



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

*IMPACTUL TULBURĂRILOR DE SOMN ȘI AL
DISFUNCȚIILOR NEUROCOGNITIVE ASUPRA
EVOLUȚIEI PACIENȚILOR CU HEPATOPATII
CRONICE*
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

CONF. UNIV. DR. HABIL. DIACONU CAMELIA CRISTINA

Student-doctorand:

HÎLCU CĂS. PLOTOGEA OANA-MIHAELA

2022

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfcd.ro

CUPRINS

| | |
|---|-----------|
| Introducere..... | 1 |
| PARTEA GENERALĂ | 4 |
| 1. Hepatopatiile cronice..... | 5 |
| 1.1. Definiții și epidemiologie | 5 |
| 1.2. Etiologie și management | 6 |
| 2. Tulburările de somn în hepatopatiile cronice | 27 |
| 2.1. Definiții și clasificare..... | 27 |
| 2.2. Epidemiologie și fenotipuri | 30 |
| 2.3. Fiziopatologie | 33 |
| 2.4. Diagnostic..... | 41 |
| 2.5. Tratament..... | 47 |
| 3. Encefalopatia hepatică și disfuncțiile neurocognitive | 50 |
| 3.1. Terminologie și clasificare | 50 |
| 3.2. Epidemiologie..... | 53 |
| 3.3. Fiziopatologie | 54 |
| 3.4. Manifestări clinice | 58 |
| 3.5. Diagnostic | 60 |
| 3.6. Tratament..... | 66 |
| CONTRIBUȚII PERSONALE | 69 |
| 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale cercetării | 70 |
| 5. Metodologia generală a cercetării..... | 72 |
| 6. Analiza descriptivă a pacienților înrolați..... | 77 |
| 6.1. Introducere..... | 77 |
| 6.2. Material și metodă | 77 |
| 6.3. Rezultate | 81 |

| | |
|--|------------|
| 6.4. Discuții | 101 |
| 7. Studiul disfuncțiilor neurocognitive | 104 |
| 7.1. Introducere..... | 104 |
| 7.2. Material și metodă | 105 |
| 7.3. Rezultate | 107 |
| 7.4. Discuții | 130 |
| 8. Studiul tulburărilor de somn | 133 |
| 8.1. Introducere..... | 133 |
| 8.2. Material și metodă | 133 |
| 8.3. Rezultate | 137 |
| 8.4. Discuții | 177 |
| 9. Reevaluarea pacienților la 6 luni..... | 182 |
| 9.1. Introducere..... | 182 |
| 9.2. Material și metodă | 182 |
| 9.3. Rezultate | 184 |
| 9.4. Discuții | 194 |
| 10. Concluzii și contribuții personale..... | 197 |
| Bibliografie | 202 |
| Anexe | 228 |

Introducere

Hepatopatiile cronice reprezintă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, iar studiile epidemiologice arată că incidența și prevalența acestora se află în continuă creștere.

Hepatologia - temă vastă, intens și îndelung studiată și totodată inepuizată - mi-a captat interesul prin complexitatea patologiilor ce interesează întreg organismul uman, unele dintre ele prin mecanisme incomplet elucidate.

În practica curentă, accentul se pune pe prevenirea și tratarea complicațiilor consecutive hepatopatiei cronice, cu scopul de a crește supraviețuirea. O importanță redusă se acordă altor condiții ce pot apărea pe parcursul bolii, cum ar fi: tulburările de somn, disfuncțiile neurocognitive (ex. dificultăți de concentrare și atenție, pierderi de memorie etc.), fatigabilitatea, depresia etc., acestea fiind adesea subdiagnosticate ca urmare a lipsei unui management standardizat.

Plecând de la această premisă, am emis următoarea **ipoteză de lucru**: există patologii în forme subclinice și inaparente, conexe bolilor hepatice cronice, care încă din stadii precoce pot avea un impact negativ asupra pacienților prin asociere cu factorii de risc, cu alte comorbidități și cu complicațiile aferente bolilor hepatice.

În consecință, am elaborat teza de doctorat intitulată „*Impactul tulburărilor de somn și al disfuncțiilor neurocognitive asupra evoluției pacienților cu hepatopatii cronice*” stabilind ca **obiectiv principal al cercetării** identificarea tulburărilor de somn și a disfuncțiilor neurocognitive ce alcătuiesc diagnosticul de encefalopatie hepatică minimă (EHM) în rândul pacienților cu boli hepatice cronice, pornind de la stadiile precirotice (steatoze simple, steatohepatite, hepatite cronice) și mergând până la stadiile de ciroză hepatică compensată, respectiv decompensată.

Lucrarea cuprinde o parte generală, teoretică și o parte specială, cu contribuții personale.

Partea generală este structurată în trei capitole care abordează stadiul actual al cunoașterii, realizând un review al literaturii de specialitate.

Capitolul 1 oferă date despre epidemiologia, etiologia și managementul celor mai frecvente cauze ale bolilor hepatice cronice.

Capitolul 2 este dedicat prezentării tulburărilor de somn, cu accent asupra particularităților întâlnite la pacienții cu hepatopatii cronice.

Capitolul 3 prezintă informații generale legate de clasificarea, epidemiologia, fiziopatologia, manifestările clinice, diagnosticul și tratamentul encefalopatiei hepatice, acordând atenție deosebită disfuncțiilor neurocognitive subclinice din encefalopatia hepatică minimă.

Secțiunea destinată *contribuțiilor personale* este organizată în capitolele 4-9, pentru ca în capitolul 10 să fie elaborate concluziile cercetării, contribuțiile proprii și perspectivele de viitor. La finalul tezei sunt adăugate referințele bibliografice și anexele într-o secțiune separată.

Contribuții personale

Capitolul 4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale cercetării

Ipoteza de lucru mai sus menționată a plecat de la următoarele premise:

- dintre patologiile extrahepatice, tulburările de somn prezintă o prevalență ridicată la pacienții cu boli hepatice cronice; aceste manifestări sunt inaparente clinic și prin urmare neglijate.
- disfuncțiile neurocognitive subclinice pot reprezenta o problemă socială și de siguranță atât pentru pacienți cât și pentru cei din jur, fiind subdiagnosticate și prin urmare netratate.
- prezența encefalopatiei hepatice minime este imperceptibilă, iar evoluția acesteia spre encefalopatie hepatică manifestă are implicații clinice și economice majore, contribuind la deteriorarea calității vieții și la un număr semnificativ de decese.
- este bine-cunoscut faptul că pacienții cu boli hepatice avansate au calitatea vieții profund afectată prin prezența complicațiilor hepatice ce necesită spitalizări repetate; totuși, o atenție sporită necesită patologiile extrahepatice care pot fi implicate suplimentar în agravarea bolii hepatice și reducerea calității vieții, nu doar în stadiile decompensate ale cirozei, ci și în cele compensate sau chiar în stadii precirotoice.

Obiectivele prezentei cercetării sunt următoarele:

- a) Evaluarea caracteristicilor demografice, anamnestice, clinice și paraclinice ale pacienților cu boli hepatice cronice prin analiza statistică descriptivă și comparativă.

- b) Identificarea factorilor asociați, a predictorilor și a corelațiilor cu semnificație statistică dintre tulburările de somn, respectiv disfuncțiile neurocognitive din EHM și comportamentele la risc, comorbiditățile, parametrii demografici, anamnestici, clinici și paraclinici ai pacienților înrolați.
- c) Reevaluarea tulburărilor de somn și a disfuncțiilor neurocognitive din EHM la interval de 6 luni și aprecierea impactului acestora asupra evoluției pacienților.

Capitolul 5. Metodologia generală a cercetării

Cercetarea de față reprezintă un studiu prospectiv, observațional, pluridisciplinar, care a înrolat 178 de pacienți, în conformitate cu standardele etice ale Declarației de la Helsinki din 1975 (revizuită în 2008), cu avizul comisiei de etică a Spitalului Clinic de Urgență București și consimțământul informat al pacienților. Au fost incluși incluși atât pacienți consultați în regim ambulator, cât și pacienți internați. Pentru pacienții internați, parametrii clinici și paraclinici au fost înregistrați fie în ziua externării, fie la 1-2 zile după externare.

Criteriile de includere au cuprins:

- adulți cu vârsta ≥ 18 ani, conștienți, cooperanți, care și-au exprimat acordul verbal și scris pentru includerea în studiu;
- boală hepatică cronică definită prin steatoză, steatohepatită, hepatită cronică, ciroză hepatică, conform indicilor clinici, paraclinici - laborator, endoscopie digestivă superioară, imagistici (CT, IRM) și ecografici (inclusiv ARFI/ Acoustic Radiation Force Impulse utilizând ecograf model Siemens Acuson S2000™, disponibil în Laboratorul de Endoscopie Digestivă al Spitalului Clinic de Urgență București).

Criteriile de excludere au cuprins:

- pacienți care refuză semnarea consimțământului informat;
- pacienți care nu știu să scrie/citească/prezintă deficiențe de auz, vorbire și/sau vedere necorectate;
- condiții amenințătoare de viață, cum ar fi: insuficiență hepatică acută, instabilitate hemodinamică, comă, infarcte miocardice acute, accidente vasculare cerebrale, ciroză avansată decompensată cu risc iminent de deces, sindromul de sevraj la alcool.
- hepatită acută, indiferent de etiologie (ex. etanolică, medicamentoasă, virală).

- encefalopatie hepatică manifestă, gradele II, III și IV conform stadializării WEST-HAVEN la momentul înrolării.
- boală hepatică cronică de etiologie necunoscută/criptogenică.
- pacienți la care s-a apreciat că prognosticul pe termen scurt și mediu este nefavorabil (inclusiv cei cu malignități hepatice sau extrahepatice).
- istoric de tulburări neurologice și/sau psihiatrice și/sau tulburări de somn, cu/fără tratament specific.
- insuficiență renală acută/ creatinină > 2 mg/dl, necorectată, la momentul includerii în studiu.
- pacienți aflați în program de dializă renală.
- pacienți cu consum recent de etanol (>30g/zi pentru bărbați, >20g/zi pentru femei) în ultimele 2 săptămâni anterior înrolării în studiu.
- pacienți care lucrează în ture de noapte.

Pacienții au fost distribuiți în 2 *loturi* principale:

- lotul 1 – 96 pacienți cu boală hepatică cronică în stadiul precirotic* (steatoze, steatohepatite, hepatite cronice cunoscute de minim 6 luni), fără semne clinice, paraclinice și/sau imagistice, ecografice și/sau endoscopice; * pentru simplificare, am folosit pe parcursul cercetării termenul de „preciroză”/”pacienți precirofici”, făcând referire la acest lot de pacienți.
- lotul 2 – 82 pacienți cu ciroză diagnosticați după parametrii clinici, paraclinici, imagistici/ecografici/endoscopici și subclasați în funcție de scorul Child-Pugh în 2 subloturi: ciroze compensate (Child A), respectiv ciroze decompensate (Child B și C).

Tuturor pacienților le-au fost colectate date demografice, anamnestice, clinice și paraclinice care au fost analizate în capitolul 6. Ulterior le-a fost aplicată bateria de teste psihometrice (capitolul 7) și au fost rugați să completeze chestionare de somn (capitolul 8). Din cei 178 de pacienți înrolați, 104 pacienți au fost de asemenea evaluați cu ajutorul actigrafiei/actiwatch-ului (capitolul 8). Din cei 104 pacienți, 48 de pacienți au fost reevaluați la interval de 6 luni. O distribuție a pacienților în funcție de loturi și metodologie poate fi observată mai jos (Figura 1).

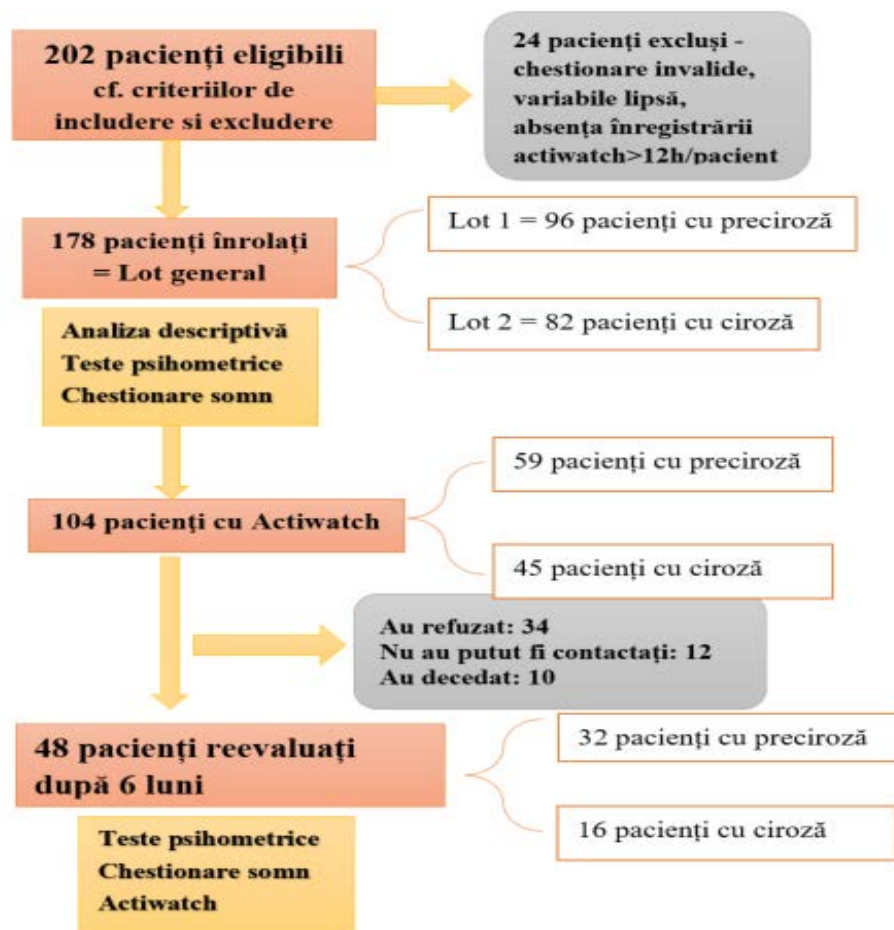


Figura 1. Flow-chart privind metodologia cercetării și distribușrea subiecșilor

Analiza statistică a datelor. Datele au fost colectate și prelucrate cu șuita de aplicașii din Microsoft Office 2016 (Microsoft Word, Excel și Powerpoint) și IBM SPSS Statistics versiunea 26 (programul în care s-a realizat analiza statistică și cea mai mare parte a rezultatelor obșinute).

Capitolul 6. Analiza descriptivă a pacienșilor înrolașii

Introducere. În cadrul analizei descriptive, ne-am propus ca obiectiv principal specific să realizăm o evaluare a pacienșilor cu boli hepatice cronice urmărind o serie de factori anamnestic, demografici, clinici și biologici. În plan secundar, ne-am propus să identificăm posibile corelașii între factorii demografici, etiologici, comportamentele la risc, comorbiditașile pacienșilor și severitatea bolii hepatice. Totodașă, urmărим prin comparașie diferenșele între diferite stadii evolutive ale bolilor hepatice cronice.

Material și metodă. Tuturor pacienților înrolați în studiu le-au fost colectate următoarele date demografice, anamnestice, clinice și paraclinice:

- vârsta;
- genul;
- indicele de masă corporală/IMC (kg/m^2);
- mediu de proveniență (urban versus rural);
- anii de școlarizare;
- statusul fumător;
- consum de etanol (neagă/fost potator versus potator cronic);
- prezența diabetului zaharat;
- prezența comorbidităților cardiovasculare;
- parametrii clinici și anamnestici: etiologia bolii hepatice (etanolică, virală, mixtă, asociată ficatului gras nonalcoolic sau alte cauze), prezența ascitei (cuantificată clinic/ecografic – absentă/cantitate minimă, cantitate medie, cantitate mare), istoric de encefalopatie hepatică manifestă, tratament actual cu lactuloză și/sau rifaximină;
- parametrii biologici: hemoglobina (g/dL), trombocite/ μL , albumina serică (g/dL), creatinina serică (mg/dL), bilirubina serică totală (mg/dL), sodiu seric (mmol/L), AST (U/L), ALT (U/L), INR;
- prezența și tipul anemiei;
- rata de filtrare glomerulară/RFG ($\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$);
- scorul Child-Pugh;
- scorul MELD-Na.

Rezultate și discuții. Analiza demografică a întregului grup de studiu ne arată că pacienții cu boli hepatice cronice au o medie de vârstă de $54,69 \pm 9,75$ ani, cel mai tânăr pacient inclus având 27 de ani, iar cel mai în vârstă 79 de ani. Media indicelui de masă corporală (IMC) în cadrul întregului grup de studiu a fost de $28,28 \pm 3,17 \text{ kg}/\text{m}^2$, media anilor de școlarizare $11,46 \pm 2,45$, iar majoritatea pacienților au provenit din mediul urban (138 pacienți, 77,5%).

Din punct de vedere etiologic, am observat că majoritatea bolilor hepatice cronice au fost asociate hepatitelor cronice virale, fie ca etiologie unică (71 pacienți, 39,89%), fie ca etiologie mixtă, în asociere cu consumul de etanol (22 pacienți, 12,36%). Pe locul 2 din punct de vedere al etiologiei s-a situat consumul de etanol, fie ca etiologie unică (52 pacienți, 29,21%),

fie în asociere cu virusurile hepatitice (22 pacienți, 12,3%). Ficatul gras non-alcoolic a fost întâlnit la 31 pacienți (17,42%), iar etiologia autoimună s-a întâlnit la 2 pacienți (1,12%). Cea mai frecventă etiologie la pacienții precirofici a fost cea virală (43,8%), urmată de NAFLD (28,15%), etanol (22,9%) și etiologia mixtă (5,2%). Cea mai frecventă etiologie în lotul de pacienți cirofici este alcoolică (36,6%), urmată de cea virală (35,4%), mixtă (20,7%), ficat gras nonalcoolic (4,9%) și autoimună (2,4%).

De asemenea, anamnestic, am evaluat obiceiurile și comorbiditățile cu risc pentru bolile hepatice cronice: consumul de etanol, fumatul, diabetul zaharat, bolile cardiovasculare. Astfel, 66 pacienți (37,1%) cu boli hepatice cronice au confirmat consum de etanol în mod regulat, restul pacienților (112 pacienți, 62,9%) fiind fie sevrăți de peste 3 luni, fie au negat categoric consumul de etanol, fie au relatat consum ocazional. În plus, 108 pacienți (60,7%) din grupul de studiu s-au declarat nefumători sau sevrăți de peste 3 luni. 61 pacienți (34,3%) dintre pacienții înrolați au prezentat diabet zaharat (DZ), iar 58 pacienți (32,6%) din numărul total de subiecți au prezentat boli cardiovasculare.

La analiza comparativă dintre cele două loturi, am observat că vârsta medie a pacienților cu ciroză este semnificativ mai mare comparativ cu a pacienților cu hepatopatii cronice în stadii precirofice. Un număr important de pacienți cu ciroză au peste 60 de ani (48,8%), în vreme ce majoritatea pacienților cu preciroză au sub 60 de ani (84,4%). IMC al pacienților cu ciroză este semnificativ mai redus comparativ cu cel al pacienților cu hepatopatii cronice în stadii precirofice. În rândul pacienților cu ciroză nivelul de educație este semnificativ mai redus, iar mediul de proveniență rural mult mai frecvent întâlnit. Consumul cronic de etanol este semnificativ mai prevalent la pacienții cu ciroză hepatică, în timp de fumatul nu se diferențiază între cele două stadii. Diabetul zaharat se întâlnește mai frecvent în ciroza hepatică comparativ cu preciroza, în timp de bolile cardiovasculare au prevalențe similare. Parametrii de laborator urmăriți în studiu diferențiază statistic stadiile precirofice de cele cirofice. În cadrul pacienților cu ciroză, s-a observat că decompensarea apare la vârste semnificativ mai ridicate. IMC este semnificativ mai redus în cirozele decompensate, unde consumul cronic de etanol se raportează cu o frecvență mai mare. Cea mai prevalentă etiologie pentru cirozele decompensate este cea asociată alcoolului, în timp ce pentru cirozele compensate predomină etiologia virală. Nivelul de educație, mediul de proveniență, fumatul, diabetul zaharat și bolile cardiovasculare nu diferențiază cirozele compensate de cele decompensate.

Capitolul 7. Studiul disfuncțiilor neurocognitive

Introducere. În stadiile incipiente, din cadrul encefalopatiei hepatice minime, disfuncțiile neurocognitive afectează activitățile complexe ce implică atenția, procesarea informațiilor, timpul de reacție și abilitățile psihoemoționale. Pe parcursul acestui capitol, ne-am propus ca obiectiv principal specific evaluarea encefalopatiei hepatice minime (EHM) în rândul pacienților cu hepatopatii cronice incluși în studiu. Ca obiective secundare, studiul urmărește identificarea factorilor asociați EHM și a predictorilor acesteia, în funcție de stadiul bolii hepatice.

Material și metodă. Am analizat întreg lotul de 178 pacienți înrolați în studiu, evaluând funcția cognitivă a fiecărui pacient prin intermediul scorului psihometric al encefalopatiei hepatice (psychometric hepatic encephalopathy score=PHES). Acest scor include 5 teste de tip „hârtie-creion”, care evaluează viteza de procesare cognitivă/psihomotorie și coordonarea vizual-motorie. S-au administrat următoarele teste:

- a) *testele conexiunii numerelor: NCT-A și NCT-B=number connection test-A și B.*
- b) *testul simbolurilor: DST=digit symbol test*
- c) *testul de trasare a liniei: LTT=line-tracing test - împărțit în două subteste: LTT-t (time) și LTT-e (errors).*
- d) *testul punctelor: SDT=serial-dotting test.*

Rezultate și discuții. Pe parcursul acestui studiu, am analizat rezultatele testelor psihometrice, de la nivelul întregului grup de studiu și am efectuat analize comparative între cele două loturi (preciroză vs. ciroză) și subploturi (ciroză compensată vs. ciroză decompensată).

Testele psihometrice utilizate în rândul pacienților cu hepatopatii cronice înrolați în studiu au arătat o prevalență a EHM de 34,8%. Predictorul independent al EHM în rândul tuturor pacienților cu hepatopatii cronice a fost vârsta. Prin avansarea în vârstă cu fiecare an, riscul acestor pacienți de a prezenta EHM crește cu 8%.

În stadiile precirozice, prevalența disfuncțiilor neurocognitive a fost de 21,9%, fiind asociată cu o serie de factori precum: vârsta, anii de școlarizare, mediul de proveniență, consumul cronic de etanol, diabetul zaharat, etiologia bolii hepatice și rata de filtrare glomerulară (RFG). Mediul de proveniență (rural), consumul cronic de etanol, diabetul zaharat și etiologia sunt predictorii independenți pentru EHM la pacienții cu preciroză.

În stadiile cirotice, prevalența EHM a fost semnificativ mai ridicată (50%), corelându-se cu gradul de severitate al cirozei hepatice. În cirozele compensate, prevalența disfuncțiilor neurocognitive a fost de 32%, urcând la 78,1% în cirozele decompensate și s-a asociat cu vârsta, consumul cronic de etanol, scorul Child Pugh, scorul MELD-Na, istoricul de encefalopatie hepatică manifestă și RFG. Predictorii independenți pentru EHM la pacienții cu ciroză hepatică sunt severitatea cirozei hepatice și scorul MELD-Na.

Capitolul 8. Studiul tulburărilor de somn

Introducere. Patologia somnului a devenit recent o ramură tot mai intens studiată la pacienții cu diverse boli cronice. Hepatopatiile cronice asociază tulburări de somn, prevalența acestora variind larg în literatură, de la 47% la 81%, datorită metodelor diverse de evaluare, heterogenității populației studiate, dar și a factorilor externi (ex. consumul de cafea, medicația de somn) sau comorbidităților asociate.

Obiectivul principal specific al „studiului tulburărilor de somn” constă în identificarea și caracterizarea acestora în rândul pacienților cu boli hepatice cronice, înrolați, prin intermediul metodelor de diagnostic subiective (chestionare de somn) și al metodelor semi-obiective (actigrafia). Obiectivele secundare urmăresc prin analiza comparativă, asocierile dintre aceste patologii ale somnului și diverse caracteristici ale pacienților, în funcție de severitatea bolii hepatice. În plus, ne-am propus să identificăm predictorii tulburărilor de somn și asocierea dintre parametrii somnului și parametrii EHM.

Material și metodă. Somnul pacienților înrolați a fost evaluat atât prin metode subiective cât și semi-obiective, pentru a putea crește sensibilitatea și specificitatea diagnosticului.

Metodele subiective de evaluarea a tulburărilor de somn au fost reprezentate de următoarele chestionare:

- Indexul de calitate a somnului Pittsburgh (PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index)
- Scala Epworth (ESS = Epworth Sleepiness Scale)
- Chestionarul STOP-BANG (**S**noring, **T**iredness, **O**bserved apnea, blood **P**ressure, **B**ody mass index, **A**ge, **N**eck circumference and **G**ender)

- Criteriile Grupului de Studiu Internațional pentru Sindromul „Picioarelor Neliniștite” (SPN) 2014 (IRLSSG =International Restless Legs Study Group), urmată de scala de severitate a IRLSS pentru pacienții care îndeplinesc criteriile IRLSS

Dintre *metodele semi-obiective* de evaluare a tulburărilor de somn, am utilizat **actigrafia**. Actigrafia poate fi considerată o alternativă a polisomnografiei, având o cost-eficiență mai mare și fiind ușor de utilizat în regim ambulator. Din punct de vedere tehnic, actigraful este un ceas de mână ce are integrat un accelerometru prin care sunt monitorizate mișcările pacientului.

Pentru cercetarea de față, am dispus de 3 actiwatch-uri, model Actiwatch Philips Respironics; Spectrum Pro produs de Philips Healthcare USA (Figura 2).



Figura 2. Imagine foto a celor 3 actiwatch-uri utilizate pentru elaborarea tezei de doctorat

Datele înregistrate de actiwatch au fost analizate printr-un software computerizat care emite un raport privind parametrii de somn (Figura 3). Parametrii mășurați cu ajutorul actigrafului sunt: ora de culcare, ora de trezire, timpul petrecut în pat, timpul total de somn, latența în adormire, eficacitatea somnului, timpul petrecut treaz după debutul somnului (WASO= wake time after sleep onset/suma minutelor petrecute treaz de la instalarea somnului și până la trezire) și numărul de treziri pe noapte.

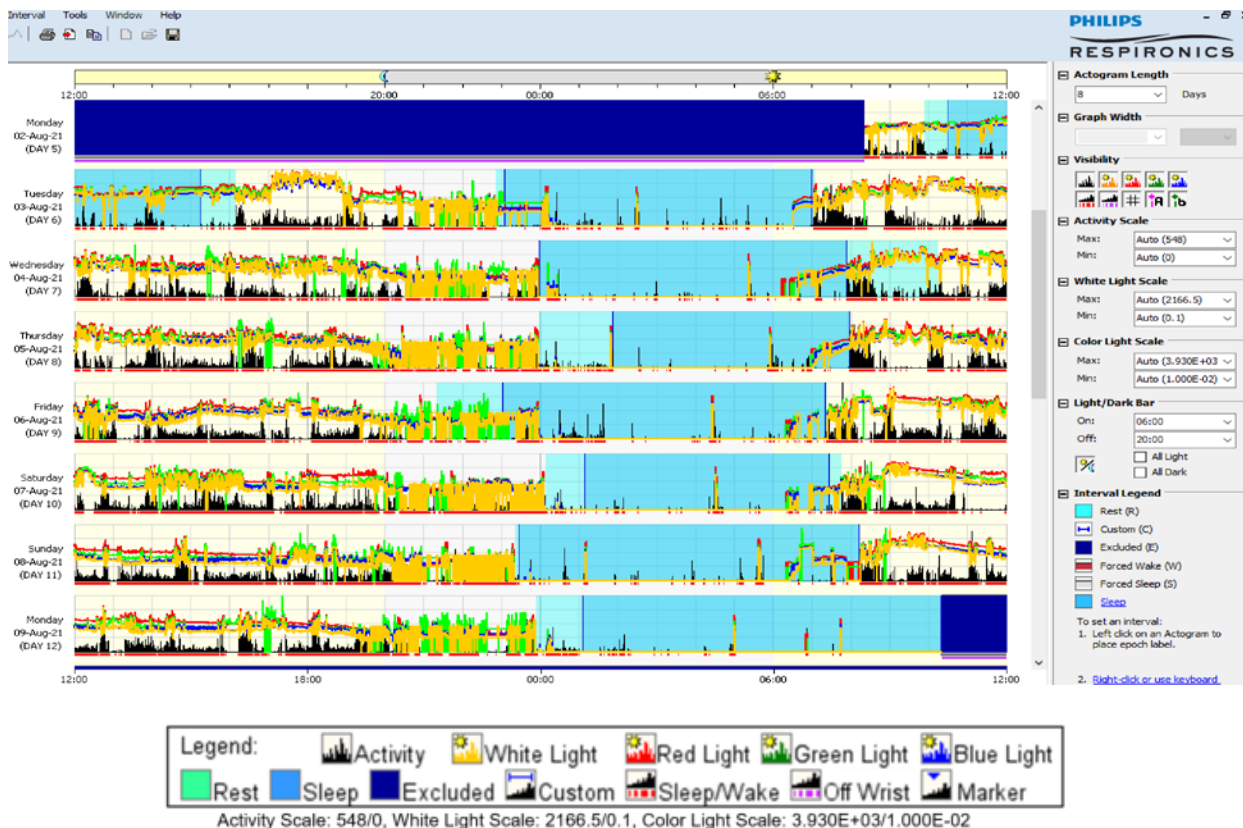


Figura 3. Raport actigrafic cu legendă

Rezultate și discuții. Tulburările de somn întâlnite la pacienții cu hepatopatii cronice din cercetarea de față au fost insomnia (somnul nesatisfăcător/”poor sleep”), somnolența diurnă, sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) și sindromul picioarelor neliniștite (SPN).

Prevalența tulburărilor de somn din timpul nopții traduse prin somn nesatisfăcător și evaluate prin chestionarul PSQI, a fost de 39,9% în rândul tuturor pacienților incluși. Prevalența a crescut semnificativ la pacienții cu ciroză (50%), urcând la 78,1% în rândul celor decompensați. Predictorii independenți ai “poor sleep” în rândul pacienților cu preciroză au fost IMC, diabetul zaharat și etiologia etanolică, iar în rândul pacienților cu ciroză severitatea cirozei hepatice și prezența EHM.

Somnolența diurnă, evaluată de chestionarul ESS, a înregistrat o prevalență de 29,2%. Frecvența cu care se întâlnește crește semnificativ cu gradul de decompensare al bolii hepatice, ajungând la 62,5% în rândul cirozelor decompensate. În stadiile precirozice, predictor independent pentru somnolența diurnă a fost prezența EHM. La pacienții cu ciroză hepatică,

predictori independenți pentru somnolența diurnă au fost consumul de etanol, etiologia etanolică și mixtă și prezența EHM.

Riscul crescut de SASO, evaluat cu ajutorul chestionarului STOP-BANG, s-a observat la 26,4% din pacienții cu hepatopatii cronice, prevalența urcând proporțional cu gradul de severitate al bolii. Predictorii independenți ai SASO la pacienții cu preciroză s-au dovedit a fi vârsta, IMC, mediul de proveniență și prezența EHM, iar la pacienții cu ciroză, predictor independent pentru riscul crescut de SASO a fost genul masculin.

Prevalența SPN în rândul pacienților cu hepatopatii cronice a fost de 39,3%, urcând în funcție de severitatea bolii hepatice până la 50% în cirozele compensate și 87,5% în cirozele decompensate. La pacienții cu preciroză, singurul predictor independent pentru SPN a fost prezența EHM. La pacienții cu ciroză, predictorii independenți pentru SPN au fost consumul cronic de etanol și RFG scăzută. Prezența anemiei a fost asociată cu SPN în rândul tuturor pacienților cu hepatopatii cronice, fără a se asocia și tipul anemiei. În privința etiologiei, rezultatele studiului nu au arătat asocieri cu prezența SPN. Între scorul de severitate IRLSS și RFG există o asociere puternică, invers proporțională. Severitatea simptomelor SPN se asociază direct proporțional cu creșterea scorului MELD-Na și decompensarea cirozei hepatice.

S-au observat corelații puternice și moderate între scorul MELD-Na și scorurile testelor PSQI, ESS, STOP-BANG. Diferențele cele mai importante se observă în stadiile decompensate ale cirozei hepatice, chiar și în absența encefalopatiei hepatice manifeste, care a reprezentat criteriu de excludere.

Actigrafia ne-a demonstrat că pacienții cu ciroză adorm după perioade semnificativ mai lungi de latență și la ore mai târzii, comparativ cu pacienții cu preciroză. Deși pacienții cu ciroză se trezesc mai târziu și petrec mai mult timp în pat, perioada efectivă de somn este semnificativ mai redusă comparativ cu cea a pacienților cu preciroză. În plus, numărul de treziri per noapte al pacienților cu ciroză este semnificativ mai ridicat comparativ cu pacienții cu preciroză, iar eficacitatea somnului per ansamblu este mai redusă.

Consumul cronic de etanol determină pacienții cu boli hepatice cronice să se trezească mai târziu, să petreacă semnificativ mai mult timp în pat, și să prezinte somn fragmentat cu un număr crescut de treziri. Eficacitatea somnului per ansamblu este semnificativ mai redusă la pacienții care consumă cronic etanol comparativ cu pacienții sevrați. Fumatul, pe de altă parte,

nu diferențiază statistic cele două grupuri. Atât pacienții cu diabet zaharat, cât și cei cu boli cardiovasculare au o eficacitate mai redusă a somnului, o perioadă semnificativ mai lungă de latență în adormire cu episoade multiple de trezire și WASO mai prelungit. În plus față de pacienții cu boli cardiovasculare, pacienții cu diabet prezintă și un timp petrecut în pat semnificativ mai mare comparativ cu non-diabeticii.

Eficacitatea somnului evaluată actigrafic se corelează puternic și invers proporțional cu scorul MELD-Na. Eficacitatea somnului este semnificativ mai mică la pacienții care au fost diagnosticați în trecut cu EH manifestă și la pacienții care urmează tratament cu lactuloză și/sau rifaximină.

S-au întâlnit asocieri puternice între eficacitatea somnului și prezența criteriilor IRLSS, asocieri moderate între eficacitatea somnului și scorurile PSQI, respectiv ESS și o asociere modestă cu scorurile STOP-BANG.

Capitolul 9. Reevaluarea pacienților la 6 luni

Introducere. În cadrul studiului de față, ne-am propus reevaluarea pacienților înrolați, care au fost evaluați atât prin chestionarele de somn cât și prin actiwatch. Am obiectivat modificările neurocognitive apărute la completarea testelor psihometrice comparând rezultatele de la momentul înrolării cu cele de la 6 luni. În plus, ne-am propus să analizăm răspunsurile la chestionarele de somn și parametrii înregistrați de actiwatch după 6 luni de evoluție a hepatopatiei.

Material și metodă. La momentul reevaluării, au fost reținute pentru analiza statistică, o parte din variabilele urmărite la înrolare, după cum urmează: comportamentele la risc, IMC, scorul Child Pugh, scorul MELD-Na, tratamentul cu lactuloză și/sau rifaximină. S-au utilizat aceleași teste psihometrice și chestionare de somn completate la momentul înrolării. De asemenea, pacienții au fost rugați să poarte din nou actiwatchul 7 zile consecutiv.

La 6 luni, pacienții au fost contactați telefonic. În analiza de la 6 luni au fost incluși 32 de pacienți cu preciroză și 16 pacienți cu ciroză (toți cu ciroză compensată, deoarece pacienții cu ciroză decompensată fie au decedat, fie au refuzat să mai participe la studiu).

Rezultate și discuții. Dintre pacienții cu preciroză, toți au rămas cu preciroză la 6 luni, însă dintre pacienții cu ciroză compensată cu scor Child A, după 6 luni, 3 pacienți au avut ciroză

decompensată Child B și 2 pacienți Child C. Scorul MELD-Na a crescut și el semnificativ după 6 luni, în concordanță cu decompensarea cirozei celor 5 pacienți.

Encefalopatia hepatică minimă a fost asociată cu risc crescut de progresie a bolii hepatice și ar putea fi considerată un marker al agresivității cirozei hepatice. Dintre cei 31 pacienți fără EHM la momentul înrolării, am observat că după 6 luni, 4 pacienți prezentau EHM, aceștia fiind pacienți cu ciroză. La analiza specifică a testelor psihometrice în cadrul fiecărui lot, diferențele cele mai importante s-au identificat la pacienții cu ciroză, a căror scoruri PHES s-au redus semnificativ după 6 luni de evoluția a bolii. Prin urmare, putem afirma că disfuncțiile neurocognitive progresează în 6 luni de evoluție a cirozei compensate, cu toate că aparent cei mai mulți pacienți rămân timp îndelungat în acest stadiu al cirozei. Dintre cei 16 pacienți cu ciroză compensată care au fost reevaluați, 14 pacienți nu urmau tratament cu lactuloză și/sau rifaximină la momentul înrolării. După 6 luni însă, dintre cei 14 pacienți, jumătate urmau tratament. Deoarece numărul pacienților reevaluați a fost redus, nu ne putem pronunța asupra efectului pe care lactuloza și/sau rifaximina l-ar putea avea asupra progresiei EHM la pacienții cu ciroză compensată, fiind necesare studii viitoare largi care să lămurească acest aspect.

Rezultatele obținute la completarea chestionarelor de somn după 6 luni arată o deteriorare a calității somnului și o creștere a prevalenței somnolenței diurne, modificările fiind mai importante la pacienții cu ciroză. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv nu s-a modificat semnificativ între momentul înrolării și 6 luni. Reevaluarea actigrafică ne sugerează o reducere semnificativă a eficacității somnului, atât pentru pacienții precirofici la care însă se menține deasupra pragului de 80% sugestiv pentru somn eficient, dar mai ales pentru pacienții cu ciroză în rândul cărora eficacitatea somnului coboară sub 80% după 6 luni.

Capitolul 10. Concluzii și contribuții personale

Obiectivele de cercetare, generale și specifice fiecărui studiu în parte, au fost atinse, iar rezultatele ne conduc către următoarele concluzii:

1. Pacienții cu hepatopatii cronice prezintă caracteristici demografice, anamnestice, clinice și paraclinice diferite și cu anumite particularități, în funcție de stadiul bolii hepatice.
2. Disfuncțiile neurocognitive apar din stadiile incipiente ale bolilor hepatice cronice și se corelează cu severitatea bolii hepatice, comorbiditățile pacienților, factorii de risc și variabilele demografice.

3. Niciunul dintre pacienții cu ciroză compensată, aflați în tratament cu lactuloză și/sau rifaximină, nu a prezentat disfuncții neurocognitive sugestive pentru diagnosticul de EHM.
4. În stadiile de ciroză decompensată și la pacienții cu istoric de encefalopatie hepatică manifestă, tratamentul cu lactuloză și/sau rifaximină nu a influențat statistic prezența EHM.
5. Odată cu avansarea bolii hepatice, prevalența și severitatea tulburărilor asociate somnului cresc.
6. Caracteristicile somnului evaluate prin actigrafie prezintă particularități în funcție de stadiul bolii hepatice, de comportamentele la risc și comorbiditățile asociate.
7. Eficacitatea somnului este influențată de scorul MELD-Na, istoricul de EH manifestă și de tratamentul cu lactuloză și/sau rifaximină.
8. Eficacitatea somnului evaluată prin actiwatch se corelează cu parametrii subiectivi evaluați prin intermediul chestionarelor de somn.
9. Reevaluarea pacienților la 6 luni a demonstrat că agravarea tulburărilor de somn și a disfuncțiilor neurocognitive se realizează odată cu progresia bolii hepatice.

Limitele cercetării. Principalele limite ale prezentei cercetări sunt datorate perioadei pandemice cu virusul SARS-COV2, care a influențat numărul relativ redus de pacienți, îndeosebi în rândul celor reevaluați. O altă limită a cercetării a reprezentat-o caracterul subiectiv al chestionarelor de somn. De asemenea, s-a utilizat o singură metodă de detecție a disfuncțiilor neurocognitive, respectiv testele psihometrice. Cu toate că, acestea sunt considerate „gold-standardul” de diagnostic pentru EHM, o altă metodă de diagnostic, cum ar fi testele computerizate, ar fi adăugat cu siguranță valoare lucrării. În plus, anumiți parametri nu au fost înregistrați, cum ar fi: medicația de fond, consumul de cafea, motivele decompensării bolii hepatice etc. Și nu în ultimul rând, trebuie menționată lipsa unui grup control de pacienți sănătoși din populația generală, fără patologie din sfera hepatică, care ne-ar fi putut ajuta ca reper pentru rezultatele normale.

Contribuții proprii și perspective de cercetare. Lucrare de față contribuie la cercetările interdisciplinare din domeniul hepatologiei, al medicinei interne și al neuroștiințelor, prin caracterul inovativ al metodelor folosite, deschizând totodată noi perspective de cercetare prin rezultatele obținute.

Studiul disfuncțiilor neurocognitive și cel al tulburărilor de somn au arătat că pacienții cu boli hepatice cronice prezintă aceste patologii încă din stadii incipiente, chiar și în absența encefalopatiei hepatice manifeste și anterior instalării acesteia. Rămân de studiat în cercetările viitoare mecanismele fiziopatologice care determină apariția acestora.

O particularitate a cercetării și în același timp o noutate pentru România o reprezintă crearea unui site web (<https://www.phes.ro/>), cu acces gratuit, unde medicii vor putea afla după introducerea rezultatelor testelor psihometrice, dacă pacientul lor prezintă EHM.

O altă contribuție proprie cu caracter inovativ adusă cu ocazia prezentei cercetări, o reprezintă utilizarea actigrafiei la pacienții cu hepatopatii cronice din România, în diagnosticul tulburărilor de somn.

Propunerile pentru următoarele cercetări pornind de la rezultatele lucrării de față constau în: lărgirea grupului de studiu al pacienților cu hepatopatii cronice și anexarea unui grup control de pacienți sănătoși, în cazul cărora reevaluările să se realizeze la mai multe intervale de timp. Consider util și interesant studiul tratamentelor pentru prevenirea și tratarea encefalopatiei hepatice manifeste, în prevenirea și tratarea tulburărilor de somn și a disfuncțiilor neurocognitive subclinice din encefalopatia hepatică minimă. De asemenea, analizarea relației dintre tulburările de somn, respectiv disfuncțiile neurocognitive subclinice și calitatea vieții, gradul de depresie și fatigabilitate al pacienților cu boli hepatice cronice pot reprezenta teme actuale și importante pentru cercetările viitoare.

Bibliografie selectivă

- [1] Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*,18(12), 2650-2666, 2020.
- [2] Enezi AE, Al-Jahdaliv F, Ahmed AE, et al. Symptoms of Daytime Sleepiness and Sleep Apnea in Liver Cirrhosis Patients. *Ann Hepatol.* 16(4), 591-598, 2017.
- [3] Bajaj JS, Thacker LR, Leszczyszyn D, et al. Effects of obstructive sleep apnea on sleep quality, cognition, and driving performance in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 13(2), 390–397, e1, 2015.
- [4] Ghabril M, Jackson M, Gotur R, Weber R, Orman E, Vuppalanchi R, Chalasani N. Most Individuals with Advanced Cirrhosis Have Sleep Disturbances, which Are Associated with Poor Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15(8), 1271-1278, e6, 2017.
- [5] Samanta J, Dhiman RK, Khatri A, Thumburu KK, Grover S, Duseja A, et al. Correlation between degree and quality of sleep disturbance and the level of neuropsychiatric impairment in patients with liver cirrhosis. *Metab Brain Dis* 28(2), 249–59, 2013.
- [6] Montagnese S, De Pittà C, De Rui M, et al. Sleep-wake abnormalities in patients with cirrhosis. *Hepatology* 59(2), 705-712, 2014.
- [7] Mostacci B, Ferlisi M, Baldi Antognini A, Sama C, Morelli C, Mondini S, Cirignotta F. Sleep disturbance and daytime sleepiness in patients with cirrhosis: a case control study. *Neurol Sci* 29(4), 237-240, 2008.
- [8] AL-Jahdali H, Al Enezi A, Anwar AE, AL-Harbi A, Baharoon S, Aljumah A et al. Prevalence of insomnia and sleep patterns among liver cirrhosis patients. *J Circadian Rhythms* 12(1):2, 2014.
- [9] Bruyneel M, Sersté T. Sleep disturbances in patients with liver cirrhosis: prevalence, impact, and management challenges. *Nat Sci Sleep* 10, 369-375, 2018.
- [10] Montagnese S, Middleton B, Skene DJ, Morgan MY. Night-time sleep disturbance does not correlate with neuropsychiatric impairment in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 29(9), 1372–1382, 2009.
- [11] Rajender A, Mathur S, Choudhary P et al. Restless leg syndrome a common undiagnosed comorbidity of clinical significance in cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 12(1):13-16, 2019.

- [12] Montagnese S, Middleton B, Mani AR, Skene DJ, Morgan MY. On the origin and the consequences of circadian abnormalities in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 105(8), 1773–1781, 2010.
- [13] Llansola M, Cantero JL, Hita-Yañez E, Mirones-Maldonado MJ, Piedrafita B, Ahabrach H et al. Progressive reduction of sleep time and quality in rats with hepatic encephalopathy caused by portacaval shunts. *Neuroscienc* 10, 201, 199-208, 2012.
- [14] Marini S, Santangeli O, Saarelainen P et al. Abnormalities in the Polysomnographic, Adenosine and Metabolic Response to Sleep Deprivation in an Animal Model of Hyperammonemia. *Front Physiol* 8, 636, 2017.
- [15] Formentin C, Garrido M, Montagnese S. Assessment and Management of Sleep Disturbance in Cirrhosis. *Curr Hepatol Rep*, 17(1), 52-69, 2018.
- [16] Parikh MP, Gupta NM, McCullough AJ. Obstructive Sleep Apnea and the Liver. *Clinics in Liver Disease* 23(2), 363–382, 2021.
- [17] Labarca G, Horta G. Obstructive sleep apnea and nonalcoholic fatty liver disease: do we need to consider this association in current clinical practice? *Sleep Med.*, 77, 355-356, 2021.
- [18] De Cruz S, Espiritu J, Zeidler M, Wang T. Sleep Disorders in Chronic Liver Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 33(01), 26–35, 2012.
- [19] Abdullah AE, Al-Jahdali F, Ahmed AE, Shirbini N, Salim B. et al. Symptoms of Daytime Sleepiness and Sleep Apnea in Liver Cirrhosis Patients. *Ann. Hepatol.*,16, 591–598, 2017.
- [20] Rosen IM, Kirsch DB, Chervin RD, Carden KA, Ramar K, Aurora RN et al. American Academy of Sleep Medicine Board of Directors. Clinical use of a home sleep apnea test: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med.*, 13(10), 1205–1207, 2017.
- [21] Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, Morgan MY International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN). Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther.*, 33(7), 739-747, 2011.
- [22] Trifan A. Stanciu C. „Encefalopatia hepatică” capitol în *Gastroenterologie și Hepatologie Clinică*. Editura Medicală, București, p.676-691, 2018.

- [23] Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*, 60, 715–735, 2014.
- [24] Liere V, Sandhu G, DeMorrow S. Recent advances in hepatic encephalopathy. *F1000Res*.6, 1637, 2017.
- [25] Weissenborn K. Minimal/covert hepatic encephalopathy - impact of comorbid conditions. *J Clin Exp Hepatol*, 9, 109–111, 2019.
- [26] Weissenborn K, Ennen, J.C. Schomerus H, Rückert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.*, 34(5), 768-773, 2001.
- [27] Badea MA, Drug VL, Dranga M, Gavrilescu, Stefanescu G, Popa I, Mihai C. Cijevschi-Prelipcean C. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in a tertiary care center from eastern Romania: validation of the psychometric hepatic encephalopathy score (PHES). *Metab Brain Dis.*, 31(6), 1463-1471, 2016.
- [28] Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*, 79(Suppl 1), 5-9, 2019.
- [29] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 310(20), 2191-2194, 2013.
- [30] de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.*, 76(4), 959-974, 2022.
- [31] Thomsen KL, Macnaughtan J, Tritto G, Mookerjee RP, Jalan R. Clinical and Pathophysiological Characteristics of Cirrhotic Patients with Grade 1 and Minimal Hepatic Encephalopathy. *PLoS One*, 11(1), e0146076, 2016.
- [32] Fekedulegn D, Andrew ME, Shi M, Violanti JM, Knox S, Innes KE. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters. *Ann Work Expo Health.*, 64(4), 350-367, 2020.
- [33] Ampuero J, Montoliú C, Simón-Talero M, Aguilera V, Millán R, Márquez C et al. Minimal hepatic encephalopathy identifies patients at risk of faster cirrhosis progression. *J Gastroenterol Hepatol.*, 33(3), 718-725, 2018.

Lista de lucrări științifice publicate

Reviste indexate ISI cu factor de impact

- [1] **Plotogea O-M**, Diaconu CC, Gheorghe G, Stan-Ilie M, Oprita R, Sandru V, Bacalbasa N, Constantinescu C. The Prevalence and Predictors of Restless Legs Syndrome in Patients with Liver Cirrhosis. *Healthcare*, 10, 822, 2022. <https://doi.org/10.3390/healthcare10050822> IF 3.160
- [2] **Plotogea O-M**, Diaconu CC, Gheorghe G, Stan-Ilie M, Badea MA, Cijevschi Prelipcean C, Constantinescu G. The Prevalence and Association of Cognitive Impairment with Sleep Disturbances in Patients with Chronic Liver Disease. *Brain Sciences*, 12, 444, 2022. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040444> IF 3.333
- [3] **Plotogea O-M**, Gheorghe G, Stan-Ilie M, Constantinescu G, Bacalbasa N, Bungau S, Diaconu CC. Assessment of Sleep among Patients with Chronic Liver Disease: Association with Quality of Life. *J. Pers. Med.*, 11, 1387, 2021. <https://doi.org/10.3390/jpm11121387> IF 3.508
- [4] **Plotogea O-M**, Ilie M, Bungau S, Chiotoroiu AL, Stanescu AMA, Diaconu CC. Comprehensive Overview of Sleep Disorders in Patients with Chronic Liver Disease. *Brain Sciences*, 11, 142, 2021. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020142> IF 3.333
- [5] **Plotogea O**, Ilie M, Sandru V, Chiotoroiu A, Bratu O, Diaconu C. Cardiovascular and Metabolic Consequences of Liver Transplantation: A Review. *Medicina*, 55, 489, 2019. <https://doi.org/10.3390/medicina55080489> IF 1.205