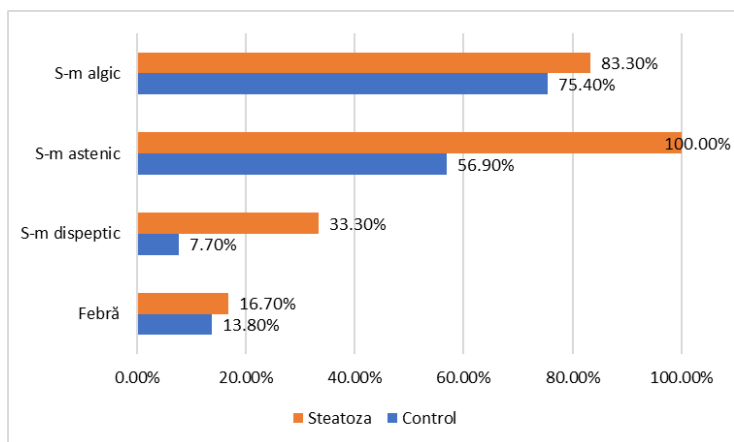


Figura 3.20. Prezența simptomelor și sindroamelor clinice la pacienții din loturile analizate (%)

Pentru aprecierea indicelui modificat de severitate după Truelove & Witts, primul criteriu analizat a fost numărul de defecații pe zi, care nu diferă semnificativ din punct de vedere statistic (Tabelul 3.45). Până la 4 defecații pe zi au 77,8% persoane din lotul cu steatoză și 63,1% din persoane din lotul de control.

Diaree nocturnă au 44,4% pacienți cu steatoză și 38,5% bolnavi din lotul de control, fără diferență statistic semnificativă ($\chi^2=0,211$, $gl=1$, $p>0,05$).

Tabelul 3.37. Numărul de defecații pe zi pentru aprecierea indicelui modificat Truelove&Witts în funcție de lot

Număr defecații / zi	Lotul cu steatoză, n=18		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
1-2	6	33,3	18	27,7	$\chi^2=2,616$, $gl=4$, $p>0,05$
3-4	8	44,4	23	35,4	
5-6	3	16,7	17	26,2	
7-9	1	5,6	2	3,1	
≥ 10	0	0,0	5	7,6	

Jumătate din pacienții din lotul cu steatoză neagă prezența sângelui în scaun, pe când în lotul de control, acest simptom lipsește doar la 1/3 din bolnavi, dar aceasta nu induce o diferență statistic semnificativă între loturi (Tabelul 3.38).

Tabelul 3.38. Prezența sângelui vizibil în scaun în funcție de lotul analizat

Sânge vizibil	Lotul cu steatoză, n=18		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Nu este	9	50,0	22	33,8	$\chi^2=1,832,$ gl=2, p>0,05
Ocazional	8	44,4	37	56,9	
≥50% defecații	1	5,6	6	9,3	

Incontinență fecală au 22,2% pacienți din lotul cu steatoză și 33,8% din cel de control, fără o diferență statistic semnificativă între loturi ($\chi^2=0,292$, gl=1, p>0,05). Intensitatea generală a durerii pare a fi mai mare în lotul cu steatoză, unde jumătate dintre pacienți 50,0% suferă de durere moderată, pe când în lotul de control, numai o treime de bolnavi au durere abdominală moderată sau severă 35,4%, însă această diferență nu este confirmată statistic (Tabelul 3.39).

Tabelul 3.39. Prezența durerii abdominale în funcție de lotul analizat

Durere abdominală	Lotul cu steatoză, n=18		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Nu este	1	5,6	4	6,2	$\chi^2=2,831,$ gl=3, p>0,05
Ușoară	8	44,4	38	58,5	
Moderată	9	50,0	20	30,8	
Severă	0	0,0	3	4,5	

Cei mai mulți pacienți în ambele loturi apreciază starea sănătății ca satisfăcătoare: 61,1% – în lotul cu steatoză și 69,2% în lotul de control, ce determină lipsa diferenței statistic semnificative (Tabelul 3.40).

Tabelul 3.40. Starea generală a pacienților pentru aprecierea indicelui modificat Truelove&Witts în funcție de lot

Starea generală a pacienților	Lotul cu steatoză, n=18		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Bună	6	33,3	13	20,1	$\chi^2=2,355,$ gl=4, p>0,05
Satisfăcătoare	11	61,1	45	69,2	
De gravitate medie	1	5,6	6	9,2	
Gravă	0	0,0	1	1,5	

În ambele loturi niciun pacient nu a necesitat preparate antidiareice sau analgezice opioide. Defansul muscular ușor-moderat localizat sau difuz a fost prezent la toți bolnavii din ambele loturi.

Evaluând parametrii pentru aprecierea indexului modificat de severitate Truelove & Witts, s-a constatat că activitate ușoară a CU au 38,9% persoane din lotul cu steatoză și 26,2% persoane din lotul de control, forma severă – 5,6% pacient cu steatoză și 15,4% bolnavi din lotul de control. Ceilalți pacienți au grad de severitate moderat al CU în proporții egale pentru ambele loturi (Figura 3.21.). **Este important de menționat că pacienții fără steatoză hepatică au forma severă mult mai frecvent, comparativ cu bolnavii cu steatoză hepatică (15,4% și 5,6% respectiv, însă numărul limitat de pacienți în lotul de studiu nu a permis de a primi o diferență statistic veridică).**

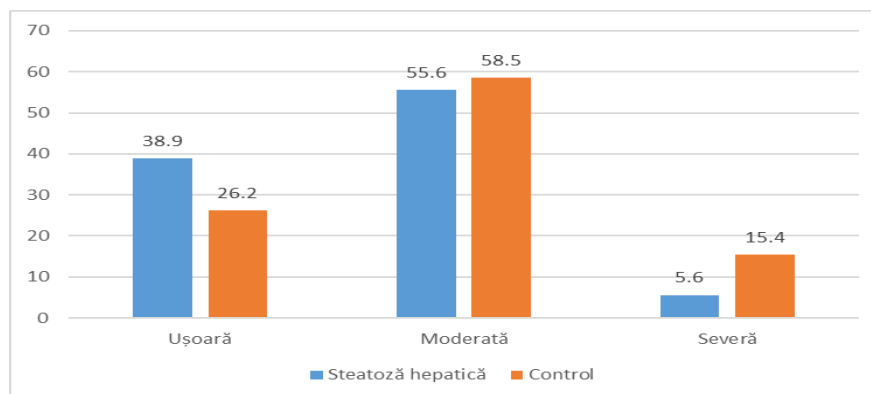


Figura 3.21. Repartizarea pacienților în funcție de lot și de gradul de severitate a maladiei conform indicelui modificat Truelove&Witts (%)

La compararea loturilor de studiu, localizarea porțiunii intestinale afectate de maladie este relativ uniformă. Cea mai afectată extindere este hemicolonul stâng: 66,7 % (ÎI 95% [44,9-88,4]) în lotul de cercetare și (72,3%; ÎI 95% [61,4-83,2]) în lotul de control. Următoarea poziție după frecvența afectării este afectarea totală : 27,8 % (ÎI 95% [7,1-48,5]) în lotul de cercetare și (24,6%; ÎI 95% [14,1-35,1]) în cel de control. O diferență statistic semnificativă între loturi nu este atestată ($\chi^2=0,925$, $gl=2$, $p>0,05$), (Figura 3.22).

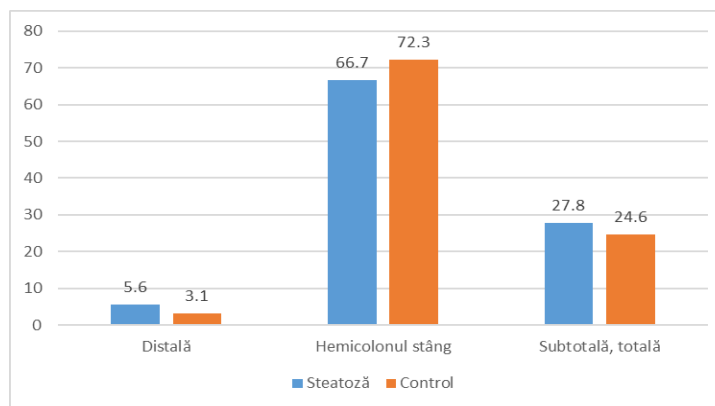


Figura 3.22. Repartizarea pacienților în funcție de localizarea CU și lotul analizat (%)

Scorul Mayo include: numărul de defecații în zi, prezența sângelui în scaun, starea generală a pacientului, care a fost analizată în cadrul indicelui modificat Truelove&Witts, precum și datele endoscopice. Tabloul endoscopic de asemenea este proporțional între loturile analizate, repartizându-se relativ uniform între eritem+edeme și friabilitate+eroziuni (Tabelul 3.49). În lotul de control afectarea severă cu ulcerații și hemoragii se întâlnește mai frecvent de 2 ori, însă diferență statistică nu a fost confirmată din cauza numărului insuficient de pacienți.

Tabelul 3.41. Repartizarea pacienților conform tabloului endoscopic pentru aprecierea indicelui Mayo, în funcție de lotul analizat

Tablou endoscopic	Lotul cu steatoză, n=18		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Eritem, edeme	9	44,0	28	43,0	$\chi^2=0,622$, gl=3, p>0,05
Friabilitate, eroziuni	8	44,4	30	46,2	
Ulcerații, hemoragii	1	5,6	7	10,8	

Evoluție recidivantă a CU a fost remarcată la 88,9% pacienți din 18 în lotul cu steatoză și la 86,2% din lotul de control. Alte forme întâlnite sunt: acută și neîntrerupt-progresivă (Tabelul 3.42).

Tabelul 3.42. Repartizarea pacienților în funcție de evoluția CU și lotul analizat

Evoluția CU	Lotul cu steatoză, n=18		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Acută	1	5,6	3	4,6	$\chi^2=0,264$, gl=2, p>0,05
Recidivantă	16	88,9	56	86,2	
Neîntrerupt-progresivă	1	5,6	6	9,2	

Complicația întâlnită cel mai frecvent la bolnavii de CU este anemia, care a afectat mai ales pacienții din lotul cu steatoză. Alte complicații, cum ar fi hemoragia și complicațiile extraintestinale, se atestă în proporții egale. Diferență statistic semnificativă între loturi nu există ($\chi^2=0,631$, gl=2, p>0,05). Atât la pacienții cu steatoză, cât și la cei din lotul de control nu a fost înregistrat sindromul anemic, iar între valorile medii nu este o diferență statistic semnificativă (Tabelul 3.43).

Tabelul 3.43. Valorile medii ale parametrilor sindromului anemic în funcție de lotul de studiu

Parametri	Lotul cu steatoză	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
Hemoglobină, g/l	120,1±4,49	125,4±2,63	2,238	p>0,05
Eritrocite, x 10 ¹² /l	4,7±0,33	5,0±0,09	2,421	p>0,05
Indice de culoare	35,1±2,23	37,9±1,49	1,529	p>0,05

În cadrul evaluării sindromului imunoinflamator, 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±0,53 x 10³ în lotul cu steatoză și 4,8±0,47 x 10³ în lotul de control. Astfel se atestă diferență statistic semnificativă (p<0,05) (Tabelul 3.44). Nivelurile medii de proteina C-reactivă și VSH nu a demonstrat diferență statistic semnificativă în loturi de comparație.

Tabelul 3.44. Valorile medii ale parametrilor sindromului imunoinflamator în funcție de lotul analizat

Parametri	Lotul cu steatoză	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
VSH, mm/oră	14,9±2,80	11,5±1,26	1,107	p>0,05
Leucocite, x 10 ⁹ /l	8,2±0,53	4,8±0,47	4,800	p<0,05
Nesegmentate, %	10,0±0,98	9,9±1,91	0,053	p>0,05
Segmentate, %	55,7±2,16	58,6±1,44	1,117	p>0,05
Trombocite, %	251,1±15,98	286,1±11,86	0,102	p>0,05
Proteina C reactivă, mg/l	11,3±4,23	18,9±5,37	1,112	p>0,05

Parametrii sindromului metabolic – proteina totală, protrombina și ureea – nu diferă în funcție de lotul de studiu (Tabelul 3.45).

Tabelul 3.45. Valorile medii ale parametrilor sindromului metabolic în funcție de lotul de studiu

Parametri	Lotul cu steatoză	Lotul de control	F	p
	Media±ES	Media±ES		
Proteină totală, g/l	70,0±0,89	69,5±1,62	0,645	p>0,05
Protrombină, %	90,0±1,71	89,3±1,74	0,141	p>0,05
Uree, % mmol/l	4,7±1,03	6,1±1,12	1,714	p>0,05
Albumină serică, g/l	47,8±0,13	38,9±1,18	10,112	p<0,001

Observăm că un parametru al sindromului hepatopriv, și anume albuminele serice, arată o diferență statistic semnificativă între pacienții din lotul cu steatoză și cei din lotul de control (F=10,112; p<0,001), (Figura 3.23).

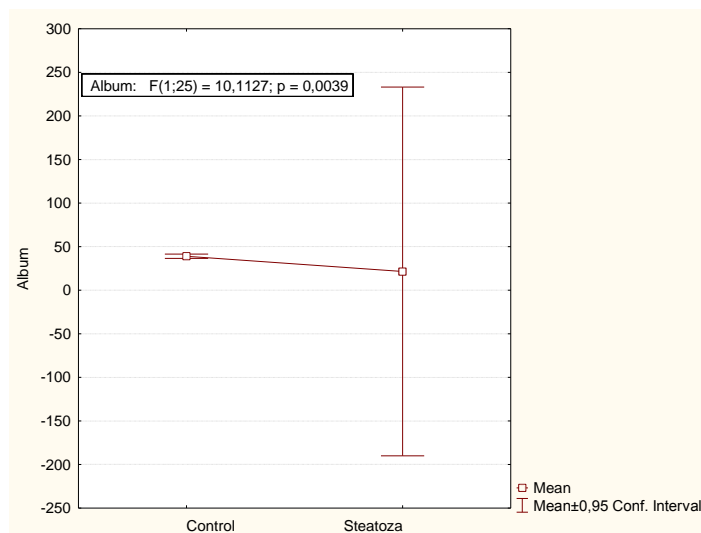


Figura 3.23. Valorile medii ale albuminei serice (g/l) și comparația lor statistică în funcție de lotul cercetat

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 de protrombină cu activitatea CU, exprimată prin indicele de severitate Mayo ($r_{xy} = 0,360$), (Tabelul 3.46).

Tabelul 3.46. Corelația dintre exprimarea sindromului hepatopriv și activitatea CU în funcție de lotul analizat

Parametri	Lotul cu steatoză, r_{xy}	Lotul de control, r_{xy}
Proteină totală, g/l	-0,426	-0,115
Albumine serice, g/l	0,890	-0,042
Protrombină, %	0,031	0,360
Uree, % mmol/l	-0,151	-0,210

Simptomele intestinale au fost întâlnite mai frecvent în lotul de control, unde per total ele constituie 10,7%, pe când pacienții cu steatoză hepatică prezintă simptome extraintestinale în doar 5,6% cazuri, fiind reprezentate printr-un caz de poliartrită periferică. Diferență statistic semnificativă între loturi nu a fost atestată ($\chi^2=0,686$, $gl=3$, $p>0,05$), (Tabelul 3.47).

Tabelul 3.47. Repartizarea pacienților în funcție de simptomele extraintestinale și lotul analizat

Simptome extraintestinale	Lotul cu steatoză, n=18		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
Piodermie	0	0,0	1	1,5	$\chi^2=0,686$, $gl=3$, $p>0,05$
Oligoartrită periferică	0	0,0	1	1,5	
Poliartrită periferică	1	5,6	4	6,2	
Altele	0	0,0	1	1,5	

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 (Figura 3.24). Diferență statistic semnificativă între loturi nu a fost constatată ($\chi^2=0,631$, $gl=2$, $p>0,05$).

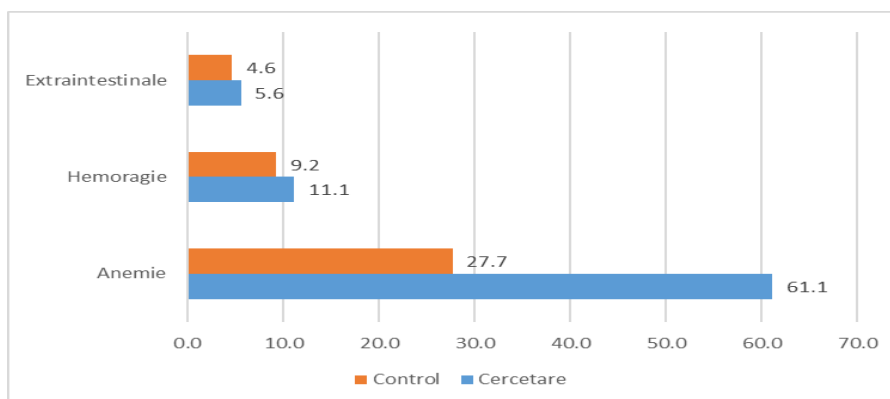


Figura 3.24. Repartizarea pacienților în funcție de frecvența complicațiilor și lotul analizat (%)

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 63,1%, respectiv. 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 (Tabelul 3.48).

Tabelul 3.48. Medicația utilizată la pacienții ce suferă de CU în funcție de lotul de studiu

Medicația	Lotul cu steatoză, n=18		Lotul de control, n=65		p
	abs.	%	abs.	%	
5 ASA oral	15	83,3	58	89,2	$\chi^2=3,02,$ gl=4, p>0,05
5 ASA rectal	13	72,2	41	63,1	
Corticosteroizi oral	3	13,8	8	12,3	
Corticosteroizi parenteral	1	16,7	13	20,0	
Azatioprin	0	0,0	3	4,6	

3.6. Concluzii la capitolul 3:

1. Patologia hepatică se asociază frecvent (34,3%) cu colita ulcerativă și poate fi de diferită etiologie și severitate – de la steatoză hepatică până la colangită sclerozantă primară cu interrelații complexe cu boala intestinală.
2. S-a depistat un nivel înalt de răspândire a hepatitelor virale B (4,8% și 1,3%, respectiv $p<0,001$) și C (3,9% și 0,7%, respectiv $p<0,001$) la bolnavii de CU, nivel ce depășește semnificativ indicele atestat în rândul donatorilor de sânge din Republica Moldova. Această stare de lucruri necesită includerea bolnavilor de colită ulcerativă în grupele de risc al infecției cu VHB și VHC.
3. Vârsta pacienților cu colită ulcerativă asociată cu ICVHB ($p<0,05$) sau IOVHB ($p<0,05$), HCV ($p<0,001$), steatoză hepatică ($p<0,01$) a fost semnificativ mai mare comparativ cu pacienții fără boli asociate.
4. Prezența bolii hepatice virale agravează starea pacientului cu colita ulcerativă, fapt care se manifestă prin:
 - sindrom algic mai frecvent și mai pronunțat (66,2% vs 43,1%, $p<0,05$);

- sindrom dispeptic mai frecvent și mai pronunțat (63,1% vs 7,7%, $p < 0,001$).
5. Prezența bolii hepatice virale agravează evoluția colitei ulcerative, fapt care se manifestă prin:
 - frecvență mai mare a evoluției cu debut sever, acut (15,4% vs 4,6, respectiv $p < 0,01$);
 - frecvență mai mare a evoluției neîntrerupt-progresive (18,5% vs 4,6% respectiv, $p < 0,01$);
 - tendință de extindere mai largă a afectării colonului.
 6. La pacienții cu colită ulcerativă asociată cu boli hepatice virale, sindromul imunoinflamator este mai pronunțat, fapt confirmat prin VSH majorat ($p < 0,01$).
 7. Numărul pacienților subponderali este semnificativ mai mare printre bolnavii de CU asociată cu VHB (18,2% și 9,8% la bolnavi cu ICVHB și IOVHB vs 0, respectiv $p < 0,05$).
 8. Asocierea CU cu ICVHB agravează evoluția colitei, fapt ce se confirmă prin numărul mai mare de pacienți cu:
 - afectare severă a mucoasei caracterizat prin prezența ulcerațiilor și hemoragiei (27,2% și 10,7% , $p < 0,05$);
 - extindere subtotală sau totală a afectării colonice 45,5% vs 24,6%, ($p < 0,05$);
 - evoluție neîntrerupt-progresivă a CU 36,3% vs 9,2%, ($p < 0,05$);
 - activitate mai mare a CU, ceea ce se reflectă în nivelul mai mare de VSH ($20,0 \pm 1,40$ vs $11,5 \pm 1,26$, $p < 0,05$) și de proteină C reactivă ($28,0 \pm 1,40$ vs $18,96 \pm 5,37$, $p < 0,05$).
 9. Analiza complexă efectuată nu a demonstrat influența HVC asupra caracteristicilor și evoluției CU.
 10. Asocierea steatozei hepatice la bolnavii de CU cauzează agravarea simptomelor generale, fapt care se manifestă prin numărul mai mare de pacienți cu astenie fizică și sindrom dispeptic.
 11. Steatoza hepatică are interrelații inverse cu colita ulcerativă, fapt ce se manifestă printr-un număr mai mic de pacienți cu afectare totală și activitate severă a CU la pacienți cu patologia asociată.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Bolile inflamatorii intestinale, din care fac parte colita ulceativă și boala Crohn, reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale gastroenterologiei moderne. În pofida interesului savanților față de studierea acestei patologii, până în prezent etiologia lor rămâne incertă, iar patogenia incomplet elucidată. Din perspectiva cunoștințelor actuale, BII aparțin grupului de afecțiuni cu mecanisme patogenetice preponderent autoimune, determinate genetic.

Colita ulcerativă este inflamația cronică difuză a mucoasei intestinului gros cu evoluție cronică recidivantă sau neîntrerupt-progresivă, cu tendința inflamației de a se răspândi proximal. Evoluția progresivă a bolii este asociată cu afectarea sistemică multiorganică, necesitând tratament de întreținere permanent și având un impact nefavorabil asupra calității vieții pacientului.

În Republica Moldova, în ultimii ani, conform datelor de statistică oficială ale Centrului Național de Management în Sănătate, se observă o tendință de creștere a incidenței BII [14]. Media incidenței BII pe republică, în anii 1998–2008, a constituit 3,7 cazuri la 100000 populație, iar în perioada 2009–2017, această medie s-a majorat până la 4,8 cazuri la 100000 persoane. Tendința de creștere este mai evidentă în cadrul populației urbane. De exemplu, incidența medie a BII în Chișinău, în anii 2007–2011, a constituit 2,9 cazuri/100000 populație, iar în 2012–2017 deja 6,2 cazuri. Astfel, incidența BII s-a majorat de mai mult de două ori.

Actualitatea problemei cercetate este legată de asemenea de faptul că maladia respectivă este frecvent asociată cu manifestări extraintestinale și cu alte patologii asociate. Manifestările extraintestinale și bolile asociate sunt raportate cu o frecvență cuprinsă între 6% și 47% în funcție de durata bolii, ceea ce influențează considerabil calitatea vieții și mortalitatea în rândul pacienților cu BII [115].

La manifestările extraintestinale se refer patologii care au o etiopatogeneză comună cu boala de bază, iar evoluția lor are interrelație cu evoluția bolii de bază. Fiecare al 3-lea pacient cu BII prezintă MEI cu impact negativ major asupra calității vieții.

Asocierea dintre CU și patologia ficatului a fost descrisă pentru prima dată în anul 1800 [40]. Pe parcursul anilor, cunoștințele în acest domeniu au crescut semnificativ. Actualmente se cunosc câteva interrelații patogenetice între CU și patologia ficatului [1]:

- patologia hepatică asociată CU, cu mecanism patogenetic comun (hepatopatiile reactive, colangita primară sclerozantă etc.);

- patologia hepatică de genезă diferită, asociată cu colita ulcerativă (hepatitele virale, alcoolice etc.);
- patologia hepatică cauzată de complicațiile CU (tromboza venei porte și celei splenice);
- patologia hepatică cauzată de efectele secundare ale medicației [89].

După datele literaturii de specialitate, până la 50% de bolnavi de CU suferă de manifestări hepatobiliare pe parcursul evoluției bolii intestinale de bază [82]. Conform studiului nostru, printre 230 de pacienți afectați de CU, patologia hepatică cronică s-a depistat în 79 de cazuri (34,3%; ÎI 95% [27,8-40,0]). Așadar, patologia hepatică cronică poate fi deseori diagnosticată în CU, fiecare al treilea pacient fiind bolnav cu hepatită. Însă, numai la o treime din acești pacienți se evidențiază transaminaze crescute la o testare ocazională. Ca concluzie, pentru a optimiza diagnosticare și tratament la timp a patologiei hepatice concomitente, pacienții care suferă de CU necesită investigație complexă, inclusiv la markerii hepatitelor virale.

Cea mai importantă manifestare extraintestinală hepatobiliară în CU este colangita sclerozantă primitivă – o dereglare colestatică cronică, caracterizată prin inflamație și fibroză a ducturilor biliare intrahepatice și extrahepatice. După majoritatea de studii din Europa de Vest și SUA colangita sclerozantă primară este mai frecvent diagnosticată la pacienții de sex masculin în vârstă de 30-50 ani, predomină mai ales în CU decât în BC. Aproximativ de la 2,4% până la 7,5% din pacienții CU sunt diagnosticați cu CSP [113]. Și invers, 75% din bolnavii care suferă de CSP, în mod tipic sunt diagnosticați cu prezența CU [130]. În studiul actual, din 230 de pacienți cu colita ulcerativă, a fost diagnosticat numai un caz de colangită sclerozantă primară, ceea ce reprezintă numai 0,4% - esențial mai mic comparativ cu datele din Europa de Vest și SUA. 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) [72]. La 852 de pacienți cu BII, CSP 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.

Colangita biliară primară însoțește frecvent diverse boli autoimune, inclusiv sindromul Sjögren, tiroidita cronică și artrita reumatoidă, dar rareori BII și nu sunt descrise interrelații specifice între CBP și CU [4]. În studiul actual, a fost diagnosticat un caz de CBP (0,4%) la o pacientă de vârstă de 52 ani, fiind asociată cu evoluția relativ favorabilă a CU cu acutizări rare de activitate

minimală. În literatură, actualmente sunt raportate cazuri unice de CU asociată CBP [61]. Mai frecvent este întâlnită la bărbații, fiind diagnosticată la vârsta tânără și în stadiile inițiale ale CBP, de obicei fiind asociată cu 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.

Cu regret, asocierea dintre CU și afecțiunile hepatice virale este studiată mai puțin. Prevalența markerilor VHB și VHC la persoanele cu BII variază foarte mult și depinde de regiunea cercetată și de anii de efectuare a studiilor [30].

Cercetările științifice efectuate în Europa, în domeniul respectiv, până în anul 2000 au prezentat date ce demonstrează că răspândirea hepatitei virale la persoanele afectate de CU este mai mare, comparativ cu datele ce se referă la populația generală. De exemplu, L. Biancone și coaut., în publicația lor din 2001, demonstrează că frecvența depistării anti-HBcor la 162 de pacienți cu CU era de 11,5%, adică de 2 ori mai înaltă decât în grupul de control, unde constituia 5,1%. Studii recente, realizate în Europa de Vest, au determinat că frecvența depistării markerilor hepatitei virale B la persoanele diagnosticate cu colită ulcerativă nu diferă de frecvența din populația generală [124]. De exemplu, într-un studiu multicentric cross-sectiional desfășurat în Spania s-a relatat faptul că frecvența de depistare a HBsAg la pacienții suferinzi de CU a fost de 0,8%, care constituie un indicator similar cu cel din populația generală (< 1%). Studiul lui M. Huang și coaut., desfășurat în Shanghai, China [95], cu 317 bolnavi de CU, a demonstrat că frecvență depistării HBsAg la bolnavii de CU (5,7%) nu a fost diferită de frecvența atestată în populația generală (5,5%). Astfel autorii din Europa de Vest și China fac concluzie că în condițiile sanitaro-igienice a regiunilor respective pacienții cu colita ulcerativă nu au un risc crescut de infectare cu VHB.

Moldova face parte din zonele considerate endemice pentru hepatita virală B, de aceea prezintă un interes deosebit studierea interrelațiilor dintre CU și infecția cu VHB. În Moldova nu au fost organizate studii pentru evaluarea prevalenței infectării cu virusul hepatitei B în populație generală. Există datele 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 situație reală. Conform datelor statisticii medicale oficiale incidența cu infecția VHB în Moldova constituie 40% la 100000 populație, însă unele studii au demonstrat că răspândirea reală a infecției este mult mai înaltă [12, 13]. Reeșind din acesta, în studiu dat noi am comparat prevalența hepatitelor virale în CU și la donatori. Donatorii nu reflectă răspândirea în populație generală, dar este mai veridică în comparație cu datele bazate pe autoadresare. În studiul actual, frecvența de

depistare a HBsAg la pacienții ce au CU a constituit 4,8%, fiind un indicator mult mai mare, comparativ cu donatorii de sânge 1,3 % ($p < 0,001$), ce reflectă în anumită măsură situația existentă în populație. Așadar, în cadrul Republicii Moldova, spre diferența de țările din Europa de West, pacienții care suferă de CU trebuie să fie considerați ca grup de risc pentru hepatita virală B. Probabil, este legătura cu zonă endemică, sau cu multiple manupulații medicale invazive, pe care necesită această categorie de pacienți.

În cercetarea noastră am constat că vârsta medie a pacienților cu colită ulcerativă asociată cu VHB a fost semnificativ mai mare decât în lotul de control ($47,2 \pm 1,51$ ani și $39,3 \pm 1,78$ ani respectiv) și această diferență a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$), fapt relatat și în studiul efectuat în China. În studiul retrospectiv chinez au fost incluși 675 de pacienți cu BII – 449 cu boală Chron (BC) și 226 afectați de CU – consecutiv în perioada iulie 2006 – iulie 2012. Pacienții cu BC/CU au fost divizați în două grupuri, în funcție de detectarea markerului serologic HBsAg: grupul HBsAg pozitiv și grupul HBsAg negativ. Bolnavii cu BII la care sa detectat HBsAg pozitiv aveau, de regulă, o vârstă mai înaintată, comparativ cu cei cu HBsAg negativi. Ratele depistării HBsAg pozitiv au fost, respectiv de 13,6% și 16,8% la BC și CU, comparative cu datele din populația generală ($P=0,418$) [136]. Vârsta mai înaintată a pacienților cu infecția HBV asociată se explică prin două fapturi. În primul rând, perioada îndelungată de riscul infectării, în al doilea rând este categoria de vârstă de pacienți care nu intrau în program de vaccinare mandatorie a noul-născuților contra hepatitei B.

Studiul actual a demonstrat că asocierea VHB cu colita ulcerativă agravează evoluția colitei, fapt ce se confirmă prin numărul mai mare de pacienți cu: afectare severă a mucoasei (prezența ulceratiilor 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. Cum se știe, virusul hepatitei B nu provoacă nemijlocit citoliza hepatocitelor – acesta este un proces imunomediatic, provocat de T-limfocite activate specifice. Astfel de activare a sistemului imun, probabil, poate agrava evoluția unei patologii autoimune, cum este CU. Însă mecanismele definitive al acestui proces încă nu sunt studiate. Deși interrelația există și este confirmată în alte studii. De exemplu, studiul multicentric realizat în Spania în anul 2010 [76] a dovedit că disfuncția 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. [96] a determinat că disfuncția hepatică la pacienții cu BII, HBsAg pozitiv, 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 a (anti-TNF).

Alte investigații sporadice nu au evidențiat influența virusului hepatitei B asupra evoluția CU. Probabil, acesta se explică prin faptul că a fost studiată influența HBsAg asupra evoluției CU, 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 care includ examinarea ADN VHB.

Studiile ce vizează prevalența ADN VHB sunt puține, informația la momentul actual fiind insuficientă [83]. Frecvența depistării directe a ADN viral în sânge a 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 constituind 4,8 %, fiind puțin superioară datelor reflectate în literatură, și mult mai mare comparativ cu indicele estimat în populația.

Infecția cu VHC în studiul actual a reflectat că anti-VHC pozitiv a fost prezent 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 pacienții CU se depistează de cinci ori mai frecvent comparativ cu donatorii de sânge ($p < 0,001$). Așadar, pacienții care suferă de CU se atribuie la grup de risc spre hepatită virală C, ceea ce explică prin aceleași factori ca și în cazul hepatitei B. 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 conduse investigații analogice. Trebuie de menționat că investigațiile privind răspândirea virusului hepatitei virale C la persoanele afectate de BII sunt foarte rare și uneori contradictorii. Rezultatele studiilor desfășurate în Italia, în diferite perioade, diferă semnificativ. Un studiu realizat în 2001 de L. Biancone [30] 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 et al. [34], 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% [83], semnificativ mai mare decât în populația generală a Italiei ($\approx 2,5\%$). În același an, în studiul

realizat de A. Papa [95] în Italia s-a dovedit că răspândirea anti-HCV în rândul pacienților cu BII este și 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 pledează pentru faptul că hepatita virală C este o infecție endemică și este răspândită neuniform în diferite regiuni, chiar în cadrul unei țări.

Nu există informații concludente cu privire la interrelația cu VHC în rândul pacienților cu BII, studiile ce vizează influența infecției cu VHC asupra CU sunt insuficiente. 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 autorul C. Loras et al. [76] deasemenea au constatat că infecția VHC nu afectează evoluția clinică la pacienții care au CU. Nu-i exclus, că mecanismele activării sistemului imun în hepatită C diferă de cele în hepatită B, neavând influența asupra evoluției patologiei autoimune precum este CU.

Răspândirea infecțiilor cu VHB și VHC la bolnavii cu BII diferă semnificativ din punct de vedere regional. Frecvența infecțiilor respective la bolnavii de CU în Europa de Vest este similară cu frecvența din populația generală. Astfel, experții în domeniu din Europa de Est [103] nu consideră bolnavii de CU și BC drept factori de risc pentru hepatitele virale. Cu totul altă situație se atestă în regiunile endemice pentru hepatita virală B și C, de care ține și țara noastră. Probabil în aceste regiuni bolnavii au risc crescut de infecții cu VHB și VHC și necesită conduita clinică specială cu depistarea obligatoriu a markerilor virali pentru optimizarea diagnosticului și tratamentul precoce adecvat.

În afară de maladiile hepatice imunologice și virale, la pacienții ce au CU deseori se depistează și patologii metabolice ale ficatului. Boala ficatului gras nonalcoolic include un spectru larg de afecțiuni cu etiologie, evoluție și prognostic diferite, ce au în comun prezența unei steatoze hepatice predominant macroveziculare în absența unui consum de alcool considerat nociv pentru ficat. Reprezintă un sindrom clinico-patologic cu un spectru histologic larg continuu, care se extinde de la steatoza benignă până la steatohepatita nonalcoolică. Pentru diagnosticul steatozei hepatice în studiul actual au fost utilizate datele ultrasonografice în complex cu datele anamnestice și clinico-paraclinice, care au confirmat prezența obezității viscerale, dislipidemiei și/sau insulinoresistenței.

Estimarea steatozei hepatice ultrasonografic are o sensibilitate de 85% (CI 95%: 79,5-88,9%) și o specificitate de 94% (95% CI: 87,2-97%) [60].

Frecvența depistării BFGNA la pacienții cu colita ulcerativă variază de la 8,2% până la 40,8% în diferite studii [51, 112], constituind mai frecvent 8-16% în caz de utilizare examinării ultrasonografice în baza diagnosticului [51, 70, 94, 135]. Studiul actual a demonstrat că asocierea steatozei hepatice la bolnavii de CU constituie 7,8%.

Patogeneza care influențează coexistența BFGNA legată de BII este puțin înțeleasă, dar include factori precum sindromul metabolic, disbioza microbiană, activarea imună, medicamentele, activitatea și durata procesului inflamator, intervenții chirurgicale legate de BII și alimentarea parenterală

Impactul SM la pacienții cu BII este pus în dezbatere, deoarece această populație poate dezvolta BEGNA, chiar și fără factori clasici de risc metabolic. Prevalența SM în BII pare a fi comparabilă cu populația generală [87]. În studiul din SUA prevalența generală a SM a fost chiar mai scăzută la pacienții cu BII, comparativ cu o populație 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 [73]. 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 [61]. În unele studii au fost demonstrată influența negativă a BFGNA la starea generală a pacienților cu colita ulcerativă [112, 135]. Acest fapt a fost depistat și în studiul actual: 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 lot 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 pacienți cu afectare totală și activitate severă a CU la pacienți cu patologia asociată. Acesta poate fi probabil explicat prin faptul că sindromul metabolic în general și steatoza hepatică în particular nu se dezvoltă în colită ulcerativă severă – boală autoimună inflamatorie de sistem, pentru care este caracteristic un nivel înalt de

catabolism și, mai degrabă, insuficiența nutritivă decât supraponderie. Așadar, studiu efectuat a descoperit prevalența înaltă a patologiei hepatice în CU. Prevalența bolilor autoimune ale ficatului la populația studiului a fost mai joasă în comparație cu datele din Europa de Vest și SUA, iar hepatite virale B și C au fost mai răspândite în comparație cu date din literatură, și în comparație cu grup de control. Limitările studiului în acest domeniu constituie în faptul că nu este posibil de făcut comparație cu toată populația a Moldovei, fiindcă aceste date lipsesc. Analiza complexă a caracteristicilor clinice și paraclinice ale CU în grupuri de comparație a permis de a concludere referitor la influența negativă a infecției cu virusul hepatitei B asupra evoluția CU, precum și absența interrelațiilor între hepatită C și CU. În același timp, se observă relație inversă între steatoză hepatică și CU. Necâtând la fapt că aceste date coincid cu rezultatele unor altor studii și pot fi explicate teoretic, trebuie de menționat că este prezent un factor limitant important – numărul mic al pacienților în grupuri 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 severitate – 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 1,3%, respectiv).

4. Asocierea CU 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 mare de VSH și de proteină C reactivă.

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

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 pacienți cu afectare totală și activitate severă a CU la pacienți cu patologia asociată.

7. Problema științifică soluționată în studiul constă în depistarea frecvenței bolilor hepatice virale și nevirale în CU și în elucidarea interrelațiilor complexe între patologia hepatică și CU, ceea ce este important pentru optimizarea conduitei clinice a pacienților.

RECOMANDĂRI PRACTICE

- Pentru diagnosticul bolilor hepatice asociate este necesară examinarea complexă a bolnavilor de CU. Analiza doar biochimică este insuficientă deoarece > 30% pacienți cu afectarea hepatică au valori normale ale testelor biochimice de rutină.
- În vederea optimizării conduitei clinice se recomandă examinarea obligatorie a markerilor virali la toți bolnavii de CU.
- La toți pacienții cu colită ulcerativă și markerii hepatitelor virale detectabili este necesară examinarea nivelului de viremie pentru evaluarea indicațiilor pentru tratamentul antiviral.

BIBLIOGRAFIE

1. Jucov A. Colita ulceroasă și bolile hepatice. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, Chișinău, 2015, nr. 4(61), p. 17-20.
2. Jucov A. Colita ulceroasă și patologia hepatică virală. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, Chișinău, 2017, nr. 4(74), p. 17-20.
3. Jucov A. Interrelația colitei ulcerative cu steatoza hepatică. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2018, nr. 1(75), p. 83-87.
4. Jucov A., Tocan A., Țurcan S. Frequency and spectrum of liver diseases in ulcerative colitis in Republic of Moldova. In: J. of gastrointestinal and liver diseases, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 12.
5. Jucov A., Țurcan S. Ulcerative colitis and CMV infection In: Abstract book. 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chișinău, 2014, p. 27-28.
6. Jucov A., Țurcan S. Cytomegalovirus infection and inflammatory bowel disease. In: Achievements of Clinical and Experimental Medicine, Ternopil, Ukraine, 2014, vol. 1, nr. 20, p. 142-144.
7. Jucov A., Țurcan S. Ulcerative colitis and cytomegalovirus infection. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, Chișinău, 2014, nr. 5, p. 37-39.
8. Jucov A., Țurcan S. et al. Colita ulcerativă severă și hepatita cronică virală C. În: Sănătate publică, economie și management în medicină, Chișinău, 2015, nr. 4(61), p. 20-22.
9. 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.
10. Jucov A., Țurcan S. Prevalence of hepatic viral infection in ulcerative colitis patients in Republic of Moldova. In: Journal of gastrointestinal and liver diseases, 2017, vol. 26, suppl. 3, p. 126-127.
11. Jucov A., Turcan S. Prevalence of hepatitis C and B in ulcerative colitis patients from viral-endemic region. 4th Update on Hepatology course, Bucharest, 6-7 April 2017, p. 16.
12. Jucov A., Țurcan S. Rata markerilor hepatitelor virale B și C la pacienții cu colită ulcerativă: studiu prospectiv, comparativ, descriptiv. In: Moldovan Journal of Health and Science, 2017, vol. 12(2), p. 56-63.

13. Lupașco 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.
14. Taras E., Țurcan V., Țurcan S. Creșterea indicilor epidemiologici ai bolilor inflamatorii intestinale în Republica Moldova. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină*. Chișinău, 2015, vol. 4, nr. 61, p. 22-24.
15. Țurcan S. *Colita ulceroasă*. Centrul Editorial-Poligrafic Medicina, Chișinău, 2012, 192 p.
16. Țurcan S., Jucov A. ș.a. Bolile inflamatorii intestinale în Republica Moldova. În: *Bolile inflamatorii intestinale*. Sub redacția Dumitrașcu D., București, 2018, 122 p.
17. 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.
18. Țurcan S., Jucov A. et al. Afectările asociate cu bolile inflamatorii intestinale. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină*. Chișinău, 2016, nr. 4 (68), p. 32-34.
19. Țurcan S., Jucov A. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. In: *J. of gastrointestinal and liver diseases*, 2016, vol. 25, suppl. 2, p. 12.
20. Wallach J. Hepatita B (AgHBs). In *interpretarea testelor de diagnostic*. România: Editura „Științe Medicale”, 2001, p. 310-312.
21. Vegh Z., 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.
22. Ahmad H., Kumar V.L. Pharmacotherapy of ulcerative colitis - current status and emerging trends. In: *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2018, vol. 29, nr. 6, p. 581-592.
23. Ardizzonea S. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: *Digestive and Liver Disease*, 2008, nr. 40, p. 253–259.
24. Atreya R., Neurath M.F. Novel therapeutic approaches in inflammatory bowel diseases. In: *Dtsch Med Wochenschr*. 2016, vol. 141, nr. 24, p. 1789-1792.
25. Ayre K. et al. The role of CMV in steroid-resistant ulcerative colitis: A systematic review. In: *J. Crohn's Colitis*, 2009, vol. 3, p. 141-148.
26. Bergquist A. et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. In: *J. Hepatol.*, 2002, nr. 36, p. 321-327.

27. Bernstein C.N. et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. In: *Ann. Intern. Med.*, 2000, nr. 133, p. 795-799.
28. Bernstein C.N. et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population based study. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, nr. 96, p. 1116–1122.
29. 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, nr. 8, p. 1937-1944.
30. Biancone L. et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2001, vol. 7, p. 287–294.
31. Björnsson E. et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. In: *Gastroenterology*, 2008, vol. 134, nr. 4, p. 975-980.
32. Baker D.E., Kane S. The short- and long- term safety of 5-aminosalicylate products in the treatment of ulcerative colitis. In: *Rev. Gastroenterol. Disord*, 2004, vol. 4, p. 86-91.
33. 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.
34. 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.
35. Bayraktaroglu S. et al. A rare extraintestinal manifestation of ulcerative colitis: tracheobronchitis associated with ulcerative colitis. In: *Journal of Crohn's and colitis*, 2010, nr. 4, p. 679–682.
36. 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.
37. 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.
38. Chen D. et al. Prevalence of hepatitis B and C and factors for infection and nonimmune in inflammatory bowel disease patients in China. In: *Gastroenterol Hepatol.* 2017, vol. 29, nr. 5, p. 509-515.

39. Chevaux J.B. et al. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010, vol. 16, nr. 6, p. 916-924.
40. Cohen R. et al. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2008, vol. 14, nr. 6, p. 738-743.
41. 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.
42. Dignass A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. In: *J. Crohn's and Colitis*. 2012, vol. 6, nr. 10, p. 965-990.
43. Danese S. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2005, vol. 11, nr. 46, p. 7227-7236.
44. Eaton J.E. et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. In: *Gastroenterology*. 2013, vol. 145, nr. 3, p. 521-536.
45. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. In: *J. Hepatol.*, 2017, nr. 67, p. 370–398.
46. Fagagnini S. et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. In: *PLoS One*. 2017, vol. 12, nr. 10, p. 1654-1659.
47. Fagundes E.D., Ferreira A.R., Hosken C.C. Primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. In: *Arh gastroenterol*. 2017, vol. 54, nr. 4, p. 286-291.
48. Fousekis F.S. et al. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. In: *Gastroenterology Res*. 2018, vol. 11, nr. 2, p. 83-94.
49. Farhi D. et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. In: *Medicine*, 2008, nr. 87, p. 281–293.
50. Gidwaney N.G., Pawa S., Das K.M. Pathogenesis and clinical spectrum of primary sclerosing cholangitis. In: *World J Gastroenterol*. 2017, vol. 23, nr. 14, p. 2459–2469.
51. Gisbert J.P. et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long- term follow- up study of 786 patients. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2007, vol. 13, p. 1106–1114.

52. Gisbert J.P., Gonzalez-Lama Y., Mate J. Thiopurine- induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 102, p. 1518–1527.
53. 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.
54. Gregorio G.V. et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. In: *Hepatology*, vol. 33, nr. 3, p. 544-553.
55. Greuter T., Navarini A., Vavricka S.R. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. In: *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017, vol. 53, nr. 3, p. 413-427.
56. Garg V. et al. Effect of teleprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. In: *Hepatology*, 2011, vol. 54, p. 20-27.
57. Gasche C. Complications of inflammatory bowel disease. In: *Hepatogastroenterology*, 2000, nr. 47, p. 49-56.
58. Hammoudeh M. et al. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel diseases: A study from the Middle East. In: *J Int Med Res.* 2018, vol. 46, nr. 9, p. 3837-3847.
59. He Y. et al. Prevalence and influences of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China. In: *International journal of clinical and experimental medicine.* 2015, vol. 8, nr. 5, p. 8078–8085.
60. 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.
61. Huang B., Kwan L.Y., Shih D.Q. Extraintestinal Manifestations of Ulcerative Colitis, *Ulcerative Colitis – Epidemiology, Pathogenesis and Complications.* 2011.
62. Huang M. et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C infection in inflammatory bowel disease patients in China: a retrospective study. In: *J. Crohns Colitis*, 2014, vol. 8, p. 282–287.
63. 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.
64. Hommes D. et al. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2004, vol. 10, p. 245-250.

65. Jamali R. et al. The Correlation Between Liver Fat Content and Ulcerative Colitis Disease Severity. In: *Acta Med Iran.* 2017, vol. 55, nr. 5, p. 333-339.
66. Kaffenberger B.H., Hinton A., Krishna S.G. The impact of underlying disease state on outcomes in patients with pyoderma gangrenosum: A national survey. In: *J Am Acad Dermatol.* 2018, vol. 79, nr. 4, p. 659-663.
67. Kim E.S. et al. Predictive factors of impaired quality of life in Korean patients with inactive inflammatory bowel disease: association with functional gastrointestinal disorders and mood disorders. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2013, vol. 47, nr. 4, p. 38-44.
68. Kishore J. et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: Prevalence, clinical significance and outcome. In: *J. Med. Microbiol.*, 2004, vol. 53, p. 1155-1160.
69. Knyazev O.V. et al. Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Ter Arkh.* 2018, vol. 90, nr. 11, p. 32-36.
70. Langner C. et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. In: *Virchows Arch.* 2014, vol. 464, nr. 5, p. 511–527.
71. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*, 2011, vol. 7, nr. 4, p. 235-241.
72. 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. 2p, p. 44.
73. Liu T.C., Stappenbeck T.S. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. In: *Ann. Rev. Pathol.*, 2016, vol. 11, p. 127–148.
74. Llorente Barrio M. et al. Bilateral pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis and restorative proctocolectomy. In: *Gastroenterol Hepatol.* 2018, vol. 18, p. 302-305.
75. Lwawlor G., Moss A.C. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander? In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010, vol. 16, p. 1620-1627.
76. 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.
77. 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.

78. Magro F. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. In: *J Crohns Colitis*. 2017, vol. 11, nr. 6, p. 649–670.
79. Murthy S.K. et al. Predictive models of disease burden at diagnosis in persons with adult-onset ulcerative colitis using health administrative data. In: *BMC Gastroenterol*. 2018, vol. 19, nr. 1, p. 1425-1429.
80. Martin S.I., Sepehr A., Fishman A.J. Primary infection with cytomegalovirus in ulcerative colitis. In: *Dig. Dis. Sci.*, 2006, vol. 51, p. 2184-2187.
81. Maconi G. et al. Prevalence, detection rate and outcome of cytomegalovirus infection in ulcerative colitis patients requiring colonic resection. In: *Dig. Liver Dis.*, 2005, vol. 37, p. 418-423.
82. 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.
83. 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.
84. Navaneethan U. et al. Colorectal cancer resection rates in patients with inflammatory bowel disease: population-based study. In: *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018, vol. 6, nr. 4, p. 263-269.
85. Ng S.C. 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.
86. Nóbrega V.G. et al. The onset of clinical manifestations in inflammatory bowel disease patients. In: *Arq Gastroenterol*. 2018, vol. 55, nr. 3, p. 290-295.
87. 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.
88. Nahon S. et al. Liver and inflammatory bowel disease. In: *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2009, vol. 33, p. 370–381.
89. Navaneethan U., Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. In: *Inflamm. Bowel Dis.*, 2010, nr. 16, p. 1598–1619.

90. Okazaki K. et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: *Gastroenterol.*, 2011, vol. 46, nr. 3, p. 277-288.
91. Oldenburg B. et al. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, vol. 95, p. 2825-2830.
92. Orii S. et al. Pleuropericarditis and disseminated intravascular coagulation in ulcerative colitis. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 2001, nr. 32, p. 251-254.
93. Pai R.K. et al. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2018, vol. 88, nr. 6, p. 1249-1253.
94. 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 Crohn's Colitis.* 2013, nr. 7, p. 113-119.
95. Papa A. et al. Thrombotic complications in inflammatory bowel disease: a multifactorial etiology. In: *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, vol. 96, p. 1301-1302.
96. 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.
97. Park S.C., Jeon Y.M., Jeon Y.T. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. In: *Korean J Intern Med.* 2017, vol. 32, nr. 3, p. 383-392.
98. Pawlotsky J.M. et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. 2016. <http://files.easl.eu/easlrecommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>.
99. Phadke V.K. et al. Concomitant herpes simplex virus colitis and hepatitis in a man with ulcerative colitis: Case report and review of the literature. In: *Medicine (Baltimore).* 2016, vol. 95, nr. 42, p. 135-140.
100. Reddy K.R. et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. In: *Gastroenterology.* 2015, vol. 148, nr. 1, p. 215-219.
101. Restellini S., Chazouilleres O., Frossard J.L. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. In: *Liver Int.* 2017, vol. 37, nr. 4, p. 475-489.
102. Rocci E. et al. First report of mesalamine (5-aminosalicylic acid) as the causative agent in a case of acute generalized exanthematous pustulosis. In: *Dermatol Online J.* 2017, vol. 23, nr. 1, p. 130-135.

103. Rahier J. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. In: *J. Crohns Colitis*, 2009, vol. 3, p. 47-91.
104. Rahier J.F et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. In: *Journal of Crohn's and colitis*, 2014, nr. 8, p. 443-468.
105. Rahier J.F. Management of IBD Patients with Current Immunosuppressive Therapy and Concurrent Infections. In: *Dig. Dis.*, 2015, nr. 33, suppl. 1. p. 50-56.
106. 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.
107. Rothfuss K.S., Stange E.F., Herrlinger K.R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. In: *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, nr. 30, p. 4819-4831.
108. Silveira M.G. IgG4-associated cholangitis. In: *Clin. Liver Dis.*, 2013, vol. 17, nr. 2, p. 255-268.
109. Silverberg M. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. In: *Can. J. Gastroenterol.* 2005, vol. 19 (Suppl A), p. 5–36.
110. Stein R.B., Hanauer S.B. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. In: *Drug Saf.*, 2000, vol. 23, p. 429-448.
111. Salvarani C. et al. Manifestations in inflammatory bowel disease. In: *Eur. J. Intern. Med.*, 2000, nr. 11, p. 210-214.
112. 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.
113. Tanaka A., Mertens J.C. Ulcerative Colitis with and without Primary Sclerosing Cholangitis: Two Different Diseases? In: *Inflamm Intest Dis.* 2016, vol. 1, nr. 1, p. 9-14.
114. Teml A. et al. A systematic survey evaluating 6-thioguanine-related hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease. In: *Wien Klin. Wochenschr.*, 2007, vol. 119, p. 519–526.
115. Testa A. et al. The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. In: *Dig. Liver Dis.*, 2016, vol. 48, nr. 3, p. 267-270.

- 116.Thin L.W. et al. Detection of liver injury in IBD using transient elastography. In: J. Crohns Colitis, 2014, vol. 8, p. 671–677.
- 117.Tig H. et al. A randomized placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. In: Gut, 2003, nr. 52, p. 1728-1733.
- 118.Timani S., Mutasim D.F. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. In: Clin. Dermatol., 2008, nr. 26, p. 265–273.
- 119.Tontini G.E. et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. In: World J Gastroenterol. 2015, vol. 21, nr. 1, p. 21–46.
- 120.Torabi S.B., Edwards K., Shen B. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Gallbladder Polyps in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: A Case-Control Study. In: Hepatol Commun. 2018, nr. 4, p. 256-262.
- 121.Troncoso L.L. et al. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease. In: World J Gastroenterol. 2017, vol. 23, nr. 32, p. 5836-5848.
- 122.Truelove S., Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. In: Br. Med. J., 1955, vol. 2, nr. 4947, p. 1041-1048.
- 123.Tada F. et al. Ulcerative colitis complicated with primary biliary cirrhosis. In: Intern Med., 2011, vol. 50, nr. 20, p. 2323-2327.
- 124.Tolentino Y., Fogaca H., Zaltman C. Hepatitis B virus prevalence and transmission risk factors in inflammatory bowel disease patients at Clementino Fraga Filho university hospital. In: World J. Gastroenterol., 2008, vol. 14, nr. 20, p. 3201-3206.
- 125.Ungaro R. et al. Ulcerative colitis. In: Lancet. 2017, nr. 389, p. 1756–1770.
- 126.Uyanikoğlu A. et al. Akademik gastroenteroloji dergisi. Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. In: Am. J. Gastroenterol., 2014, vol. 13, nr. 1, p. 18-21.
- 127.Vavricka S.R. et al. Biologics for extraintestinal manifestations of IBD. In: Curr Drug Targets. 2014, vol. 15, nr. 11, p. 1064–1073.
- 128.Vavricka S.R. et al. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. In: Inflamm Bowel Dis. 2015, vol. 21, nr. 8, p. 1794–1800.
- 129.Vavricka S.R. et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. In: Inflamm Bowel Dis. 2015, vol. 21, nr. 8, p. 1982–1992.

130. Veloso F.T., Carvalho J., Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. In: *J. Clin. Gastroenterol.*, 1996, nr. 23, p. 29–34.
131. Voegtlin M. et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. In: *J. Crohns Colitis*, 2010, vol. 4, nr. 6, p. 642-648.
132. Weismuller T.J. et al. Patient age, sex, and inflammatory bowel disease phenotype associate with course of primary sclerosing cholangitis. In: *Gastroenterology*. 2017, vol. 152, nr. 8, p. 1975–1984.
133. Xiao W.B., Liu Y.L. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. In: *World J. Gastroenterol.*, 2003, vol. 9, nr. 4, p. 878-880.
134. Yadegarynia D. et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis: a prospective cross-sectional study in Tehran, Iran. In: *Iran J Microbiol.* 2018, vol. 10, nr. 5, p. 342-347.
135. Yamamoto-Furusho J.K., Sánchez-Osorio M., Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. In: *Ann. Hepatol.*, 2010, vol. 9, nr. 4, p. 397-401.
136. Yao He et al. Prevalence and influences of hepatitis B virus infection on inflammatory bowel disease: a retrospective study in southern China. In: *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8, nr. 5, p. 8078-8085.
137. Zois C.D., Katsanos K.H., Tsianos E.V. Ear-nose-throat manifestations in inflammatory bowel diseases. In: *Annals of gastroenterology*, 2007, vol. 20, nr. 4, p. 265-274.

ANEXE

Anexa 1. Protocol Clinic

PROTOCOL CLINIC Nr. _____ Nr. fișei _____ 07. Data _____

00.

01 Nume		04 Sex: F	M	05 Vârsta:
02 Domiciliu		Naționalitate		
03 Zona	1. Rurală	2. Urbană		06 Profesie

A0. FACTORI DE RISC

A1.Alcool:	1.Nu	2. <14/21 U/week	3. >14/21 U/week	A1a. ml/zi	A1b. Durata /ani
Slabalcoolice					
Băuturi tari					
A2. Tutun:	1. Nu	A2a. Nr. țigări/zi		A2b. Durata /ani	
A3. Droguri:	1. Nu	2. Da. De concretizat:			
A4. Medicamente:	1. Nu	2. Da. De concretizat:			

B0. DATE CLINICE

B1. Statut ponderal	1.Normal	2.Subponderal	3.Supraponderal	B1a.Masa kg	B1b.Talia m	B1c.IMC=
B2. T/A	B3. Puls		B4. Temper.	1. N	2. subfebrilă	3. hiperterm
						4. ?

B5. Index de severitate după Truelove&Witts (modificat) (Modified Truelove and Witts Severity Index (MTWSI) =

B51. Nr. defec./zi	1-2 = 0	3-4 = 1	5-6 = 2	7-9 = 3	≥10 = 4	
B52. Diaree nocturnă sau deșteptare de vreme	Nu = 0		Da = 1			
B53. Sânge în scaun	Nu = 0	Ocazional = 1	≥ 50% = 2		Permanent = 3	
B54. Incontință fecală/Soiling	Nu = 0		Da = 1			
B55. Durere abdominal/Crampe	Nu = 0		Ușoară = 1	Moderată = 2	Severă = 3	
B56. Stare generală	Excelentă = 0	Bună = 1	Satisfăc. = 2	Gr.medie = 3	Gravă = 4	Extr.gravă=5
B57.Antidiareice/ Narcotice	Nu = 0		Da = 1			
B58. Defans muscular	Nu = 0	Ușor-moderat localizat = 1		Ușor-moderat difuz = 2		Sever = 3
B5. Index de severitate după Truelove&Witts (MTWSI) = Suma totală =						

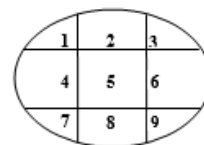
B6. MAYO Severity Index =

B61. Frecvența scaunului/zi	Obisnuită = 0	+1-2 = 1	+3-4 = 2	+5-10 = 3		
B62. Sânge în scaun	Nu = 0	Cant.minim.≤50% = 1	Cant.moder.≥ 50% = 2	Sânge fără scaun = 3		
B63. Stare generală	Normală = 0	Boala ușoară = 1	Boala moderată = 2	Boala gravă = 3		
B64. Tablou endoscopic	Normal = 0	Eritema.edem = 1	Friabilitate.erozii = 2	Ulceratii.hemorag. = 3		
B6. Total MAYO Severity Index =						
B7. Simptome extraintestinale:	0. nu	1.cav.buc.	2. oculare	3.erit.nodos	4.piodermie	5.artr.centr.
6.artr.perif. oligo	7. artr.perif. poli	8.hepatopatii	9.alte:	10. inf. lipsește		

B8. Inf. sec.: 0 – nu, 1 – moder., 2 – severă, 3 – inf. lipsete

B9. DATE CLINICE FICAT

Simptome, sindrome	1. Nu	2. Min	3. Moder.	4. Max
B91. S-m astenic				
B92. S-m algic				
B93. S-m dispeptic				
B94. Febră				
B95. S-m icteric				
B96. S-m de colestază				
B97. S-m Hemoragic				
B98. Hepatomegalie				
B99. Splenomegalie				

B92a. Localizarea durerilor

C0. DATE PARACLINICE

C1. Hemo- grama I <i>Internare</i>	Hb		Leu		Ret.		Eoz		Lf	
	Er.		Tr. %		N/seg		Baz		VSH	
	I/c		Tr. ab		Seg		Mon			
C1a. Hemo- grama II <i>Externare</i>	Hb		Leu		Ret.		Eoz		Lf	
	Er.		Tr. %		N/seg		Baz		VSH	
	I/c		Tr. ab		Seg		Mon			

C2. Bio- chimia	ALT		Protr		Urea		Colesterol	
	AST		INR		Creatin		LDLP	
	ALT/AST		Glucoza		Fe		HDLP	
	Bil. tot		Ptotein tot.		Na		Triglic/ B-lipoprot/	
	Bil. dir		Album		K			
	FA		Amilaz		Cl			
	GGTP		Lipaz		Ca			
	Fibrinogen		C-reac. prot.					

C4. Markerii virali	HBsAg	antiHBs	HBeAg	antiHBe	antiHBc tot	
	antiHCV	antiHCV IgM	antiHDV	antiHDV IgM	antiHBc IgM	
	ADN HBV		ARN HCV		ARN HDV	

C5. Markerii autoimuni	ANA		AMA			
	ASMA		pANCA			
	ALKM		ASCA			

C6. Coprograma: forma _____ mucus _____ sânge _____ fibre muscul. _____
 grăsimea _____ celuloza _____ amidon _____ leuc _____
 eritr _____

C7. Datele endoscopice:

C71. RRS: Data _____ 1.Norma 2.Acute ușoară (eritem, des. vascular sters, friabilitate ușoară) 3.Acute moderată (+ eroziuni) 4.Acute severă (+ sângerarea spontană, ulcere) 5.Hemoroizi

C72. Colonoscopia: Data _____ 1.Norma 2.Acute ușoară (eritem, des. vascular sters, friabilitate ușoară) 3.Acute moderată (+ eroziuni) 4.Acute severă (+ sângerarea spontană, ulcere) 5. Tub inert

C73. Localizarea: 1.rectum 2.rectosigma 3.hemicolon stâng 4.subtotală 5.totală

C8. Biopsia: 1.Infiltrat nespecific 2.eroziuni 3.ulcerații 4.microabcese

C9. Datele radiologice: 1. Norma 2.Acute ușoară 3.Acute moderată (eroziuni) 4.Acute severă (ulcere) 5. Tub inert

C91.Localizarea: 1.rectum 2.rectosigma 3.hemicolon stâng 4.subtotală 5.totală

C10. R-scopia cu pasaj: _____

C11. FGDS: _____

C12. USG:

Ficatul:	LD:	LS:	LC:	V.porta	V.lien.	
	Ecogenitate: dif. maj.		atenuare subscap.		neunif.	
Splina:	Vezica biliară:				Coledoh	
Pancreas:						
Concluzii:						

C13. USG-Doppler: _____

C14. Fibroscan: _____

D1. DIAGNOSTIC: CUN cu afectare (1.rectum, 2.rectosigmei, 3.hemicol.stâng, 4.subtotală, 5.totală), evoluție (6.acută, 7.recidivantă, 8.neîntrerupt-progresivă), acutizare de gravitate (9.ușoară, 10.medie, 11.severă) 12. în remisie

D11. Complicații: 1.anemie gr. _____ 2.hemoragie _____ 3.infecție intestinală secundară 4.afectări anale _____
 5. extraintestinale și alte _____

D12. B. hepatică:

Diagnostic:	1. Steatoză			2. Hepatită		3. Ciroza	
Etiologie	1. B	2. C	3. D	4. Alte:			
Activitate	1. Minimală			2. Moderată		3. Maximală	
Durata bolii	1. <1 an	2. 1-3 ani	3. 3-5 ani	4. 5-10 ani	5. >10 ani	6. >20 ani	

D13. Boli concomitente:	1.BRGE 1.a.BRGE, esofagit.		2.Gastr,duod.B 2.a.Gastr,duod.C		3.Dispeps.funct.		
TGI:	4.Pancr. 4.a.Pancr.cu insuf.exocr. 4.b.Pancr.cu ins.endocr.						
Endocr. metab:	9.Diab.zah,I 10.Diab.zah.,II		11.Tireoid.autoim.,hipo.		12.Tireoid.autoim.,hiper		
Renale:	13. Obezitate gr. 14.Alte:						
CV:	15.Piel.cr. 16.Glomer. 17.SHR 18.IRC gr.						
Respiratorii:	19.BI 19.2Infarct 19.3Ictus 20.Hipercolester. 21.HA gr. 22.Alte:						
Tegum. și alt.:	23.Pneum. 24.Pleurez. 25.Bron.cr. 26.Astm.bron. 27.Alte:						
	28.Derm.alergice 29.Livido ret. 30. Alte:						

EO. TRATAMENT IN STATIONAR

Medicament	Doza medicamentului			Medicament	Doza medicamentului		
	<i>0-7 zi</i>	<i>7-10 zi</i>	<i>1 lună</i>		<i>0-7 zi</i>	<i>7-10 zi</i>	<i>1 lună</i>
1. Sulfasal past.				3. Azatioprina			
1a. Mesal past.				4. Antibiot			
1b. Mesal sup.							
1c. Mesal clizme				5. Probiotic			
2a. Prednizolon past.							
2b. Prednizolon i/m, i/v							
2c. Hidrocortizon clizme							

Tratamentul hepatitei _____


REPUBLICA MOLDOVA
Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA OȘ Nr. 6175
DIN 03.10.2018

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe


Director General
L. Blaz

CHIȘINĂU

Seria: OȘ (operă științifică)

Numărul de înregistrare: 6175

Data înregistrării: 18.09.2018

Numărul cererii: 930

Denumirea obiectului: „COLITA ULCEROASĂ ȘI PATOLOGIA
HEPATICĂ: INTERRELAȚII CLINICE
ȘI PARACLINICE”

Autori:

Jucov Alina **IDNP:** 2003027018656

Țurcan Svetlana **IDNP:** 0981802883690

Tcaciuc Eugen **IDNP:** 2002042085065

Titularul drepturilor patrimoniale:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

L.S.



Sef Direcție Drept de Autor







Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5621

Pentru inovația cu titlul

**METODĂ DE OPTIMIZARE A TRATAMENTULUI A
PACIENȚILOR CU COLITĂ UL CERATIVĂ ÎN BAZĂ EXAMINĂRII
MARCHERILOR HEPATITELOR CRONICE VIRALE**

Inovația a fost înregistrată pe data de 28 noiembrie 2017
la Universitatea de Slat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

JUCOV Alina, TURCAN Svetlana, TANASE Raisa



28 noiembrie 2017

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5622

Pentru inovația cu titlul

**METODĂ DE OPTIMIZARE A DIAGNOSTICULUI HEPATITEI
CRONICE VIRALE B LA PACIENȚII CU COLITĂ UL CERATIVĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de 30 noiembrie 2017
la Universitatea de Slat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

JUCOV Alina, TURCAN Svetlana, TANASE Raisa



30 noiembrie 2017

(Semnătura autorizată)

Anexa 4. Acte de implementare

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
“18” 09. 2015



ACTUE nr.

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico–practic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** Metoda de monitorizare a pacienților cu colită ulceroasă nespecifică utilizând testul cu calprotectina, inovație cu № 5471 autorii/coautorii: Jucov Alina, Țurcan Svetlana, Dumbrava Vlada-Tatiana, Elina Berliba, Angela Peltec.
- 2. De cine și când a fost propusă:** De către Svetlana Țurcan și Alina Jucov Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu” din ianuarie 2015.
- 3. Sursa de informație:** Prezenta metodă este elaborată prin colaborare IMSP SCR –Disciplina de gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu” se bazează pe un lot de studiu de 150 de pacienți cu colită ulceroasă.
- 4. Unde și când a fost implementat:** Metoda a fost implimentată în IMSP SCR în secția de gastroenterologie din ianuarie 2015 la pacienții cu colită ulceroasă.
- 5. Eficacitatea implementării:** Semnificația științifică a implementării metodei propuse în procesul științifico-didactic constă în implimentarea metodei simple, accesibile pentru determinarea gradului de activitate în colita ulceroasă prin analiza calprotectinei fecale marker non-invaziv pentru evaluarea activității inflamatorii.
- 6. Obiecții/ propuneri:** Valoarea aplicativă a metodei constituite utilizarea calprotectinei. marker non-invaziv în diagnosticul și monitorizarea evoluției patologiei colitei ulceroase, stabilirea gradului de activitate a bolii, stadiului de vindecare a mucoasei și riscului de recadere la pacienții cu boli inflamatorii intestinale ce este important de a utiliza și efectua în optimizarea procesului clinic-diagnostic în practica medicală.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Departamentul Medicină Internă,
Disciplină de gastroenterologie
dr. în șt.med., conf. univ.

 Ludmila TOFAN-SCUTARU

Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

 - Ghenadie CUROCICHIN

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU



„30” 11 2017 a.

ACTUL nr. 78

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico–practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODĂ DE OPTIMIZARE A DIAGNOSTICULUI HEPATITEI CRONICE VIRALE B LA PACIENȚII CU COLITĂ ULCERATIVĂ”.

2. **Autorii:** Alina JUCOV, drd., Svetlana ȚURCAN, prof. univ., dr. hab. în șt., Raisa TANASE, șef secț. Gastroenterologie.

3. **Numarul inovației :** 5622 din 30 noiembrie 2017

4. **Unde și când a fost implementată:** Prezenta metodă este elaborată prin colaborare IMSP SCR și disciplina de gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”. în perioada anilor 2015 – 2017.

5. **Rezultatele propunerii:** Optimizarea diagnosticului HVB, depistarea hepatitei cronice virale la pacienții cu evoluția subclinică a VHB. Analizarea minuțioasă a ADN-HVB la pacienții cu colită ulcerativă la care au fost depistați markerii virali pozitivi permite sporirea ratei diagnosticului pozitiv, optimizarea conduitei pacientului, fiind de mare importanță, în special la alegerea metodelor de tratament.

6. **Eficacitatea propunerii:** Optimizarea diagnosticului HVB oferă oportunitatea diagnosticului și conduita clinică a pacienților cu colită ulcerativă. Semnificația științifică a implementării propuse motivează necesitatea elaborării unui algoritm de diagnostic consacrat studierii problemelor hepatice și necesitatea evaluării impactului asupra calității vieții la pacienții cu colită ulcerativă.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP SCR „Timofei Moșneaga”

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Șef Departament Știință,

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.



Anatol CIUBOTARU

Ghenadie CUROCICHIN

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică

IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

30” 11 2017 a.

ACTUL nr. 77

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare** “METODĂ DE OPTIMIZARE A TRATAMENTULUI A PACIENȚILOR CU COLITĂ ULCERATIVĂ ÎN BAZA EXAMINĂRII MARCHERILOR HEPATITELOR CRONICE VIRALE”.

2. **Autorii:** Alina JUCOV, drd., Svetlana ȚURCAN , prof. univ., dr. hab. în șt. med., Raisa TANASE, șef secț. Gastroenterologie.

3. **Numarul inovației :** 5621 din 28 noiembrie 2017

4. **Unde și când a fost implementată:** Prezenta metodă este elaborată prin colaborare IMSP SCR și Disciplina de gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”. Se bazează pe un lot de studiu de 230 pacienți de pacienți cu colită ulceroasă în perioada anilor 2015 – 2017.

5. **Rezultatele propunerii:** La toți pacienții cu diagnosticul confirmat de colită ulceroasă nespecifică asociată cu patologia hepatică virală, s-a constatat că deteminarea markerilor virali a condus la confirmarea precoce a afectării hepatice ce a permis administrarea tratamentului selectiv și îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți. Rezultatul inovației constă în optimizarea conduitei pacientului, fiind de mare importanță, în special la alegerea metodelor de tratament prezența infecției cronice virale B și C și activitatea acesteia. Implementarea metodei propuse asigură ameliorarea rezultatelor tratamentului al pacienților cu colită ulceroasă și reducerea ratei complicațiilor precoce și tardive. Metoda se adresează medicilor gastroenterologi, fiind necesară în practica medicală în IMSP SCR secția gastroenterologie.

6. **Eficacitatea propunerii:** Aplicarea inovației în practică are însemnătate medico-socială majoră deoarece previne reactivarea hepatitelor cronice virale la pacienții cu colită ulcerativă. Reactivarea hepatitelor necesită tratament costisitor de lungă durată, cu evoluție deseori spre ciroză hepatică. Ca rezultat a aplicării metodei respective va spori calitatea tratamentului la pacienții cu colită ulcerativă asociată cu patologia hepatică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP SCR „Timofei Moșneaga”
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Șef Departament Știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.



Anatol CIUBOTARU

Ghenadie CUROCICHIN



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail:scr@mednet.md
http://www.scr.md

APROB

Director IMSP SCR

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
A. CIUBOTARU



**ACT
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI**

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** "METODĂ DE OPTIMIZARE A TRATAMENTULUI A PACIENȚILOR CU COLITĂ ULCERATIVĂ ÎN BAZA EXAMINĂRII MARCHERILOR HEPATITELOR CRONICE VIRALE".

2. **Autorii:** Alina JUCOV drd., Svetlana ȚURCAN , prof. univ., dr. hab. în șt. med., Raisa TANASE, șef secț. Gastroenterologie.

3. **Numarul inovației 5621 din 28 noiembrie 2017**

4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău în perioada 2015 - 2017

5. **Eficacitatea implementării:** Aplicarea inovației în practică are însemnătate medico-socială majoră deoarece previne reactivarea hepatitelor cronice virale la pacienții cu colită ulcerativă. Reactivarea hepatitelor necesită tratament costisitor de lungă durată, cu evoluție deseori spre ciroză hepatică. Ca rezultat a aplicării metodei respective va spori calitatea tratamentului la pacienții cu colită ulcerativă asociată cu patologia hepatică.

6. **Obiecții/Propuneri:** Metoda permite de a optimiza tratamentul a pacienților în baza rezultatului markerilor hepatitelor cronice virale. Astfel, importanța evaluării a markerilor virali la pacienții cu colita ulceroasă nespecifică utilizând toată gama de investigații disponibile este indiscutabilă. Ca rezultat a aplicării metodei respective va spori calitatea tratamentului la pacienților cu colită ulceroasă asociată cu patologia hepatică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef secție Gastroenterologie

Raisa TANASE



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN

MD2025, Chișinău, str. N. Testemițanu, 29. Tel.: +373 2 72-85-85; 40-36-00; 40-35-55. Fax: +373 2 72-90-33, e-mail:scr@mednet.md
http://www.scr.md



APROB
Director IMSP SCR
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
CIUBOTARU

ACT
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODĂ DE OPTIMIZARE A DIAGNOSTICULUI HEPATITEI CRONICE VIRALE B LA PACIENȚII CU COLITĂ ULCERATIVĂ”.

2. **Autorii:** Alina JUCOV, drd., Svetlana ȚURCAN, prof. univ., dr. hab. în șt., Raisa TANASE, șef secț. Gastroenterologie.

3. **Numarul inovației :** 5622 din 30 noiembrie 2017

4. **Unde și când a fost implementată:** Prezenta metodă este elaborată prin colaborare IMSP SCR și disciplina de gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”. în perioada anilor 2015 – 2017.

5. **Rezultatele propunerii:** Optimizarea diagnosticului HVB, depistarea hepatitei cronice virale la pacienții cu evoluția subclinică a VHB. Analizarea minuțioasă a ADN-HVB la pacienții cu colită ulcerativă la care au fost depistați markerii virali pozitivi permite sporirea ratei diagnosticului pozitiv, optimizarea conduitei pacientului, fiind de mare importanță, în special la alegerea metodelor de tratament.

6. **Eficacitatea propunerii:** Optimizarea diagnosticului HVB oferă oportunitatea diagnosticului și conduita clinică a pacienților cu colită ulcerativă. Semnificația științifică a implementării propuse motivează necesitatea elaborării unui algoritm de diagnostic consacrat studierii problemelor hepatice și necesitatea evaluării impactului asupra calității vieții la pacienții cu colită ulcerativă.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Șef secție Gastroenterologie

Raisa TANASE

GUVERNUL
REPUBLICII MOLDOVA



ПРАВИТЕЛЬСТВО
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

HOTĂRÎRE
cu privire la acordarea Bursei de excelență a Guvernului și a
Bursei nominale (pe domenii) pentru doctoranzi pe anul 2017

nr. 89 din 21.02.2017

Monitorul Oficial nr.60-66/146 din 24.02.2017

În scopul eficientizării procesului de pregătire a cadrelor științifice prin doctorat și al motivării încadrării tinerii activitatea de cercetare-dezvoltare, Guvernul

HOTĂRĂȘTE:

- Se acordă:
 - Bursa de excelență a Guvernului pentru doctoranzi pe anul 2017, conform anexei nr.1;
 - Bursa nominală (pe domenii) pentru doctoranzi pe anul 2017, conform anexei nr.2.
- Cheltuielile ocazionate de punerea în aplicare a prezentei hotărâri vor fi suportate de către Academia de Științe a Moldovei și ministerele de resort din contul mijloacelor alocate pentru anul respectiv.
- Achitarea bursei pentru doctoranzii anului III va fi sistată odată cu finalizarea studiilor de doctorat.

PRIM-MINISTRU Pavel FILIP
 Contrasemnează:
 Ministrul educației Corina Fusu
 Ministrul finanțelor Octavian Armașu

Nr.89. Chișinău, 21 februarie 2017.

Anexa
la Hotărârea Guvernului
nr.89 din 21 februarie

LISTA
doctoranzilor cărora li se acordă Bursa de excelență
a Guvernului pe anul 2017

Acciu Adriana	– specialitatea 162.01 – Genetică vegetală, anul II, Universitatea Academiei de Științe a Moldovei
Bogdan Nina	– specialitatea 167.01 – Biotehnologie, bionotehnologie, anul III, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, Academia de Științe a Moldovei
Bolohan Livia	– specialitatea 253.05 – Procese și aparate în industria alimentară, anul III, Universitatea Tehnică a Moldovei, Ministerul Educației
Budanaev Ivan	– specialitatea 111.03 – Logica matematică, algebra și teoria numerelor; 121.01 – bazele teoretice ale informaticii, anul II, Institutul de Matematică și Informatică, Academia de Științe a Moldovei
Cazacu Stela	– specialitatea 521.02 – Economie mondială; Relații economice internaționale, anul III, Universitatea de Stat din Moldova, Ministerul Educației
Cîrlig Natalia	– specialitatea 164.01 – Botanică, anul III, Grădina Botanică (Institut), Academia de Științe a Moldovei
Croitori Dorina	– specialitatea 134.01 – Fizică și tehnologia materialelor, anul II, Institutul de Fizică Aplicată, Academia de Științe a Moldovei
Crotenco Irina	– specialitatea 521.03 – Economie și management în domeniul de activitate, anul III, Academia de Studii Economice, Ministerul Educației
Florea Augustina	– specialitatea 653.01 – Muzicologie, anul III, Academia de Muzică, Teatru și Artă Plastică, Ministerul Culturii
Gînsari Irina	– specialitatea 144.01 – Chimie fizică, anul II, Institutul de Chimie, Academia de Științe a Moldovei
Graur Oleg	– specialitatea 563.01 – Teoria, metodologia administrației publice, anul II, Academia de Administrare Publică
Ivanova Anastasia	– specialitatea 166.01 – Ecologie, anul II, Institutul de Zoologie, Academia de Științe a Moldovei
Jucov Alina	– specialitatea 321.01 – Boli interne, anul III, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Ministerul Sănătății
Mantaluța Aliona	– specialitatea 521.03 – Economie și management în domeniul de activitate, anul III, Academia de Studii Economice din Moldova, Ministerul Educației
Nasalciuc Irina	– specialitatea 521.03 – Economie și management în domeniul de activitate, anul III, Institutul Național de Cercetări Economice, Academia de Științe a Moldovei
Negară Iulia	– specialitatea 211.03 – Rețele ingineresti în construcții, anul III, Universitatea Tehnică a Moldovei, Ministerul Educației
Olinic Tatiana	– specialitatea 131.01 – Fizică matematică, anul II, Universitatea Tehnică a Moldovei, Ministerul Educației
Purlic Svetlana	– specialitatea 554.04 – Criminalistică, expertiză judiciară, investigații operative, anul III, Universitatea de Stat din Moldova, Ministerul Educației
Șeremet Dumitru	– specialitatea 255.02 – Tehnologii și mijloace tehnice pentru industria produselor agricole, anul III, Universitatea Agrară de Științe a Moldovei, Ministerul Agriculturii și Industriei Alimentare
Troian Sergiu	– specialitatea 134.10 – Geofizică și Seismologie, anul II, Institutul de Geologie și Seismologie, Academia de Științe a Moldovei

XV-th Edition

AGEPI STATE AGENCY
ON INTELLECTUAL
PROPERTY OF
THE REPUBLIC OF MOLDOVA

International Specialized Exhibition

"INFOINVENT"

DIPLOMA

BRONZE MEDAL

is awarded to

SECRÎERU IU., GÂINDRIC C., COJOCARU SV., TURCAN SV., URSU L.,
SECRÎERU A., GUTULEAC E., POPCOVA O., TÂMBALĂ C., MACARI D.,
JUCOV A., TOCAN A., ROTARU V., NASTASIU A.

for

INSTRUMENTE INFORMATICE INTELIGENTE DE CUANTIFICARE ȘI
EVALUARE A HEPATOPATIILOR DIFUZE ÎN BAZA MĂSURĂRILOR
NON-INVAZIVE ȘI INVESTIGAȚIILOR DE LABORATOR (31CE#D)


CHAIRMAN OF THE
ORGANIZING COMMITTEE


CHAIRMAN OF THE
INTERNATIONAL JURY

15-18 November 2017,
Chisinau, Republic of Moldova

Premiile pentru cercetare in patologia digestivă
Premiul I

se acordă posterului **PD20**

Alina Jucov



în cadrul celui de al
**XXXVII-lea Congres Național de Gastroenterologie,
Hepatologie și Endoscopie Digestivă / București, 2017**



Prof. Dr. Dan L. Dumitrașcu
Președinte Congres
Președinte SRGH

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Numele de familie, prenumele

Alina Jucov

Data

CV-ul AUTORULUI



Curriculum vitae

INFORMAȚII PERSONALE

Alina Jucov



📍 str. Sprincenoaia 2, 2028 Chișinău (Republica Moldova)

📞 +37369384778

✉ alinamogildeamed@gmail.com

POZIȚIA

Director Medical ARENSIA EXPLORATORY MEDICINE

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

2018–Prezent

Director Medical ARENSIA EXPLORATORY MEDICINE

Arensia, Chișinău (Republica Moldova)

2014–Prezent

Medic Investigator

ARENSIA EXPLORATORY MEDICINE, Chișinău (Republica Moldova)

2014–2017

Studii doctorat. Specialitatea Boli Interne cu specificare în gastroenterologie.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova)

2011–2014

Studii rezidențiat. Specialitatea Medicina Internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova)

EDUCAȚIE ȘI FORMARE

2017

Bursei de excelență a Guvernului pentru doctoranzi anul 2017.

Chișinău (Republica Moldova)

2017

Premiul I pentru cercetare în patologia digestivă.

București (România)

2014–2017

Studii Doctorat. Specialitatea Boli Interne cu specificare în gastroenterologie.

Chișinău (Republica Moldova)

2016

Curs intensiv în Boli Inflamatorii Intestinale.

Amsterdam (Olanda)

2016

Curs de Hepatologie.

București (România)

2011–2014

Studii rezidențiat. Specialitatea Medicină Internă.

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova)

Moldova)

2005–2011 **Facultatea Medicină Generală.**
 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Chișinău (Republica Moldova)

COMPETENȚE PERSONALE

Limba(i) maternă(e) română

Limbile străine

	ÎNȚELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
engleza	B2	B2	B2	B2	B2
Certificat de nivel B2, Universitatea de Stat din Moldova					
rusă	C1	C1	C1	C1	B2

Niveluri: A1 și A2: Utilizator elementar - B1 și B2: Utilizator independent - C1 și C2: Utilizator experimentat
Cadrul european comun de referință pentru limbi străine

Alte competențe Competențe informatice
 Windows; MS Office aplicații Word, Excel, Power Point

Permis de conducere B

INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Proiecte Executorul al 2 proiecte naționale în cadrul Programului de Stat și 1 proiecte bilaterale (Moldo-Român).

Membri al unor asociații științifice Membru al Societății Române de Gastroenterologie și Hepatologie din 2016
 Membru al Asociației medicale de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova „Hepateg”
 Regular member of European Club of Pancreatology din 2017
 Regular member of European Crohns and Colitis Organisation (ECCO) din 2014;
 Member of the Epidemiological Committee of ECCO din 2017

Publicații științifice

Monografii colective

1. Dumitrașcu D., Turcan 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., J. Burisch., **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, 1(20), p. 142-144.

Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- categoria 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.** et al. 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. et al. 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.
- categoria C
12. **Jucov A.**, Țurcan S. Rata markerilor hepatitelor virale B și C la pacienții cu colită ulcerativă: studiu prospectiv, comparativ, descriptiv. In: Moldovan Journal of Health and Science, 2017, vol. 12(2), p. 56-63. ISSN 2345-1467.
- categoria A
13. Lupașco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Jucov Alina ș.a, Suportul savanților USMF „Nicolae Testemițanu” în dezvoltarea Disciplinei de Gastroenterologie și Hepatologie în Republica Moldova , Chișinău, Arta Medica, Nr. 2(59) / 2016 / ISSN 1810-1852.

■ **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpoziunelor științifice naționale cu participare internațională**

14. **Alina Jucov.**, Svetlana Țurcan. Interrelation between ulcerative colitis and hepatitis b virus infection. In: Journal of gastrointestinal and liver diseases, Craiova, Romania, 2018, vol 27, supp. 2, p 20. ISSN 2457-3876, **ISI - 1,837.**
15. Bazinet M., Pantea V., **Jucov A.** et al. Updated follow-up analysis in the REP 401 protocol: treatment of HBeAg negative chronic HBV Infection with REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon alfa-2a. In: Journal of Hepatology, Paris 2018, Volume 68, Supplement 1, p. S517. **ISSI 14,911.**
16. Bazinet M., Pantea V., **Jucov A.** et al. Functional remission of HBeAg negative chronic HBV infection after withdrawal of combined therapy with REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon α -2a. In: J. Hepatology, 2018, AASLD Industry Colloquium: Novel Targets and Therapies in Liver Disease, Rockville USA. **ISSI Impact Factor: 14,079.**
17. Bazinet M., Pantea V., **Jucov A.** et al. Updated Follow-up Analysis in the REP 401 Protocol: Treatment of HBeAg Negative Chronic HBV Infection with REP2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Pegylated Interferon α -2a. 16th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Diseases (ISVHLD) held from June 14th to 17th, 2018, in Toronto, Canada. In: Journal of viral hepatitis, Volume 25, Issue S2. **ISSI 4.237.**
18. Bazinet M., Pantea V., **Jucov A.** et al. Establishment of High Rates of Functional Control and Reversal of Fibrosis Following Treatment of HBeAg Negative Chronic HBV Infection with REP 2139-Mg / REP 2165-Mg, Tenofovir Disoproxil Fumarate and Pegylated Interferon Alpha-2a. 2018 AASLD, San Francisco, USA. **ISSI Impact Factor: 14,079.**
19. Bazinet M., Pantea V., **Jucov A.** et al. Update on safety and efficacy in the REP 401 protocol: REP 2139-Mg or REP 2165-Mg used in combination with tenofovir disoproxil fumarate and pegylated Interferon alpha-2a in treatment naïve caucasian patients with chronic HBeAg negative HBV infection. In: Journal of Hepatology, Amsterdam 2017, Volume 66, issue 1, supplement, p s256-257. **ISSI 14,911. 1**
20. Bazinet M., Pantea V., **Jucov A.** et al. Interim follow-up analysis in the REP 401 protocol: functional control of HBeAg negative chronic HBV infection persists after withdrawal of combined therapy with REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon alfa-2a. In: J. Hepatology, 2017, AASLD: The Liver Meeting. Washington, DC, October 2017. **ISSI Impact**

Factor: 14,079.

21. **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.**
22. **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.
23. Bazinet M., Pantea V., **Jucov A.** et. al. Preliminary safety and efficacy of REP 2139-Mg or REP 2165-Mg used in combination with tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon alpha 2a in treatment naïve Caucasian patients with chronic HBeAg negative HBV. In: J. Hepatology, 2016, vol 64, p.1122A. **ISSI 11,711.**
24. 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.**
25. **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.**
26. **Jucov A.**, Turcan S. Ulcerative colitis and CMV infection In: Abstract book. 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chișinău, 2014, p. 27-28.