

TEZĂ DOCTORAT: IMPORTANȚA PROGNOSTICĂ A DISFUNCȚIEI HEPATICE LA PACIENȚII INFECTAȚI SARS-CoV-2

DOCTORAND: ROMAN ADINA-MARIA

CONDUCĂTOR DOCTORAT: PROF. UNIV. DR. DOBRU ECATERINA DANIELA

Infecția cu virusul SARS-CoV-2 reprezintă o problemă de sănătate publică care a captat interesul mondial încă de la începutul anului 2020. În urma cercetărilor efectuate, regăsite în literatura de specialitate, s-a stabilit caracterul ondulant și imprevizibil al COVID-19, care a condus la absența până în prezent a unui ghid de protocol terapeutic și de combatere a bolii. Injuria hepatică asociată infecției SARS-CoV-2 prezintă o importanță prognostică, în special la pacienții COVID-19 cu forme severe de boală sau în cazul patologiilor hepatice pre-existente.

Alegerea studierii importanței prognostice a disfuncției hepatice la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 este pe deplin justificată, fiind pe de o parte o temă cu interes actual, făcând referire la o patologie nou-identificată, la începutul anului 2020, iar pe de altă parte datorită implicațiilor în managementul bolii hepatice la pacienții COVID-19. În România, inovația studiului o reprezintă studierea pacienților SARS-CoV-2 prin prisma unei experiențe multidisciplinare care a cuprins medici gastroenterologi, din specialitatea boli infecțioase, medici de Anestezie și Terapie Intensivă și prezentarea experienței a două spitale desemnate “spitale suport COVID-19” de la începutul declarării stării de urgență pe teritoriul României.

În partea generală am prezentat stadiul actual al cunoașterii privind factori epidemiologici și de fiziopatologie, modalități de diagnostic și stadializare a patologiei, complicațiile posibile și modalități de management general și terapeutic al COVID-19, fiind bazat pe 119 titluri bibliografice.

Contribuția personală a inclus patru studii care au permis îndeplinirea obiectivelor propuse.

În primul studiu, am urmărit retrospectiv 1207 pacienți identificați COVID-19 internați în două unități suport COVID-19 – Spitalul Clinic Județean Mureș și Spitalul Clinic Colentina. Am urmărit date clinice și parametri de laborator, precum și medicația administrată anterior și în timpul internării și s-a urmărit identificarea predictorilor de prognostic nefavorabil. În analiza retrospectivă au fost incluși 134 de pacienți confirmați COVID-19 care au prezentat modificări ale probelor hepatice peste limita superioară a normalului. Majoritatea pacienților au prezentat creșteri ușoare ale probelor hepatice, cu un pattern predominat colestatic, iar pacienții care au primit lopinavir/ritonavir au avut risc crescut de a dezvolta creșteri ALT ($p > 0.0001$). Șaisprezece pacienți incluși în studiu au avut boală hepatică preexistentă și au dezvoltat forme severe de COVID-19. Am concluzionat astfel că boala hepatică cronică preexistentă este un factor de risc pentru prognosticul nefavorabil în COVID-19, însă severitatea bolii COVID-19 este singurul predictor al decesului. În același studiu au fost incluse și corelațiile cu aspectele histopatologice, prin includerea rezultatelor autopsiilor efectuate la doi pacienți cu semne de injurie hepatică, fără boală hepatică preexistentă la care decesul a survenit în

primele 4 zile de la internare. Evaluarea microscopică a pus în evidență steatoză hepatică micro și macro-vaculoară cu zone de necroză hepatocitară și activitate portală minimă, demonstrând impactul infecției virale SARS-CoV-2 asupra ficatului.

Al doilea studiu demonstrează necesitatea unei echipe multidisciplinare în managementul pacienților COVID-19 și importanța unui consens național în vederea stabilirii unui plan terapeutic al injuriei hepatice asociate SARS-CoV-2. Am efectuat o analiză retrospectivă a 146 pacienți internați în cadrul Spitalului Clinic Județean Mureș, în cadrul secțiilor de Gastroenterologie, Boli Infecțioase și Anestezie și Terapie Intensivă care au prezentat modificarea probelor hepatice în primele 7 zile de la internare, fiind excluși pacienții cu boli hepatice preexistente. Aproape 70% din pacienți au dezvoltat injurie hepatică ușoară, iar durata medie a injuriei hepatice a fost de 5 zile. Durata medie a spitalizării a fost de aproximativ 16 zile (16.21 ± 7.43) și nu a fost semnificativ mai lungă la pacienții cu injurie hepatică severă. Studiul subliniază importanța definițiilor standardizate și a ghidurilor de bună practică pentru medicii consultanți hepatologi (gastroenterologi) pentru clarificarea rapidă a diagnosticului etiologic diferențial și aplicarea unei terapii standardizate.

Al treilea studiu a avut ca obiectiv stabilirea impactului injuriei hepatice, ca și factor suplimentar de prognostic nefavorabil la pacienții COVID-19 internați în serviciul de Terapie Intensivă. Am efectuat un studiu retrospectiv a 156 de pacienți internați în serviciul de Terapie Intensivă COVID-19, excluzând pacienții cu istoric de boală hepatică preexistentă. Pacienții au fost divizați în două grupuri: Grupul 1 - cu injurie hepatică moderat-ușoară și Grupul 2 - cu injurie hepatică severă. Am obținut diferențe semnificativ statistice referitoare la durata de spitalizare între cele două grupuri, ipoteza nulă fiind astfel parțial confirmată ($p=0.009$). În momentul externării, niciun pacient nu a prezentat normalizarea probelor hepatice, indiferent de gradul de severitate al injuriei hepatice în care a fost încadrat. Studiul nostru a subliniat astfel urmărirea obligatorie ulterioară (după externare) a pacienților COVID-19 care au prezentat valori anormale ale probelor hepatice precum și necesitatea unui management adecvat al pacienților critici infectați SARS-CoV-2 care asociază disfuncție hepatică.

Al patrulea studiu a avut ca obiectiv evaluarea impactului injuriei hepatice, ca și factor suplimentar de prognostic pe termen lung la pacienții COVID-19 prin urmărirea pacienților la 6 luni de la momentul confirmării infecției SARS-CoV-2. Am efectuat un studiu prospectiv a 154 de pacienți internați în cadrul Spitalului Clinic Județean Mureș, secția Gastroenterologie cu infecție SARS-CoV-2 confirmată prin RT-PCR și disfuncție hepatică asociată diagnosticată 6 luni anterior, excluzând pacienții cu istoric de boală hepatică preexistentă. Pacienții au fost divizați în două grupuri: Grupul 1 - pacienții care la momentul spitalizării index (T0) au prezentat o formă non-severă de COVID-19 și Grupul 2 - cu o formă severă de COVID-19. S-au efectuat examinări paraclinice, examen clinic și evaluări imagistice prin ultrasonografie abdominală și computer-tomografie abdomino-pelvină, cu sau fără administrare de substanță de contrast per oral sau intravenos. Am obținut diferențe semnificativ statistice referitoare în cazul nivelurilor serice de ALT ($p=0.03$), bilirubinei totale ($p<0.001$), și al markerilor inflamatori (nivelul feritinei serice, $p=0.001$), rezultate similare cu rezultatele spitalizării index. Studiul nostru a subliniat astfel importanța monitorizării probelor hepatice la pacienții COVID-19, necesitatea efectuării probelor de diagnostic etiologic și necesarul implementării unui management terapeutic individualizat în urmărirea pe termen lung a pacienților post infecție SARS-CoV-2.