

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ
GASTROENTEROLOGIE

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CARMEN FIERBINȚEANU BRATICEVICI

Student-doctorand:

ROXANA-EMANUELA HULEA (POPOIAG)

2023

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

MEDICINĂ GENERALĂ

GASTROENTEROLOGIE

**FACTORII PREDICTIVI AI DIAGNOSTICULUI ȘI
MORTALITĂȚII PERITONITEI BACTERIENE SPONTANE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CARMEN FIERBINTEANU BRATICEVICI

Student-doctorand:

ROXANA-EMANUELA HULEA (POPOIAG)

2023

CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate

Lista abrevieri și simboluri

Introducere.....	1
I. PARTEA GENERALĂ.....	2
1. Ciroza hepatică.....	2
1.1. Incidența și prevalența.....	2
1.2. Etiologie.....	3
1.3. Metode de diagnostic.....	9
1.4. Complicații.....	17
1.4.1. Encefalopatia hepatică.....	17
1.4.2. Hemoragia variceală.....	19
1.4.3. Sindromul hepato-renal.....	22
1.4.4. Sindromul hepato-pulmonar.....	25
1.4.5. Hipertensiunea porto-pulmonară.....	28
1.4.6. Hidrotoraxul hepatic.....	30
1.4.7. Cardiomiopatia cirotică.....	31
1.4.8. Ascita.....	34
1.4.9. Hiponatremia.....	38
1.4.10. Carcinomul hepatocelular.....	40
2. Peritonita bacteriană spontană.....	42
2.1. Incidența și prevalența.....	42
2.2. Caracteristici clinice.....	43
2.3. Metode de diagnostic.....	44
2.4. Tratamentul peritonitei bacteriene spontane.....	48
2.4.1. Tratamentul curativ.....	48
2.4.2. Tratamentul profilactic.....	50

2.5. Prognostic.....	51
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	53
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	53
4. Metodologia generală a cercetării.....	54
5. Studiul 1. Factorii predictivi ai diagnosticului peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ciroză hepatică în ultima decadă în județul Constanța.....	55
5.1. Introducere.....	55
5.2. Pacienți și metode.....	56
5.3. Rezultate.....	59
5.4. Discuții	95
5.5. Concluzii.....	101
6. Studiul 2. Factorii predictivi ai mortalității peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ciroză hepatică în ultima decadă în județul Constanța.....	103
6.1. Introducere.....	103
6.2. Pacienți și metode.....	104
6.3. Rezultate.....	106
6.4. Discuții.....	138
6.5. Concluzii.....	143
7. Contribuție personală.....	144
BIBLIOGRAFIE.....	146
ANEXE.....	173

Introducere

Am ales ca temă de cercetare peritonita bacteriană spontană (PBS) ținând cont de faptul că reprezintă una dintre cele mai răspândite infecții la bolnavii diagnosticați cu ciroză hepatică (CH), are o frecvență diferită și o rată de mortalitate semnificativă, deși există ghiduri pentru diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni. Astfel, gold standardul actual de diagnostic al PBS implică efectuarea unei paracenteze cu detecția numărului de polimorfonucleare neutrofile (PMN) din lichidul de ascită. Această tehnică este o metodă invazivă și poate fi grevată de apariția complicațiilor.

Consider că unul dintre cei mai importanți factori în tratarea acestei boli este depistarea precoce, din acest motiv identificarea unor parametri non-invazivi, accesibili și ușor de implementat, care au rol predictiv pentru diagnosticul pacienților cu PBS este esențială. Prin urmare, în ultima perioadă s-a acordat o atenție deosebită tehnicilor non-invazive pentru predicția PBS, în special a unor modele de predicție, care sunt simple, disponibile și fiabile, ce implică parametri ușor de colectat în spitale și ajută medicii să înceapă tratamentul fără întârziere pentru a evita apariția complicațiilor. Cu toate acestea, datele din literatură nu au demonstrat dacă aceste metode non-invazive sunt suficient de precise pentru a identifica dezvoltarea PBS la bolnavii cu CH și sunt de părere că aceste inițiative și zone de incertitudine ar trebui să fie în centrul cercetărilor viitoare.

Această lucrare are ca scop identificarea unor factori predictori ai diagnosticului și mortalității pacienților cu PBS, care pot fi încorporați într-un algoritm de predicție non-invaziv și demonstrarea aplicabilității acestuia în practica clinică.

I. PARTEA GENERALĂ

1. Ciroza hepatică

1.1 Incidența și prevalența.

Conform datelor oferite de Organizația Mondială a Sănătății (OMS), în țările Europei de Est la începutul anilor 1950, cea mai mare rată de mortalitate s-a înregistrat în Ungaria (57,5/100 000 de bărbați și 22,0/100 000 de femei), România (34,8/100 000 de bărbați și 17,1/100 000 de femei), Cehoslovacia și fosta Iugoslavie [1]. Deși în majoritatea țărilor din lume mortalitatea a scăzut, în Marea Britanie și în țările din Europa Centrală și de Est există încă un trend

ascendent ca urmare a creșterii prevalenței consumului de alcool [2]. În perioada 1970-2015, țările din Europa de Sud și Vest au înregistrat o rată de mortalitate scăzută, în schimb ce țările din Europa de Est și Nord au suferit o creștere importantă [3].

1.2. Etiologie

Consumul de alcool, infecția cu virusul hepatic B (VHB) și virusul hepatic C (VHC) sunt în continuare printre principalele etiologii ale CH și bolii hepatice.

Conform OMS, alcoolul reprezintă un factor de risc implicat în apariția a peste 200 de boli și provoacă la nivel global 5,9% decese iar în grupa de vârstă 20-39 de ani provoacă peste 25% decese [4].

VHB și VHC sunt recunoscute ca fiind implicate în apariția hepatitelor acute și cronice ce pot evolua către stadiul de CH, cancer hepatic și chiar deces [5]. În perioada 2000-2015, țările cu cea mai mare prevalență a hepatitei virale B (HVB) au fost România și Grecia (3,3%) în schimb ce majoritatea țărilor au avut prevalența aproximativ de 1% sau mai puțin [6].

Steatoza hepatică non alcoolică cuprinde o serie de afecțiuni care pot evolua de la stadiul de steatoză hepatică simplă până la stadiul de steatohepatită unde își face apariția apoptoza, inflamația și fibroza cu o evoluție progresivă către ciroza criptogenetică [7].

Hepatita autoimună (HAI) se manifestă ca o boală inflamatorie cronică a ficatului iar pentru diagnostic este necesară detecția autoanticorpilor serici, hipergamaglobulinemiei și modificările histologice specifice. Diagnosticul corect trebuie să excludă celelalte boli care pot mima hepatita autoimună și anume: etiologia virală, medicamentoasă, alcoolică, ereditară (boala Wilson, hemocromatoza), metabolică și bolile colestatice mediate imun [8].

Ciroza biliară primitivă (CBP) este o boală hepatică autoimună caracterizată prin coleastăz și inflamație cronică al cărei diagnostic necesită prezența a 2 criterii din următoarele 3: anticorpi-mitocondrii (AMA) pozitivi, coleastăz persistentă inexplicată manifestată prin valoare crescută a fosfatazei alcaline pe parcursul a 24 de săptămâni și/sau modificări histologice caracteristice. Biopsia hepatică este indicată atunci când lipsesc anticorpii specifici CBP sau când se ridică suspiciunea HAI sau NAFLD [9].

Colangita sclerozantă primitivă este o boală cronică, autoimună, care afectează căile biliare mari, intra și extra hepatice. În comparație cu CBP unde afectarea este predominantă asupra căilor biliare mici și apare mai frecvent la femei, CSP se întâlnește mai frecvent la

bărbații cu vârsta medie de 40 ani. Diagnosticul se susține pe modificările colangiografice ale căilor biliare (stricturi multifocale și dilatații segmentare) cu excluderea colangitei sclerozante secundare [10].

Hemocromatoza ereditară este o afecțiune autozomal-recesivă, manifestată printr-o supraîncărcare cu fier și asociată cu o mutație a genei HFE [11]. Markerii indirecti ai depozitului de fier, capacitatea totală de legare a fierului și feritina serică, sunt utilizați inițial în suspiciunea diagnosticului de hemocromatoză.

Boala Wilson este o afecțiune autozomal recesivă, care apare ca urmare a mutației genei ATP7B situate la nivelul cromozomului 13 și care codifică ATP-aza transportatoare de cupru. Toate acestea duc la un exces de cupru la nivelul țesutului hepatic și extrahepatic cu apariția manifestărilor clinice ale bolii [12]. Acestea pot varia de la starea de asimptomatic până la apariția manifestărilor hepatice cronice, neuropsihiatrice sau chiar insuficiență hepatică fulminantă.

Boala hepatică cronică produsă de toxicitatea medicamentelor nu este frecventă, prezintă de obicei modificări ușoare ale probelor hepatice, cu excepția unui număr mic de cazuri care dezvoltă CH de la debut. Printre factorii de risc asociați cu evoluție cronică, se numără vârsta înaintată, dislipidemia și severitatea episodului acut [13].

1.3 Metode de diagnostic.

Metode invazive

Deși biopsia hepatică încă este considerată „gold standard” deoarece oferă informații suplimentare în cazuri selecționate, are și anumite limitări legate de eșantionarea eronată sau variabilitate mare între observatori [14].

Hipertensiunea portală (HTP) este responsabilă pentru majoritatea complicațiilor CH iar măsurarea sa prin gradientul de presiune venos hepatic (HVPG) poate aduce informații prognostice mai valoroase decât biopsia hepatică în anumite situații.

Presiunea portală se poate determina prin măsurarea HVPG fiind definit ca diferența dintre presiunea din vena portă și vena cavă inferioară, cu o valoare normală cuprinsă în intervalul 3-5 mm Hg. Astfel o valoare >5 mm Hg este sugestivă pentru boală cronică avansată compensată (cACLD). . O valoare > 10 mm Hg indică apariția complicațiilor (decompensarea clinică, apariția varicelor) [15].

Endoscopia digestivă superioară (EDS) este o metodă prin care se pot identifica atât prezența varicelor eso-gastrice cât și semnele care indică un risc crescut de sângerare (varicele mari sau „punctele roșii”). Actual la conferința consensului Baveno VI se recomandă evitarea efectuării EDS la pacienții cu cACLD care au o rigiditate hepatică măsurată prin elastografie < 20 kPa și o valoare a trombocitelor > 150 000 mm³ datorită riscului scăzut de a prezenta varice „cu risc crescut” [16].

Metode non invazive

Acidul hialuronic în combinație cu teste indirecte precum bilirubina (BT), gamaglutamil-transferaza, alfa 2- macroglobulina, vârsta și sexul formează Hepascore.

Scorul enhanced liver fibrosis (ELF) cuprinde o combinație între testele directe (acid hialuronic, TIMP-1 și P3NP) și vârstă.

Dintre testele non-invazive indirecte valoarea trombocitelor este utilizată destul de frecvent în practică însă în combinație cu alte teste deoarece reprezintă prima și cea mai frecventă modificare pe care pacienții cu CH o prezintă [17]

Scorul AST-platelet ratio index (APRI) se bazează pe o formulă care conține valoarea AST și valoarea trombocitelor, a cărei utilitate în diagnosticul fibrozei a fost validată în special la pacienții cu HVC [18].

Fibrotest este o formulă patentată care utilizează doi parametrii clinici (vârsta și sexul) și 5 parametrii biologici (BT, GGT, alfa 2- macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteina), ale cărei rezultate sunt corelate cu stadiile de fibroză din scorul METAVIR, inițial dezvoltat pe pacienți cu HVC [19].

Scorul FIB4 se bazează pe o formulă care conține vârsta, valoarea transaminazelor serice și a trombocitelor. A fost inițial dezvoltat și validat la pacienții cu HIV coinfectați cu HCV [20] iar ulterior validat pentru pacienții cu ciroză hepatică virală C.

Scorul FibroMeter include vârsta și o serie de parametrii biologici: trombocite, indicele de protrombină, AST, macroglobulina G2, acidul hialuronic, porțiunea azotată a ureei (BUN).

FibroScan este o metodă ușor de realizat, ce necesită un timp scurt al procedurii și se poate efectua chiar și la patul bolnavului. Însă, la pacienții obezi are o aplicabilitate redusă chiar și cu ajutorul sondei XL care deși reduce rata eșecului crește rata rezultatelor nesigure iar la pacienții cu ascită nu se recomandă [21].

Elastografia tranzitorie (TE) are abilitatea, cu o acuratețe mare de a identifica pacienții cu hipertensiune portală clinic manifestă (CSPH) însă nu reprezintă o metodă optimă în identificarea varicelor gastroesofagiene [22].

Tehnica Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) permite măsurarea unei regiuni de interes pentru estimarea elasticității hepatice, se poate utiliza și la pacienții cu obezitate iar tehnica Two Dimensional Shear Wave Elastography (2D-SWE) permite măsurarea elasticității hepatice în timp real și poate fi utilizată și la pacienții cu ascită [23].

Elastografia prin Rezonanță Magnetică (MRE) prezintă unele avantaje în comparație cu alte metode de elastografie prin ultrasonografie și anume: permite măsurarea elasticității unei zone mai largi, este mai puțin operator-dependentă și are o rată mai mică de erori tehnice [24].

Investigații imagistice în diagnosticul CH

Ecografia poate furniza semne legate de morfologia hepatică cât și semne ale HTP. Semnele legate de morfologie includ: aspectul nodular al ficatului, hipertrofia de lob stâng sau caudat iar printre semnele fundamentale ale CSPH se numără: colateralele abdominale porto-sistemice, splenomegalia, dilatația axului venos porto-splenic-mezențeric, ascita minimă, fluxul hepatofug în sistemul venos portal, scăderea vitezei fluxului în sistemul venos portal și lipsa variabilității în inspir/expir a venei splenice și mezențeric [25].

Modificările morfologice hepatice pot să nu apară în stadiile incipiente ale cirozei în secțiunile transversale, astfel evaluarea prin computer tomograf și rezonanță magnetică nucleară nu este utilă în acest stadiu. În stadiile mai avansate se pot observa o serie de semne precum: suprafața nodulară hepatică, hipertrofia lobului caudat, hipertrofia segmentelor II, III și atrofia segmentelor IV, VI, VII de la nivelul lobului drept hepatic, mărirea spațiului periportal hilar, fosa vezicii biliare extinse, lărgirea fisurilor interlobare. Semnul cu o mare acuratețe diagnostică este reprezentat de raportul dintre lățimea transversală a lobului caudat și lățimea lobului drept mai mare sau egal cu 0,65 [26].

1.4 Complicațiile cirozei hepatice

1.4.1 Encefalopatia hepatică

EH este o complicație a disfuncției hepatice, determinată de insuficiența hepatică acută și CH și/sau prezența șunturilor porto-sistemice. Se manifestă ca un spectru de manifestări neuropsihiatrice care pot varia de la afectare cognitivă minimă până la stadiul de comă [27].

Principalele recomandări în tratarea EH conform ghidului european și american sunt reprezentate de identificarea și tratarea factorilor precipitanți, utilizarea lactulozei ca primă opțiune terapeutică, asocierea rifaximinei în prevenirea recurenței, utilizarea BCAA (aminoacizi cu lanț ramificat) și LOLA (L-ornitină-L-aspartat), neomicinei sau a metronidazolului ca alternativă la pacienții care nu răspund la terapia convențională.

1.4.2 Hemoragia variceală

Hemoragia variceală constituie o urgență gastroenterologică ce necesită internarea pacientului în secția de terapie intensivă. Managementul hemoragiei variceale include: resuscitare volemică, antibioterapie profilactică, terapie cu medicamente vasoactive și efectuarea endoscopiei digestive superioare în primele 12 ore de la prezentare.

Transfuziile sangvine trebuie efectuate conservator cu scopul de a menține o valoare a hemoglobinei (Hb) între 7 și 9 g/dl. Ceftriaxona administrată în doză de 1g/24 h pe o scurtă durată (maximum 7 zile) constituie antibioticul eficient în profilaxia infecțioasă. Dintre medicamentele vasoactive se pot utiliza somatostatina sau analogul său octeotrid, vasopresina sau analogul său terlipresina [15].

1.4.3 Sindromul hepato-renal

Sindromul hepato-renal (HRS) reprezintă o complicație severă care poate să apară la pacienții cu ciroză hepatică și ascită, la pacienții cu insuficiență hepatică acută severă sau hepatita acută alcoolică severă. Tratamentul pacienților care îndeplinesc criteriile de HRS-AKI constă în administrarea de vasoconstrictoare asociate cu albumină [28].

1.4.4. Sindromul hepato-pulmonar

Sindromul hepato-pulmonar (HPS) se caracterizează prin triada oxigenării arteriale anormale cauzată de dilatații vasculare intrapulmonare în contextul unei boli hepatice avansate, HTP sau șunturi portosistemice congenitale. Ecocardiografia cu substanță de contrast reprezintă standardul de aur pentru diagnosticul vasodilatației pulmonare. Transplantul hepatic reprezintă singurul tratament eficient, care poate realiza o supraviețuire de 88% la 5 ani posttransplant la pacienții cu HPS [29].

1.4.5. Hipertensiunea portopulmonară

Hipertensiunea portopulmonară (POPH) se caracterizează prin hipertensiune arterială pulmonară care apare în contextul hipertensiunii portale, cu sau fără boală hepatică avansată. Diagnosticul necesită excluderea altor cauze de hipertensiune pulmonară precum: tromboembolismul cronic, afecțiuni pulmonare cronice/hipoxie, insuficiența cardiacă cronică stângă [28]. Conform ghidului AASLD, screeningul POPH la pacienții candidați pentru transplant hepatic, se realizează cu ajutorul ecocardiografiei. La o valoare a presiunii ventriculare sistolice drepte ≥ 45 mmHg se indică cateterizarea dreaptă a inimii [30].

1.4.6. Hidrotoraxul hepatic

Hidrotoraxul hepatic (HH) este definit ca o acumulare excesivă (> 500 ml) de transudat în cavitatea pleurală la pacienții cu ciroză hepatică decompensată, în absența unor afecțiuni cardiace și pulmonare. Diagnosticul necesită efectuarea unei toracocenteze cu analiza lichidului pleural pentru a exclude prezența infecției sau altor patologii pulmonare. Tratamentul de primă linie al HH este similar cu cel al ascitei și constă în restricție de sodiu și tratament diuretic. În ciuda acestei terapii, aproximativ 21% până la 26% dintre pacienți dezvoltă hidrotorax refractar iar singurul tratament efectiv îl constituie transplantul hepatic [31].

1.4.7. Cardiomiopatia cirotică

Cardiomiopatia cirotică este definită ca o disfuncție cardiacă cronică caracterizată prin afectarea sensibilității contractile la stimulii de stres și/sau relaxare diastolică afectată și anomalii electrofiziologice în absența unor boli cardiace cunoscute. În prezent nu există un tratament specific al acestei afecțiuni. Episodul de decompensare cardiacă poate urma aceleași principii ca și la pacienții non-cirolici incluzând restricție de sare și lichide, diuretice și medicamente care reduc preîncărcarea [32].

1.4.8 Ascita

Dezvoltarea ascitei la pacienții cu CH este asociată cu un prognostic slab, deoarece mortalitatea la un an este de aprox 40% iar la 2 ani de aprox 50% [33]. Din acest motiv, pacienții cu ascită de grad 2 și 3 trebuie evaluați ca și posibili candidați pentru transplantul hepatic.

Tratamentul ascitei necomplicate depinde de gradul de severitate. Astfel, ascita de gradul 1 nu necesită tratament. În schimb, ascita de gradul 2 necesită restricție sodată și tratament diuretic. Paracentezele de volum mare combinate cu administrarea albuminei umane reprezintă terapia de primă linie pentru pacienții cu ascită de gradul 3 [34].

Ascita refractară apare în aproximativ 5%-10% din totalitatea cazurilor de ascită și este asociată cu o rată crescută de mortalitate. Rata medie de supraviețuire la 1 an este de aproximativ 50% [35].

1.4.9. Hiponatremia

Hiponatremia reprezintă una dintre cele mai frecvente diselectrolitemii la pacienții cu ciroză hepatică avansată și este definită ca o concentrație de Na seric <130 mmol/l, însă și o valoare <135 mmol/l trebuie considerată hiponatremie în populația generală de pacienți.

Pacienții cu ciroză hepatică pot dezvolta într-o proporție mai mare hiponatremie hipervolemică din cauza creșterii volumului extracelular și într-o proporție mai mică hiponatremie hipovolemică prin pierderea lichidului extracelular (tratament excesiv cu diuretice sau laxative). Tratamentul în hiponatremia hipervolemică constă în restricție lichidiană și măsuri care să intensifice excreția renală a apei libere [36].

1.4.10. Carcinomul hepatocelular

HCC reprezintă o cauză principală de deces, fiind estimată a fi cea de-a patra cea mai frecventă cauză de deces prin cancer din întreaga lume. Diagnosticul definitiv se realizează prin CT cu substanță de contrast și/sau RMN. Semnele tipice sunt reprezentate de hipervascularitate în faza arterială tardivă și eliminarea rapidă a contrastului („wash out”) în faza venoasă portală și/sau fazele întârziate. Diagnosticul histologic prin biopsie hepatică poate fi necesar dacă HCC se dezvoltă la pacientul non-cirotic și dacă testele imagistice sunt neconcludente [37].

Sistemul de stadializare Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) a fost validat în mod repetat și este recomandat pentru predicția prognostică și alocarea tratamentului [38]. Transplantul hepatic reprezintă cea mai definitivă opțiune de tratament, deoarece elimină nu numai tumoarea ci și ficatul, care are o capacitate funcțională limitată [37].

2. Peritonita bacteriană spontană

2.1 Incidență și prevalență

Incidența PBS variază în funcție de populația studiată. Astfel, se estimează că incidența ajunge la 3,5% la 1 an la pacienții din ambulator cu CH decompensată și variază între 7%-30% la pacienții spitalizați [39]. O prevalență mai mare a pneumoniei și ITU și o prevalență mai mică a PBS a fost detectată în centrele asiatice comparativ cu centrele americane și europene [40].

2.2. Caracteristici clinice

Pacienții cu PBS pot avea următoarele simptome: durere abdominală, sensibilitate abdominală, vărsături, diaree, ileus, hiper sau hipo-termie, frisoane, modificarea leucocitelor, tahicardie/ tahipnee, agravarea funcției hepatice, EH, Insuficiență renală, sângerări gastro-intestinale [28].

2.3. Metode de diagnostic

Conform ghidului european, diagnosticul PBS se bazează pe efectuarea unei paracenteze în scop diagnostic, care trebuie efectuată, fără întârziere, în mod ideal în decurs de 6 ore de la internarea sau deteriorarea stării pacientului și înainte de administrarea tratamentului antibiotic. Astfel, analiza lichidului de ascită cu o valoare a $PMN > 250 \text{ mm}^3$ confirmă diagnosticul. Există mai multe variante ale PBS și anume: ascita neutrocitică în care $PMN \geq 250 \text{ mm}^3$ iar cultura este negativă și bacterascita în care $PMN < 250 \text{ mm}^3$ iar cultura este prezentă [28]. Diagnosticul de certitudine necesită excluderea unei peritonite bacteriene secundare.

Prin urmare, Gold standardul în diagnosticul PBS este reprezentat de valoarea PMN din lichidul de ascită, însă au fost studiați diferiți markeri de laborator care ar putea fi utili în diagnosticul prompt și predicția răspunsului la tratamentul inițial. Cu toate acestea, datele sunt limitate și necesită studii ulterioare pentru confirmarea rezultatelor.

2.4. Tratamentul PBS

La pacienții cu infecție comunitară, în zonele cu grad redus de rezistență bacteriană, tratamentul antibiotic de elecție îl constituie cefalosporinele de generație a treia. În schimb, în zonele cu grad ridicat de rezistență bacteriană, piperacilin/tazobactam sau carbapenem reprezintă opțiunile terapeutice corespunzătoare. Pentru infecțiile dobândite în cadrul asistenței medicale

sau infecțiile nosocomiale, în zonele cu o prevalență ridicată de ESBL, carbapenem constituie antibioticul de elecție și ar trebui utilizat în combinație cu glicopeptide sau daptomicină sau linezolid în zonele cu prevalență ridicată a bacteriilor gram-pozitive MDR[28].

Pacienții care prezintă un real beneficiu în urma tratamentului cu albumină sunt pacienții care au avut un istoric de insuficiență renală (BUN>30 mg/dl, creatinina> 1mg/dl) sau decompensare hepatică severă (BT>5mg/dl) iar doza standard recomandată este de 1,5 g/kg în momentul diagnosticului și 1g/kg în ziua a treia de tratament [41].

Pacienții care au indicație de tratament profilactic sunt: pacienții cu hemoragia digestivă superioară, pacienți cu o valoare scăzută a proteinelor totale din lichidul de ascită asociată cu insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală și absența unui episod anterior de PBS (profilaxie primară) și pacienții care au prezentat anterior episoade de PBS (profilaxie secundară) [41].

Utilizarea tratamentului cu norfloxacină în doză de 400 mg/zi sau ciprofloxacină 500 mg/zi sau, alternativ, cotrimoxazol (160 mg trimetoprim și 800 mg sulfametoxazol)/ zi în timpul spitalizării s-a dovedit util în reducerea incidenței PBS precum și a incidenței infecțiilor extraperitoneale și a mortalității pe termen scurt [42]. Pacienții care s-au recuperat după un episod de PBS ar trebui să primească tratament profilactic pe termen lung cu norfloxacină (400 mg/zi) iar în situațiile în care tratamentul cu norfloxacină este indisponibil, ciprofloxacina administrată oral poate fi o alternativă acceptabilă [28].

2.5 Prognostic

Rata mortalității la un an, doi și trei ani pentru pacienții spitalizați din cauza PBS a fost de 53,9%, 61,4% și, respectiv, 66,5%. De asemenea, pacienții cu CH și PBS au avut un risc de 2,5 ori a mortalității la 3 ani, comparativ cu cei fără ascită [43].

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteza de lucru

PBS este o complicație a pacienților cu ciroză hepatică, cu o morbiditate și mortalitate crescută. Diagnosticul și tratamentul prompt pot reduce riscul de evoluție către un eveniment nefavorabil.

Obiective generale:

- corelarea apariției PBS cu date epidemiologice, clinice și paraclinice
- identificarea unui model de predicție al diagnosticului
- corelarea mortalității PBS cu date epidemiologice, clinice și paraclinice
- identificarea unui model de predicție al mortalității

4. Metodologia generală a cercetării

Datele obținute în urma protocoalelor de studiu au fost introduse într-o bază de date și prelucrate cu ajutorul programelor SPSS 23.0 și Microsoft Excel 2010.

Pentru partea de statistică descriptivă, s-au calculat media și deviația standard, respectiv medianele și cuartilele pentru variabilele cantitative, iar pentru cele calitative, frecvențe și procente. Pentru a compara datele cantitative, în funcție de normalitatea datelor, au fost folosite testele Student t-test (pentru două grupuri cu date normal distribuite) și Mann-Whitney (pentru date care nu au avut distribuție normală).

Pentru a verifica existența corelațiilor între variabilele categoriale (sintetizate ca frecvențe și procente) s-au utilizat testele Fisher exact (date binare) și Pearson Chi-square precum și Likelihood Ratio (dacă 20% dintre frecvențele așteptate au fost mai mici de 5).

Probabilitatea de eroare mai mică de 5% ($p < 0,05$) a fost considerată prag de semnificație.

În teză au mai fost incluse și reprezentări grafice cum ar fi diagrame de tip pie, de tip bar simple și stratificate pentru date sintetizate ca frecvențe și procente.

Curba ROC a fost utilizată pentru determinarea unui punct de cut-off optim pentru test, precum și pentru evaluarea preciziei per-total al testului. Valabilitatea testelor s-a estimat folosind aria de sub curbă (AUROC) cu interval de confidență de 95%.

5. Studiul 1.

Factorii predictivi ai diagnosticului peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ciroză hepatică în ultima decadă în județul Constanța

5.1 Introducere

PBS reprezintă una dintre cele mai frecvente infecții pe care pacienții cu ciroză hepatică o pot dezvolta și în ciuda recomandărilor de diagnostic și tratament prezentate în ghidul european există neconcordanțe în ceea ce privește practica curentă. Provocarea diagnosticului rezidă din faptul că pacienții nu prezintă întotdeauna o simptomatologie evidentă iar din acest motiv o paracenteză în scop diagnostic este necesară. Conform datelor din literatură, paracenteza este efectuată tardiv ducând la întârzierea diagnosticului și implicit apariția complicațiilor.

Numeroase metode non-invazive au fost studiate pentru un diagnostic mai rapid și pentru evitarea paracentezei însă datele sunt contradictorii. Studiul de față are drept scop principal evaluarea factorilor ce ar putea fi utilizați pentru predicția PBS și realizarea unui model de predicție al diagnosticului, care să fie non-invaziv și accesibil.

5.2 Pacienți și metode

Am condus un studiu retrospectiv observațional care a inclus 216 pacienți diagnosticați anterior cu ciroză hepatică de diverse etiologii și ascită, în cadrul clinicii de Gastroenterologie a Spitalului Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei”, Constanța, în perioada ianuarie 2010-decembrie 2019. Studiul s-a efectuat cu aprobarea comisiei de etică a Spitalului Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Constanța, păstrând confidențialitatea datelor pacienților.

Criterii de includere în lot:

- pacienți cu vârsta peste 18 ani cu diagnostic stabilit de CH (clinic, biologic, ecografic, endoscopic sau histologic conform criteriilor ghidurilor de diagnostic) și ascită cu un sublot de pacienți cu vârsta peste 18 ani cu diagnostic stabilit de PBS (conform criteriilor ghidurilor de diagnostic) cu sau fără cultură pozitivă

Criterii de excludere:

- pacienți diagnosticați cu ascită hemoragică sau peritonită de cauza chirurgicală
- pacienți diagnosticați cu o altă infecție diagnosticată decât PBS precum infecția de tract respirator superior și inferior, infecția de tract urinar, otita medie
- pacienți cu evidență de malignitate intra sau extrahepatică
- pacienți cu afecțiuni hematologice, boli inflamatorii noninfecțioase precum spondilita anchilozantă și artrita reumatoidă
- paciente cu sarcină actuală sau recentă

Lotul de pacienți a fost împărțit în două subloturi și anume: 72 pacienți cirofici diagnosticați cu PBS și 144 pacienți cirofici care nu au prezentat acest diagnostic. La constituirea lotului de pacienți s-a realizat o analiză a foii de observație care a cuprins: factorii epidemiologici, severitatea cirozei hepatice evaluată prin scorul Child-Pugh, prezența antecedentelor de HDS și EH, examenul clinic, prezența în antecedentele personale patologice a comorbidităților cardiace și pulmonare, factorii paraclinici: valorile leucocitelor serice, hemoglobinei (Hb), trombocitelor, BT, albuminei, creatininei, INR-ului, vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH)-ului, aspartat aminotransferazei (AST), alanin amonotranferazei (ALT), raportului dintre neutrofile și limfocite (NLR), sodiului (Na) și a rezervei alcaline (RA), valorile leucocitelor și a polimorfonucleare neutrofile (PMN) din lichidul de ascită și metodele imagistice. Diagnosticul PBS s-a bazat pe numărul de PMN în lichidul de ascită ≥ 250 celule/mm³ și/sau cultură pozitivă.

Analiza statistică

Datele experimentale au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics 23.

Subcapitolele 5.3 și 5.4. Rezultate și discuții

În studiu au fost incluși 216 pacienți cirofici pentru care se înregistrează și se prelucrează date clinice, biologice și paraclinice, apoi se calculează impactul acestora asupra detecției PBS. În lotul studiat predomină sexul masculin iar ca și etiologie predominantă se remarcă ciroza hepatică alcoolică.

În studiul de față nu s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta și apariția PBS între grupul de pacienți diagnosticați cu PBS (media de vârstă a fost 59,29 ani) și cei fără PBS (media a fost de 62,23 ani), ($p=0,061$, Independent Samples Test).

Referitor la scorul Child-Pugh, au existat diferențe semnificativ statistic în ceea ce privește clasa B și C la pacienții cu PBS comparativ cu cei fără PBS. Un procent de 71,5 % dintre pacienții fără PBS au fost încadrați în clasa B vs. 29,1% dintre pacienții cu PBS și 70,8% dintre pacienții cu PBS au fost încadrați în clasa C vs. 28,5% dintre pacienții fără PBS ($p<0,001$). Cu toate acestea, scorul Child Pugh nu a fost identificat ca factor de prezicere a PBS.

În studiul efectuat nu s-a constatat o corelație în ceea ce privește valorile medii ale transaminazelor și ale hemoglobinei și apariția PBS.

Analiza lichidului de ascită a arătat niveluri semnificativ mai mari statistic ale leucocitelor și PMN-urilor la pacienții cu PBS comparativ cu cei fără PBS ($p<0,001$, Mann Whitney Test). Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele din studiul lui Mohammed et al. [44] care a raportat o valoare mai mare a leucocitelor și a PMN-urilor la pacienții cu PBS ($p=0,001$). În schimb, analiza univariată din studiul de față nu a identificat o corelație între valorile leucocitelor și a PMN-urilor din lichidul de ascită și apariția PBS.

Analiza univariată (regresia logistică) confirmă faptul că valorile modificate ale leucocitelor serice, trombocitelor, BT, albuminei serice, INR-ului, creatininei, VSH-ului, Na seric, RA, NLR-ului cât și prezența hemoragiei digestive pot fi utilizați ca factori de predicție în apariția PBS în lotul de pacienți studiați (tabel nr.1).

Tabel nr.1. Analiza univariată (regresie logistică) în ceea ce privește factorii predictorii în apariția PBS

Parametrii	P-value	OR value	95% CI
Leucocite serice ($10^3/\mu\text{l}$)	< 0.001	1,61	1,42-1,83
Trombocite ($10^3/\mu\text{l}$)	< 0.001	0,98	0,98-0,99
BT (mg/dl)	< 0.001	1,79	1,49-2,16
Albumina serica (g/dl)	< 0.001	0,46	0,25-0,82
INR	< 0.001	6,82	3,50-13,29

Creatinina (mg/dl)	< 0.001	1,52	1,13-2,05
VSH(mm/h)	< 0.001	1,30	1,20-1,40
Na (mmol/L)	< 0.001	0,89	0,85-0,93
RA (mmol/L)	0.001	0,89	0,83-0,95
NLR	< 0.001	138,2	26,4-724,2
HDS	< 0.001	6,72	3,59-12,57
Comorbidități cardiace	0.013	0,45	0,24-0,85

În ceea ce privește rolul leucocitelor serice în apariția PBS, în studiul efectuat s-a observat că există diferențe semnificative statistic între valoarea medie a leucocitelor la pacienții cu PBS ($10,61 \cdot 10^3/\mu\text{L}$) comparativ cu valoarea medie la pacienții fără PBS ($6,36 \cdot 10^3/\mu\text{L}$). De asemenea, pentru fiecare unitate adăugată în plus valorii normale, riscul de prezicere a PBS crește de 1,61 ori.

Rezultatele studiului de față arată că pacienții cu PBS prezintă valori medii ale trombocitelor scăzute comparativ cu pacienții fără PBS. Astfel, pentru fiecare unitate care se scade din valoarea normală, șansa de apariție a PBS crește de 0,98 ori. Prin urmare, datele recente din literatură [45] au arătat că trombocitopenia poate fi utilizată ca marker non-invaziv de predicție a PBS, fiind mai des utilizată alături de alți parametri în diverse scoruri de predicție.

Creșterea bilirubinei totale reflectă gradul de afectare hepatică și declinul funcției de sinteză a ficatului, ceea ce poate duce la o scădere semnificativă a sistemului monocit-macrofag cu migrarea bacteriilor și creșterea riscului de apariție a PBS. Studiul lui Xiang et al.[46] confirmă acest lucru și anume valoarea bilirubinei totale (OR =1,003; $p<0,001$) a fost asociată cu o incidență mai mare a PBS. Similar cu rezultatele studiului de față, în care pentru fiecare unitate în plus adăugată (1 mg/dl) față de valoarea normală, riscul de apariție a PBS crește de 1,79 ori ($p<0,001$).

În datele din literatură [47], există o diferență semnificativă statistic între valorile albuminei serice la pacienții cu PBS și cei fără în sensul că pacienții cu PBS au prezentat valori mai scăzute comparativ cu bolnavii fără PBS. Tot odată nu identifică acest parametru ca fiind un predictor în apariția PBS. Contrar acestor date, în studiul efectuat, albumina serică a fost

identificată ca un factor de predicție a PBS iar pentru fiecare unitate (1 g/dl) care se scade din valoarea normală a albuminei serice, riscul de apariție a PBS crește de 0,46 ori ($p < 0,001$).

Măsurarea INR-ului are o capacitate bună de prezicere a PBS, astfel pentru fiecare unitate adăugată în plus față de valoarea normală, riscul crește de 6,82 ori. Studiul efectuat de Metwally et al [45] arată că pacienții cu PBS au o valoare medie a INR-ului de 2,2, comparativ cu 1,8 la pacienții fără PBS ($p < 0,001$). În studiul de față valoarea medie a INR-ului la pacienții cu PBS a fost de 2,24 față de 1,6 la pacienții fără PBS ($p < 0,001$).

În studiul efectuat, măsurarea valorii creatininei este un bun marker non-invaziv de prezicere a PBS. Astfel, pentru fiecare unitate (1 mg/dl) adăugată în plus față de valoarea normală maximă admisă șansa de apariție a PBS crește de 1,52 ori ($p < 0,001$). Pe de altă parte, datele din literatură au demonstrat că o valoare crescută a creatininei reprezintă un factor de risc în apariția afectării renale la bolnavii cu PBS, una din complicațiile acestei boli. Din acest motiv se administrează în mod profilactic albumină pentru a scădea incidența bolii renale și implicit rata de mortalitate la acești pacienți.

De asemenea, în rezultatele acestui studiu [46] ca și în studiul efectuat, valoarea potasiului nu a fost identificat ca un factor de predicție a PBS. În schimb, studiul de față arată că valoarea RA poate fi utilizată în prezicerea PBS (OR=0,89; $p = 0,001$). Însă, în literatura de specialitate nu există o corelație între valoarea RA și apariția PBS.

Biologic, măsurarea nivelului seric al sodiului reflectă starea funcției hepatice iar hiponatremia poate fi un precursor în creșterea permeabilității intestinale și apariția PBS. În acest studiu, s-a constatat că hiponatremia poate fi utilizat ca un parametru util în prezicerea PBS (OR=0,89; $p < 0,001$). Un alt studiu condus de Wang et al.[48] identifică, de asemenea, hiponatremia ca un factor de risc independent pentru PBS (OR=3,54; $p = 0,001$).

Datele din studiu de față arată că prezența HDS are o capacitate bună de prezicere a PBS (OR=6,72; $p < 0,001$) iar studiul efectuat de Ali et al [49] concluzionează că prevalența globală a PBS la pacienții care prezentau HDS este mare (29%).

Din punct de vedere al comorbidităților, s-a observat că 42,4% dintre pacienții fără PBS au avut comorbidități cardiace. Astfel, studiul de față a identificat comorbiditățile cardiace ca un factor protector predictiv în apariția PBS (OR=0,45; $p = 0,013$). Aceste rezultate sunt în discordanță cu studiul lui Thiele et al. [50] în care nu s-au înregistrat diferențe semnificative

statistic cu privire la prezența hipertensiunii arteriale între grupul pacienților cu PBS și grupul control.

În urma analizei multivariate, în studiul efectuat s-a observat că valoarea NLR-ului și a VSH-ului pot fi utilizați ca factori independenți predictori ai PBS. Se constată că valoarea VSH-ului are o foarte bună capacitate de precizie a PBS (AUROC=0,916, $p<0,001$) cu o sensibilitate de 80,56% și o specificitate de 87,50% la o valoare cut-off >33 mm/h (figura nr.1). Cu alte cuvinte, se poate emite ipoteza utilizării VSH-ului ca marker non-invaziv independent cu rol în diagnosticul PBS. Totodată trebuie avut în vedere faptul că deși este un test ieftin, rapid și simplu de efectuat, poate fi afectat de varietate de factori și nu este suficient de sensibil pentru screening.

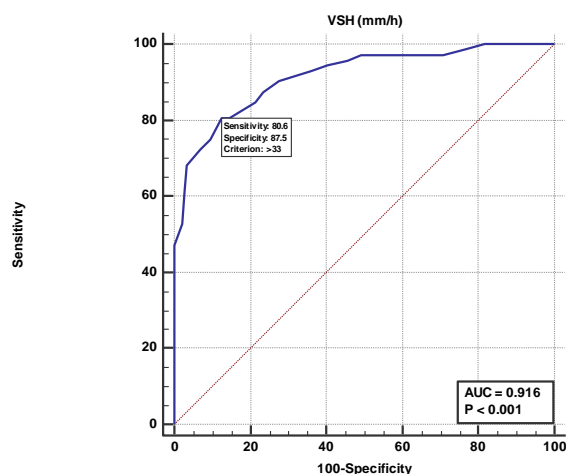


Figura nr.1. Curba ROC privind semnificația VSH-ului în predicția PBS

Evaluarea valorii diagnostice a NLR în PBS a câștigat un interes deosebit însă datele sunt contradictorii în ceea ce privește valoarea cut-off. În studiul efectuat, s-a observat că valorile NLR-ului au fost semnificativ mai mari la pacienții cu PBS comparativ cu bolnavii fără PBS ($p<0,001$). La o valoare cut-off >2,4 valoarea NLR a avut o sensibilitate de 98,61% și specificitate de 81,94% pentru a prezice PBS, cu o acuratețe diagnostică excelentă (AUROC=0,963, $p<0,001$) (figura nr.2).

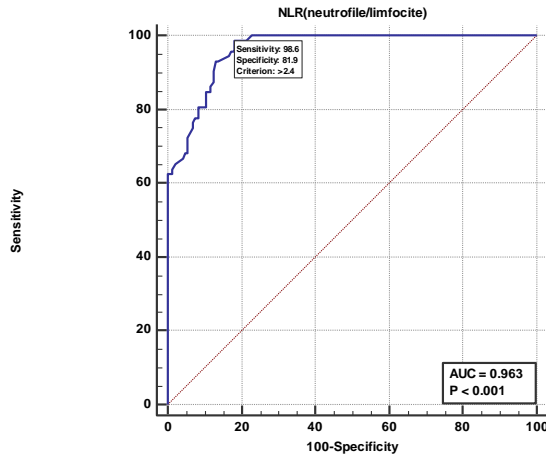


Figura nr.2. Curba ROC privind semnificația NLR-ului în predicția PBS

S-a încercat dezvoltarea unui algoritm non-invaziv de predicție a PBS, ce implică valoarea VSH-ului și a NLR-ului. Aria curbei ROC privind capacitatea de predicție a acestui algoritm a fost de 0,990, cu un interval de confidență 95% de la 0,965 până la 0,999, cu scor excelent de predicție a PBS la pacienții cirofici (figura nr.3).

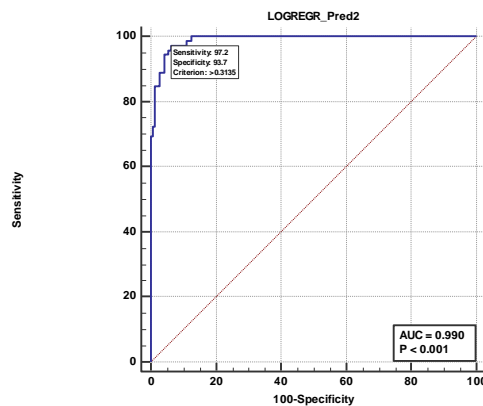


Figura nr.3. Curba ROC pentru modelul de predicție al PBS construit din variabilele VSH și NLR

5.5 Concluzii

1. Prezența PBS, una dintre cele mai severe complicații ale cirozei hepatice, poate fi prezisă cu ajutorul markerilor non-invazivi precum creșterea numărului de leucocite serice, a BT, INR-

ului, creatininei, VSH-ului și scăderea numărului de trombocite, albuminei serice, Na-ului, RA sau valoarea NLR-ului.

2. De asemenea, un alt factor predictiv al PBS este prezența HDS. În modelul de regresie logistică se observă o creștere de apariție a PBS de 6,72 ori ($p < 0,001$).

3. Comorbiditățile cardiace au fost identificate ca un factor protector în apariția PBS (OR=0,45; $p=0,013$).

4. Creșterea numărului de leucocite serice s-a dovedit un marker non-invaziv eficient pentru confirmarea diagnosticului de PBS. În plus, șansa de apariție a PBS crește de 1,61 ori ($p < 0,001$) pentru fiecare unitate în plus adăugată valorii normale a leucocitelor serice.

5. Determinarea valorii BT este un alt marker util pentru prezicerea PBS iar pentru fiecare unitate ce se adaugă la valoarea normală, se adaugă o șansă de apariție de 1,79 ori ($p < 0,001$).

6. Un alt parametru non-invaziv eficient în diagnosticul PBS este determinarea valorii INR-ului iar adăugarea unei unități în plus la valoarea acestuia, crește șansa de apariție a PBS de 6,82 ori ($p < 0,001$).

7. Șansa de apariție a PBS poate fi prezis și prin determinarea valorii creatininei. În plus, analizând modelul de regresie logistică, se constată o creștere a șansei de 1,52 ori ($p < 0,001$).

8. Valori crescute ale VSH-ului reprezintă un marker non-invaziv cu rol în diagnosticarea PBS. În studiul de față s-a observat o specificitate de 80,50% la o valoare cut-off > 33 mm/h și cu o performanță foarte bună (AUROC=0,916, 95% CI între 0,870-0,949).

9. Trombocitopenia poate fi utilizată ca marker non-invaziv de predicție a PBS crescând șansa de apariție de 0,95 ori ($p < 0,001$).

10. Determinarea valorii albuminei serice este un parametru ușor de utilizat în prezicerea PBS iar pentru fiecare unitate ce se scade din valoarea normală, șansa de apariție crește de 0,46 ori ($p < 0,001$).

11. Valorile scăzute ale Na-ului și RA reprezintă alți markeri non-invazivi cu rol în diagnosticul PBS având în vedere că în urma regresiei logistice acești parametrii au avut un risc de prezicere de 0,89 ori ($p < 0,001$ și respectiv $p=0,001$).

12. Valoarea NLR-ului este un parametru non-invaziv relativ recent, cu rol în diagnosticul PBS. În studiul efectuat, se observă o specificitate de 81,94%, la o valoare cut-off $> 2,4$ și o performanță excelentă (AUROC=0,963) în prezicerea PBS.

13. Studiul de față a evidențiat că, deși după analiza univariată mai mulți parametrii au fost semnificativ asociați cu diagnosticul PBS, încorporarea acestora în modelul regresiei logistice multivariate a arătat că numai anumiți parametrii biologici au fost factori predictivi independenți în apariția PBS și anume VSH-ul și NLR-ul. De aceea, includerea acestora într-un algoritm non-invaziv a determinat un model predictiv cu o performanță excelentă (AUROC=0,990) pentru stabilirea diagnosticului de PBS.

6. Studiul 2

Factorii predictivi ai mortalității peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ciroză hepatică în ultima decadă în județul Constanța

6.1 Introducere

Trendul mortalității pacienților cu PBS a cunoscut o scădere în ultima perioadă față de momentul în care această afecțiune a fost descoperită însă rămâne pe o pantă ascendentă în ciuda eforturilor unui diagnostic prompt și a unui tratament eficient administrat conform recomandărilor marilor experți.

Utilizarea tratamentului optim este de multe ori dificilă, cunoscând faptul că în ultima perioadă a avut loc o schimbare a epidemiologiei microbiene implicate în apariția PBS, în sensul creșterii bacteriilor multi drog rezistente. Acestea fiind o cauză a mortalității la pacienții cu PBS. De asemenea, majoritatea pacienților cu ciroză hepatică și PBS dezvoltă insuficiență renală iar valorile crescute ale creatininei constituie un factor predictor al mortalității. Studiul de față are drept scop principal evaluarea factorilor ce ar putea fi utilizați ca și factori predictori ai mortalității.

6.2 Pacienți și metode

Am inclus în acest studiu retrospectiv observațional 72 pacienți diagnosticați anterior cu ciroză hepatică de diverse etiologii și PBS, în cadrul clinicii de Gastroenterologie a Spitalului Județean de Urgență „Sfantul Apostol Andrei”, Constanța, în perioada ianuarie 2010-decembrie 2019. Studiul s-a efectuat cu aprobarea comisiei de etică a spitalului, păstrând confidențialitatea datelor pacienților.

Criterii de includere în lot:

- pacienți cu vârsta peste 18 ani diagnosticați cu ciroză hepatică (clinic, biologic sau histologic conform criteriilor ghidurilor de diagnostic)
- pacienți cu vârsta peste 18 ani diagnosticați cu PBS (cu sau fără cultură pozitivă)

Criterii de excludere:

- pacienți cu peritonită de cauză secundară
- pacienți diagnosticați cu HCC sau alte neoplazii
- pacienți diagnosticați cu comorbidități severe
- pacienți cu HDS activă

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri și anume: 52 pacienți cu PBS curabili și 20 pacienți cu PBS decedați. Datele pacienților au fost colectate din foile de observație.

Diagnosticul de CH a fost efectuat în baza datelor clinice, biologice și ecografice iar diagnosticul PBS în baza unui număr de PMN ≥ 250 celule/mm³ și/sau cultură pozitivă în lichidul de ascită. Au fost analizate datele epidemiologice, etiologia cirozei hepatice, severitatea CH evaluată prin scorul Child Pugh, numărul episoadelor de PBS și simptomatologia, durata și costul internării pacienților. Au fost înregistrate date paraclinice, precum valoarea leucocitelor serice, VSH-ului, Na-ului seric și valoarea leucocitelor și a procentului de PMN din lichidul de ascită. De asemenea datele referitoare la complicațiile dezvoltate de pacienți pe parcursul internării. Au fost studiate tipurile de microorganisme implicate în apariția PBS la pacienții cu cultură pozitivă, durata tratamentului și tipul de antibiotic ales în tratarea acestei afecțiuni.

Analiza statistică

Datele experimentale au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics 23.

Subcapitolele 6.3 și 6.4. Rezultate și discuții

În studiul de față, mortalitatea intraspitalicească în perioada decembrie 2019 și ianuarie 2010 a fost de 27,8%. În datele din literatură există o variație a ratei de mortalitate, care poate fi cauzată, în mare parte, de ghidurile și practica locală, heterogenitatea caracteristicilor

pacienților, variabilitatea în debutul diagnosticului, momentul inițierii antibioterapiei cât și rezistența la antibiotice.

În studiul efectuat, nu s-a observat o corelație între vârsta și sexul pacienților cu PBS și mortalitate. Vârsta medie a pacienților a fost de 59,29 de ani și sexul masculin a fost predominant (66,7%). Referitor la scorul Child Pugh, în clasa C au fost încadrați o proporție semnificativ mai mare de pacienți decedați comparativ cu pacienții curabili (100% versus 59,6%, $p < 0,001$). Cu toate acestea, analiza univariată din studiul de față nu a identificat scorul Child Pugh ca un factor predictor al mortalității la pacienții cu PBS.

Din punct de vedere al culturii și tipului de microorganism identificat nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri de pacienți cu PBS. Într-un procent de 58,3% cultura a fost pozitivă iar *Escherichia coli* a fost identificată în 33,3% de cazuri. În studiul de față au fost identificate cinci cazuri de cultură pozitivă cu *Staphilococcus* (11,9%) iar trei dintre acestea (4,2%) au fost rezistente la metilicină și tratate cu vancomicină. Dintre aceste cazuri, doar un pacient a supraviețuit. Din cauza proporției relativ scăzute de cazuri, datele studiului efectuat au arătat că tipul de microorganisme implicate în apariția PBS nu reprezintă un factor de risc pentru mortalitatea intraspitalicească la acești pacienți.

Rezultatele studiului efectuat sunt similare cu cele din studiul lui Thuluvath et al [51] prin faptul că nu au existat diferențe semnificative statistice în ceea ce privește durata medie de spitalizare între pacienții decedați și cei curabili. În schimb, contrar studiului de față, autorii au observat o creștere a costurilor medii din cauza utilizării crescute a resurselor de către câțiva pacienți.

În ceea ce privește etiologia cirozei hepatice, cea mai frecventă a fost cea alcoolică într-un procent de 61,1% urmată de etiologia virală C în proporție de 30,6%. Particular, s-a observat că o proporție mai mare de pacienți curabili au fost diagnosticați cu ciroză hepatică virală C comparativ cu pacienții decedați (38,5% versus 10%, $p = 0,001$) (tabel nr.1). Astfel, s-a constatat că prezența etiologiei virale C este un factor protector ($OR = 0,17$; $p = 0,001$). O ipoteză pentru această corelație ar putea fi legată de noile tratamente antivirale pentru care există dovezi că pot îmbunătăți regresia histologică a cirozei hepatice iar această îmbunătățire este asociată cu scăderea morbidității [52]

Tabel nr. 1. Analiza univariată prin regresie logistică a factorilor de risc asociați cu mortalitatea la pacienții cu PBS

Parametrii	Coefficienți	Valoare p	OR	95%CI
Febră	0.000492	0.000205	7.77	2.45-24.65
Frisoane	0.000036	0.000004	14.90	4.13-53.72
Encefalopatie hepatică	0.028503	0.000205	3.31	1.13- 9.70
Leucocite serice (10 ³ μL)	0.000875	0.000825	1.16	11.06-1.27
Leucocite ascită (/mm ³)	0.008195	0.012568	1.00	1.00-1.01
% PMN din ascită	0.014296	0.002023	1.04	1.00-1.08
VSH (mm/h)	0.016362	0.004098	1.05	1.00-1.09
Episoade anterioare de PBS	0.007682	0.004479	3.27	1.36-7.83
IRA	0.000831	0.000408	6.92	2.22-21.52
Sepsis	0.001461	0.000079	34.00	3.87-298.34
SIRS	0.000001	0.000000	36.00	8.55-151.48
Etiologia virală C	0.030431	0.018862	0.17	0.03- 0.84

Din punct de vedere al simptomatologiei, s-a observat că există o corelație între apariția febrei și a frisoanelor și mortalitatea intraspitalicească la pacienții cu PBS. Prin urmare, analiza univariată din studiul de față a identificat febra și frisoanele ca factori de precizie a mortalității. Se constată că pentru fiecare unitate în plus de febră (1 grad), riscul de mortalitate crește de 7,77 ori ($p < 0,001$). De asemenea, prezența frisoanelor duce la creșterea riscului de mortalitate de 14,90 ori ($p < 0,001$). Similar, în studiul lui Zakareya et al [53] s-a observat că prezența febrei a fost un factor clinic independent de predicție a mortalității la 1 lună (OR=1,49; 95%CI=1,058-2,182, $p=0,041$) și la 3 luni (OR=1,67; 95%CI=1,230-2,351, $p=0,025$).

Encefalopatia hepatică a fost un alt predictor al mortalității intraspitalicești identificat în studiul efectuat (OR=3,31; $p=0,002$). Rezultate similare au fost observate și în studiul lui Melcarne et al [54] în care encefalopatia hepatică a fost unul dintre factorii de risc independenți ai mortalității la 30 zile (OR=4,34; $p=0,001$).

Un procent crescut dintre pacienții decedați au prezentat un episod anterior de PBS, în comparație cu bolnavii curabili (65% versus 26,9%, $p=0,004$). Astfel, se constată că prezența unui episod anterior al PBS crește riscul de mortalitate intraspitalicească de 3,27 ori (OR) cu un interval de încredere cuprins între 1,36 și 7,83; motiv pentru care reprezintă un factor de

prezicere a mortalității în studiul efectuat. Contrar acestor rezultate, în studiul lui Morsy et al [55] nu s-a observat o corelație între episoadele anterioare de PBS și mortalitate.

În studiul lui Bal et al [56] s-a observat că IRA crește riscul de mortalitate de 2,16 ori (95%CI=1,36-3,42) iar șocul septic de 1,73 ori (95%=1,05-2,83). Aceste date sunt în concordanță cu studiul efectuat, în care s-a constatat că diagnosticul de IRA la pacienții cu PBS crește riscul de mortalitate intraspitalicească de 6,92 ori iar sepsisul de 34 ori, fiind factori predictor ai mortalității ($p < 0,001$). În plus, s-a observat că diagnosticul de SIRS este un alt factor bun de prezicere a mortalității (OR=36, $p < 0,001$).

În studiul efectuat s-a observat că valoarea medie a Na-ului la pacienții decedați a fost semnificativ mai mică comparativ cu pacienții curabili ($p < 0,001$). Cu toate că valoarea Na-ului a avut o capacitate excelentă de prezicere a mortalității, având aria curbei ROC de 0,998, regresia logistică nu l-a identificat ca și factor predictor al mortalității. În schimb, rezultatele lui Morsy et al [55] a identificat valoarea Na-ului ca un factor predictiv al mortalității intraspitalicești la pacienții cu PBS cu o valoare cut-off mai mare (valoarea medie a fost ≤ 126 mmol/L) decât în studiul efectuat (valoarea medie a fost ≤ 120 mmol/L) și o acuratețe de discriminare mai mică (AUROC=0,840).

Rezultatele studiului de față arată că pacienții decedați prezintă valori medii ale leucocitelor serice semnificativ mai mari în comparație cu cei curabili ($18,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ versus $12,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$; $p < 0,001$). Mai mult, studiul efectuat a demonstrat că o valoare cut-off $> 14,39 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ a leucocitelor serice are o bună capacitate de prezicere a mortalității pacienților cu PBS, având o arie a curbei ROC de 0,756. Poca et al [57], a demonstrat că încorporarea valorii leucocitelor serice alături de alți parametri într-un model predictiv are o bună acuratețe de prezicere a mortalității (AUROC=0,850).

În studiul efectuat, s-a demonstrat că exista o corelație între valorile leucocitelor și procentului de PMN din lichidul de ascită și mortalitatea intraspitalicească la bolnavii cu PBS. Astfel, pentru fiecare unitate în plus a leucocitelor din ascită, riscul crește de 1,00 ori (OR) și poate fi un factor predictiv al mortalității, însă cu o acuratețe scăzută, având o curbă ROC de 0,691. De asemenea, pentru fiecare unitate în plus adăugată a PMN-urilor din lichidul de ascită, se remarcă creșterea riscului de mortalitate de 1,04 ori (OR) având o capacitate de prezicere bună (AUROC=0,736). Datele sunt în concordanță cu studiul lui Ahmed et al [58] în care

valoarea leucocitelor și a PMN-urilor din lichidul ascitic au fost asociate semnificativ cu mortalitatea ($p < 0,001$).

Valoarea VSH-ului poate fi utilizat ca un factor de prezicere a mortalității ($OR=1,09$) cu o acuratețe mai mare decât valoarea leucocitelor și a procentului de PMN din lichidul de ascită sau valoarea leucocitelor serice, având aria curbei ROC de 0,777 (figura nr.1). Mai mult, studiul efectuat a demonstrat că o valoare cut-off mai mare de 40 mm/h are o sensibilitate de 84,6% și o specificitate de 71,0% în predicția mortalității.

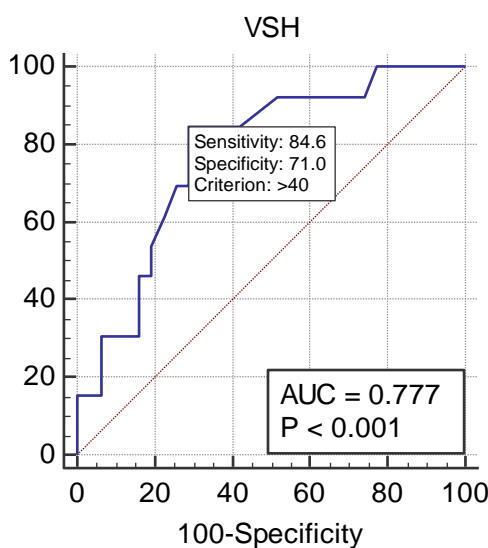


Figura nr.1. Curba ROC privind valoarea VSH-ului în predicția mortalității

Comparativ, se observă că pentru evaluarea riscului de mortalitate, curba ROC pentru variabila Na seric diferă semnificativ de curbele ROC ale variabilelor: leucocite serice ($p=0,0135$), VSH ($p=0,0032$), leucocite din ascită ($p=0,0048$), procent PMN din ascită ($p=0,0026$), în sensul că utilizarea Na seric are o capacitate foarte bună de prezicere a mortalității. Nu poate fi ignorat faptul că și ceilalți parametri pot fi utilizați ca markeri non-invazivi de prezicere a mortalității, dar trebuie folosiți cu precauție (figura nr.2).

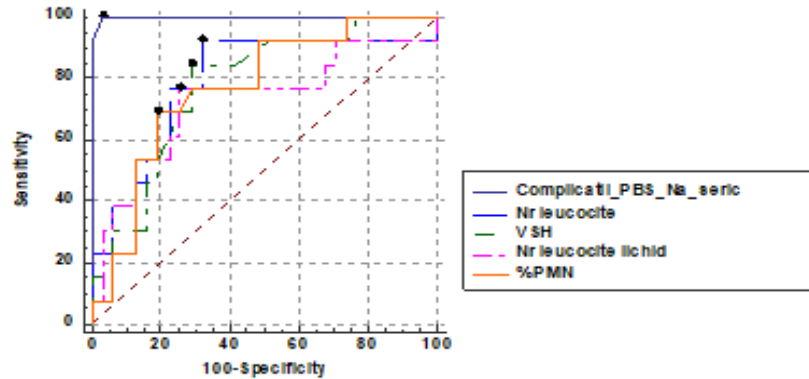


Figura nr.2. Comparație între AUROC privind semnificația Na seric, leucocitelor serice și din ascită, VSH-ului și procentul de PMN din ascită în prezicerea mortalității

S-a încercat dezvoltarea unui model de predicție a mortalității la pacienții cu PBS cu ajutorul regresiei logistice multivariate și astfel SIRS (OR=103,68) și febra (OR=18,71) au rămas singurii factori predictor independenți. Asocierea acestor factori au avut o capacitate excelentă de prezicere a mortalității intraspitalicești având o arie a curbei ROC de 0,940.

ROC curve analysis

Area under the ROC curve (AUC)	0.940
Standard Error	0.0546
95% Confidence interval	0.825 to 0.989

6.5 Concluzii

1. Mortalitatea pacienților cirofici diagnosticați cu PBS se corelează semnificativ statistic cu Scorul Child Pugh C și hiponatremia ($p < 0,001$).
2. Prezența etiologiei virale C a cirozei hepatice reprezintă un factor de protecție independent al mortalității pacienților cu PBS ($p = 0,01$).
3. Prezența unui episod anterior de PBS reprezintă un factor predictor al mortalității intraspitalicești ($p = 0,004$).

4. Determinarea numărului de leucocite serice s-a dovedit un marker non-invaziv cu o bună capacitate de prezicere a mortalității pacienților cu PBS. În studiul efectuat, se observă o sensibilitate de 80%, la o valoare cut-off $>14,39 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ și cu o performanță bună (AUROC=0,756).
5. Mortalitatea pacienților cu PBS poate fi prezisă și de valoarea leucocitelor din lichidul de ascită. În studiul de față se observă o specificitate de 90,4% la o valoare prag >2598 , dar cu o performanță slabă (AUROC=0,691).
6. Valoarea VSH-ului reprezintă un alt factor predictor al mortalității intraspitalicești la pacienții diagnosticați cu PBS (OR=1,05; p=0,016). Utilizând curba ROC, s-a evidențiat o sensibilitate de 84,6% la o valoare cut-off $>40 \text{ mm/h}$ și o bună performanță discriminatorie (AUROC=0,777).
7. De asemenea, determinarea procentului de PMN din lichidul de ascită poate fi utilizat ca un factor predictor independent al mortalității pacienților cu PBS (OR=1,04; p=0,014). În studiul efectuat, se observă o specificitate de 78,8% la o valoare cut-off $>87,6\%$ și o bună performanță (AUROC=0,736).
8. Apariția febrei și a frisoanelor la pacienții cu PBS sunt alți factori de prezicere a mortalității intraspitalicești. Se constată că pentru fiecare unitate în plus de febră (1 grad), riscul de mortalitate crește de 7,77 ori (p<0,001) iar prezența frisoanelor duce la creșterea riscului de mortalitate de 14,90 ori (p<0,001).
9. Prezența EH reprezintă un factor independent de predicție a mortalității pacienților cu PBS. În plus, riscul de mortalitate crește de 3,31 ori (p<0,001) pentru fiecare grad în plus adăugat.
10. Un alt factor de prezicere a mortalității este diagnosticul de IRA la pacienții cu PBS, care crește riscul de mortalitate de 6,92 ori (p<0,001).
11. Apariția sepsisului și a SIRS-ului pot prezice mortalitatea la pacienții cu PBS. În modelul de regresie logistică se observă o creștere a riscului de mortalitate de 34 ori și respectiv 36 ori (p<0,001).
12. Studiul de față a evidențiat că un model de predicție a mortalității pacienților cu PBS care include prezența febrei și a SIRS-ului prezintă o performanță excelentă (AUROC= 0,940).

7. Contribuție personală

În primă etapă am realizat o cercetare a literaturii științifice prin consultarea a peste 200 de referințe bibliografice și a apărut lucrarea intitulată „ Spontaneous bacterial peritonitis: update on diagnosis and treatment” unde am făcut o scurtă trecere în revistă asupra metodelor actuale de diagnostic și tratament ale acestei afecțiuni. De asemenea, contribuția mea personală s-a materializat prin crearea unor modele non-invazive utile atât în ceea ce privește diagnosticul pacienților cu PBS cât și referitor la stratificarea pacienților cu risc crescut de evenimente nefavorabile, care ar beneficia de noi strategii terapeutice în plus față de standardul actual de îngrijire.

Studiile efectuate în cadrul tezei de doctorat au prezentat câteva limitări și anume: limitările inerente unei analize retrospective (date lipsă în foile de observație sau adjudecarea corectă a rezultatelor clinice), preluarea datelor dintr-un singur centru, numărul relativ mic de pacienți implicați și studierea mortalității pe termen scurt (intraspitalicești).

BIBLIOGRAFIE

1. Carlo La Vecchia, Fabio Levi, Franca Lucchini, Silvia Franceschi, Eva Negri. Worldwide patterns and trends in mortality from liver cirrhosis, 1955 to 1990. *Ann Epidemiol.*4:480-486, 1994;
2. Cristina Bosetti, Fabio Levi, Franca Lucchini, Witold A. Zatonski, Eva Negri, Carlo La Vecchia. Worldwide mortality from cirrhosis: An update to 2002. *J Hepatol.* 46:827-839, 2007;
3. Laura Pimpin, Helena Cortez-Pinto, Francesco Negro, Emily Corbould, Jeffrey V. Lazarus, Laura Webber, Nick Sheron, and the members of the EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 69:718-735, 2018;
4. World Health Organisation. WHO factsheet 2015. Accesat din: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/>.
5. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of hepatology.* 45(4):529- 38, 2006;
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA. Stockholm; 2016.
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55: 434-8, 1980;
8. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of auto-immune hepatitis. *J Hepatol.* 31:929–938, 1999;
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 67(01):145–172, 2017;
10. Sanjeev Sirpal, Natasha Chandok. Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol.* 10:265-273, 2017;

11. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 13:399-408, 1996;
12. Mallikarjun Patil, Keyur A. Sheth, Adarsh C. Krishnamurthy, Harshad Devarbhavi. A Review and Current Perspective on Wilson Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 3:321-336, 2013;
13. Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, Stephens C, Ortega-Alonso A, Garcia-Cortes M, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 65:532–542, 2016;
14. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 97(10):2614-2618, 2002;
15. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 65:310–35, 2017;
16. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 63:543–5, 2015;
17. Qamar A a, Grace ND, Groszmann RJ et al. Incidence, prevalence, and clinical significance of abnormal hematologic indices in compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7:689–95, 2009;
18. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med.* 159:372, 2013;
19. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 357:1069–1075, 2001;
20. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 43:1317–1325, 2006;

21. Ferraioli G, Filice C, Castera L et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 3: Liver. *Ultrasound Med Biol* 41: 1161–79, 2015;
22. Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ et al. Transient elastography: a meta-analysis of diagnostic accuracy in evaluation of portal hypertension in chronic liver disease. *Liver Int* 33:62–71, 2013;
23. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 21(41):11567-11583, 2015;
24. Venkatesh SK, Yin M, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 37:544–55, 2013;
25. Badea I. R., Ducea S. M., Petru A. M., Stamatian Fl., *Tratat de ultrasonografie clinică*, Ed. Medicală, București, 1:126-137, 2007;
26. Giuseppe Brancatelli, Michael P. Federle, Roberta Ambrosini, Roberto Lagalla, Alessandro Carriero, Massimo Midiri, Valérie Vilgrain. Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation. *European Journal of Radiology* 61: 57-69, 2007;
27. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol Int*. 12:135-147, 2018;
28. The European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 69: 406- 460, 2018;
29. Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, Wiesner RH, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology*. 57:2427–2435, 2013;
30. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R, Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 59:1144–65, 2014;
31. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol*. 9(31):1197-1204, 2017;

32. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 21(41):11502-21, 2015;
33. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*, 53:397-417, 2010;
34. Garbuzenko DV, Arefyev NO. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites. *World J Gastroenterol.* 25(28):3738-3752, 2019;
35. Zhao R, Lu J, Shi Y, Zhao H, Xu K, Sheng J. Current management of refractory ascites in patients with cirrhosis. *J Int Med Res.* 46(3):1138-1145, 2018;
36. Attar B. Approach to Hyponatremia in Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 13(4):98-101, 2019;
37. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 16(10):589-604, 2019;
38. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol* 69:182–236, 2018;
39. Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med.* 11:13-22, 2019;
40. S. Piano, V. Singh, P. Caraceni, R. Maiwall, C. Alessandria, J. Fernandez, et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology*, 156: 1368-1380, 2019;
41. Biggins, S.W., Angeli, P., Garcia-Tsao, G., Ginès, P., Ling, S.C., Nadim, M.K., Wong, F. and Kim, W.R. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 74: 1014-1048, 2021;
42. Huang, C.-H.; Lee, C.-H.; Chang, C. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Decompensated Liver Cirrhosis—A Literature Review. *Livers* 2:214–232, 2022;

43. Hung, T.H.; Tsai, C.C.; Hsieh, Y.H.; Tsai, C.C. The long-term mortality of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A 3-year nationwide cohort study. *Turk. J. Gastroenterol.* 26:59–162, 2015;
44. Mohammed, M., Ibrahim, W., Salama, M., Abd El Kader, A. The Ratio of Calprotectin to Total Protein as A Diagnostic Marker for Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Liver Cirrhosis and Ascites. *Egyptian Journal of Hematology and Bone Marrow Transplantation*, 6(7): 1-10, 2019;
45. Metwally K, Fouad T, Assem M, Abdelsameea E, Yousery M. Predictors of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhotic ascites. *J Clin Transl Hepatol.* 6:372–376, 2018;
46. Xiang S, Tan J, Tan C, Xu Q, Wen Y, Wang T, Yang C and Zhao W Establishment and Validation of a Non-Invasive Diagnostic Nomogram to Identify Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients With Decompensated Cirrhosis. *Front. Med.* 8:797363, 2022;
47. Abdel Rahman EM, Attia FA, Alsebaey A, Elkady MAK, Sayed MM, Awad AR, El-Seidi EA. Ascitic calprotectin as a useful marker in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in adults. *Egypt Liver J.* 10:1–6, 2020;
48. WANG Y, ZHANG Q. Analysis of Risk Factors for Patients with Liver Cirrhosis Complicated with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Iran J Public Health.* 47(12):1883-1890, 2018;
49. Liaqat Ali, Muhammad Naeem, Muhammad Imran Ullah, Mujahid Aslam, Hamid Ullah, Abbas Masood, Assad Ullah. Prevalence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients Presenting with Upper Gastrointestinal Bleeding in Decompensated Chronic Liver Disease Patients. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*, 16(12), 2022;
50. Thiele GB, Silva OM da, Fayad L, Lazzarotto C, Ferreira M do A, Marconcini ML, et al.. Clinical and laboratorial features of spontaneous bacterial peritonitis in southern Brazil. *Sao Paulo Med J.*132(4):205–10, 2014;
51. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis--in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol.* 96(4):1232-6, 2001;

52. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Pol S. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 149(6):399-403, 2008;
53. Zakareya, T., El-Razek, A., Mohamed, W., Akl Rady, M., Abdallah, H. M., El-Awady, A. A., & Abbasy, M. A. Clinical, biochemical and inflammatory predictors of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 86(1), 228-237, 2022;
54. Melcarne L, Sopena J, Martínez-Cerezo FJ, Vergara M, Miquel M, Sánchez-Delgado J, Dalmau B, Machlab S, Portilla D, González-Padrón Y, Real Álvarez M, Carpintero C, Casas M. Prognostic factors of liver cirrhosis mortality after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. A multicenter study. *Rev Esp Enferm Dig.* 110(2):94-101, 2018;
55. Morsy K, Meghezel E, Labib S. Predictors of InHospital Mortality in Cirrhotic Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.*, 7(3): 3410-3421, 2018;
56. Bal CK, Daman R, Bhatia V. Predictors of fifty days in-hospital mortality in decompensated cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol.* 8:566–572, 2016;
57. Poca M, Alvarado-Tapias E, Concepción M, Pérez-Cameo C, Cañete N, Gich I, Romero C, Casas M, Román E, Castells L, Vargas V, Carrión JA, Guarner C, Soriano G. Predictive model of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 44(6):629-37, 2016;
58. Ahmed, Amr, Khairy Hammam Morsy, and Asmaa Naser Mohammad. "Prognostic Factors of Short-Term Mortality in Spontaneous Bacterial Peritonitis Patients." *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 88.1: 4117-4120, 2022;

ANEXE

Listă abrevieri

AMA– Anticorpi anti- mitocondriali
AKI– Injurie renală acută
APRI– AST to Platelet Ratio Index
ARFI– Acoustic Radiation Force Impulse Imaging
BT– Bilirubina totală
BCAA– Aminoacizi cu lanț ramificat
BUN– Blood urea nitrogen
CH– Ciroză hepatică
CBP– Ciroza biliară primitivă
cACLD– Boală cronică hepatică avansată compensată
2D SWE– Two Dimensional Shear Wave Elastography
EH– Encefalopatie hepatică
ELF– Enhanced Liver Fibrosis
EDS– Endoscopie digestivă superioară
ESBL– Beta lactamaze cu spectru extins
HAI– Hepatita autoimună
HIV– Human immunodeficiency virus
HVPG– Gradient de presiune venos hepatic
HTP– Hipertensiune portală
HRS– Sindromul hepato-renal
HPS– Sindromul hepato-pulmonar
HCC– Carcinomul hepatocelular
HH– Hidrotorax hepatic
HDS– Hemoragie digestivă superioară
ITU- Infecție de tract urinar
INR– International normalized ratio
IRA– Insuficiență renală acută

LOLA– L-ornitină L-aspartat
MRE– Magnetic Resonance Elastography
NAFLD– Ficat gras non-alcoolic
Na– Sodiu
NLR– Raportul dintre neutrofile și limfocite
OMS– Organizația Mondială a Sănătății
PBS– Peritonita bacteriană spontană
PMN– Polimorfonucleare neutrofile
POPH– Hipertensiune portopulmonară
RA– Rezerva alcalină
SIRS– Sindromul de răspuns inflamator sistemic
TE- Elastografie tranzitorie
VHB– Virus hepatic B
VHC– Virus hepatic C
VSH– Viteza de sedimentare a hematiilor

Lista lucrărilor științifice publicate

- Din tematica tezei de doctorat

1. **Popoiag Roxana-Emanuela**, Panaitescu E, Suceveanu AI, Suceveanu AP, Micu SI, Mazilu L, Parepa I, Voinea F, Costea DO, Enache F, Fierbințeanu-Braticevici C. Spontaneous bacterial peritonitis mortality trends of cirrhotic patients in the last decade in Constanta County. *Exp Ther Med*. 2021 Jul;22(1):732. DOI: 10.3892/etm.2021.10164. **ISI-IF: 1,448** (capitolul II.6.2- p.104,105, subcapitolul 6.3- p.121-137)

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10164>

2. **Popoiag Roxana-Emanuela**, Suceveanu AI, Suceveanu AP, Micu SI, Voinea F, Mazilu L, Petcu LC, Panaitescu E, Cozaru G, Fierbințeanu-Braticevici C. Predictors of spontaneous bacterial peritonitis in Romanian adults with liver cirrhosis: Focus on the neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Exp Ther Med*. 2021 Sep;22(3):983. DOI: 10.3892/etm.2021.10415. **ISI-IF: 1,448** (capitolul II.5.2- p.56-58, subcapitolul 5.3- p.83-93)

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.10415>

3. **Popoiag Roxana-Emanuela**, Fierbințeanu-Braticevici C. Spontaneous bacterial peritonitis: update on diagnosis and treatment. *Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine de Medecine Interne*. 2021 Jun. DOI: 10.2478/rjim-2021-0024. **BDI** (capitolul I.2.3- p.46,47, subcapitolul 2.4.1- p. 48,49)

<https://www.sciendo.com/article/10.2478/rjim-2021-0024>

- Articole cu altă tematică

1. **Popoiag Roxana-Emanuela**, Pantea Stoian, AM, Suceveanu AP, Suceveanu AI, Mazilu L, Parepa IR, Serban LM, Paunica M, Motofei C and Fierbinteanu Braticevici C (2019) "The relationship between gut microbiota and spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis - a literature review," *Journal of Mind and Medical Sciences*: Vol. 6 : Iss. 1 , Article 6.

DOI: 10.22543/7674.61.P2630

<https://scholar.valpo.edu/jmms/vol6/iss1/6/>

2. Micu, Sergiu I.; Manea, Madalina E.; **Popoiag, Roxana**; Nikolic, Dragana; Andrada, Dumitru; Patti, Angelo M.; Musat, Marilena; Balalau, Cristian; Rogoveanu, Anca; Rizzo, Manfredi; and Pantea Stoian, Anca (2019) "Alcoholic liver cirrhosis, more than a simple hepatic disease – A brief review of the risk factors associated with alcohol abuse," Journal of Mind and Medical Sciences: Vol. 6 : Iss. 2 , Article 8. DOI: 10.22543/7674.62.P232236

<https://scholar.valpo.edu/jmms/vol6/iss2/8/>

3. Moraru, Despina; Dumitru, Andrada; Micu, Sergiu I.; Musat, Marilena; Preda, Gabriel; and Emanuela, **Popoiag R.** (2019) "The burden of clostridium difficile infection in patients with liver cirrhosis," Journal of Mind and Medical Sciences: Vol. 6: Iss.2, Article 9.

DOI: 10.22543/7674.62.P237242

<https://scholar.valpo.edu/jmms/vol6/iss2/9/>

4. Micu, Sergiu I; Manea, Madalina Elena; Musat, Marilena; Dumitru, Andrada; and **Roxana Emanuela Popoiag.** (2020) „Microbiota: the missing link in the etiology of inflammatory bowel disease,” Journal of Mind and Medical Sciences : Vol. 7: Iss. 1, Article 6.

DOI: [10.22543/7674.71.P2933](https://scholar.valpo.edu/jmms/vol7/iss1/6/)

<https://scholar.valpo.edu/jmms/vol7/iss1/6/>

5. Micu, Sergiu Ioan; Musat, Marilena; Dumitru, Andrada; Paduraru, Dan Nicolae; Rogoveanu, Anca; Dumitriu, Anca; Paunica, Stana; Balalau, Cristian; and **Popoiag, Roxana Emanuela** (2020) "Hepatitis C virus: host, environmental and viral factors promoting spontaneous clearance," Journal of Mind and Medical Sciences: Vol. 7: Iss. 2, Article 5.

DOI: [10.22543/7674.72.P156161](https://scholar.valpo.edu/jmms/vol7/iss2/5/)

<https://scholar.valpo.edu/jmms/vol7/iss2/5/>

6. Dumitru, Florinela-Andrada; Micu, Sergiu Ioan; **Popoiag, Roxana Emanuela**; Musat, Marilena; Caloian, Andreea Daniela; Calu, Valentin; Constantin, Vlad Denis; Balan, Daniela Gabriela; Nitipir, Cornelia; and Enache, Florin (2021) "Intestinal dysbiosis – a new treatment

target in the prevention of colorectal cancer," Journal of Mind and Medical Sciences: Vol. 8: Iss. 2, Article 8. DOI: [10.22543/7674.82.P221228](https://doi.org/10.22543/7674.82.P221228)
<https://scholar.valpo.edu/jmms/vol8/iss2/8/>

- Capitole cărți

1. Suceveanu AI, **Popoiag R**, Mazilu L, Parepa IR, Gheorghe A, Stoian A, et al. Management of Ascites Associated with Severe Hyponatremia. Management of Chronic Liver Diseases - Recent Advances. InTech; 2018.

<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76376>

- Postere

1. **Roxana-Emanuela Popoiag**, Andrada Florinela Dumitru, Sergiu-Ioan Micu, Andra-Iulia Suceveanu, Adrian-Paul Suceveanu, Felix Voinea, Laura Mazilu, Lucian Cristian Petcu, Carmen Braticevici-Fierbinteanu. Erythrocyte sedimentation rate and neutrophil-to-lymphocyte ratio can be a simple and useful test for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases, volume 30, supplement 1, May 2021.