STUDIEREA *SCORULUI BEA* ȘI CORELĂRII ACESTUIA CU INDICII SINDROAMELOR BIOLOGICE HEPATICE LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ DELTA

Liudmila Tofan-Scutaru – dr. în șt. med., conf. univ.,
Vlada-Tatiana Dumbrava – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Adela Turcanu – dr. în șt. med., conf. univ., Angela Peltec – dr. în șt. med., conf. univ.,
Elina Berliba – dr. în șt. med., conf. univ., Diana Rotaru-Cojocari – studentă
Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie,
USMF „Nicolae Testemiţanu", Chișinău, Republica Moldova
apeltec@yahoo.com

Rezumat

Scop: Studierea la pacienții cu hepatită cronică virală delta a sindroamelor biologice hepatice, aprecierea scorului BEA (*Baseline Event-anticipation score*) și corelării acestuia cu indicii sindroamelor biologice hepatice. **Material și metodă.** *Lotul de studiu* a fost constituit din 58 pacienți caucazieni cu hepatită cronică virală delta, 28 femei și 30 bărbați. *Lotul de comparație* a fost format din 10 pacienți caucazieni cu ciroză hepatică virală delta: 6 bărbați și 4 femei. S-au studiat indicii sindroamelor biologice hepatice de laborator. S-a estimat scorul BEA, utilizând calculatorul *online* (http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/). S-a efectuat analiza corelării (după *Spearman*) valorilor scoru-

lui BEA cu parametrii sindroamelor biologice hepatice. **Rezultate:** La pacienții cu hepatită cronică delta, care au format lotul de studiu scorul BEA a fost veridic mai mic decât scorul BEA la pacienții cu ciroză hepatică - lotul de comparație. La pacienții din lotul de studiu s-a stabilit corelarea directă slabă a scorului BEA cu valorile gama-glutamiltransferazei serice. S-a confirmat corelarea directă a scorului BEA cu valorile bilirubinei totale serice atât în ambele loturi. S-a stabilit corelație negativă a valorilor albuminei serice cu scorul BEA la pacienții din lotul de control. **Concluzii:** Modificarea scorului BEA prin introducerea albuminei serice și gama-glutamiltransferazei serice drept factori clinici predictivi ar putea optimiza evaluarea riscului de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului.

Cuvinte-cheie: hepatită cronică delta, scorul BEA, parametri sindroamelor biologice hepatice

Summary. The Study of the *BEA score* and it's correlation with the index of the liver biologic syndrome in chronic hepatitis delta patients

Purpose: To study in the patients with chronic hepatitis delta and viral liver cirrhosis Delta, the BEA score (*Baseline Event-anticipation score*) and its correlation with biological signs of liver laboratory syndromes. **Material and method**. There were investigated prospectively 58 Caucasian patients with chronic hepatitis Delta (CHD), 28 women and 30 men, and 10 Caucasian patients with viral liver cirrhosis Delta (LCD). BEA score was estimated using the *online* calculator (http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/). There was estimated the BEA score and the indicators of the biological liver syndromes were studied. The correlation analysis was performed (after *Spearman*) between the score values of BEA parameters and the biological liver syndromes. **Results:** It was established the direct correlation of the BEA score with the values of the levels of serum gamma-glutamyl transferees and with the serum total bilirubin in patients with HCD. In patients with LCD there was determined direct correlation of the BEA score with the total bilirubin and inverse correlation with the serum albumin values. **Conclusions:** We recommend to modify the BEA score by adding the albumin and GGT as predictors for developing complications related to liver disease.

Key words: chronic hepatitis delta, BEA score, liver laboratory syndromes

Резюме. Изучение у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и дельта шкалы BEA и её корреляции с параметрами лабораторных печёночных синдромов

Цель: Изучение у кавказских пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и дельта шкалы BEA (*Baseline Event-anticipation score*) и определение его корреляции с параметрами лабораторных печеночных синдромов. **Материал и методы.** Были исследованы проспективно 58 кавказских пациента с хроническим гепатитом В и дельта, 28 женщин и 30 мужчин и 10 кавказских пациентов с вирусным циррозом печени В и дельта. Оценка по шкале BEA была рассчитана с использованием онлайн-калькулятора (http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/). Изучены показатели лабораторных синдромов печени. Проводили корреляционный анализ между баллами оценки BEA и данных биологических синдромов печени. **Результаты:** Установлена прямая зависимость между баллами оценки BEA со значениями уровней сывороточной гамма-глутамилтрансферазы и с общим билирубином сыворотки у больных с хроническим гепатитом дельта. Была определена прямая зависимость между баллами оценки BEA с общим билирубином и обратная корреляция со значениями альбумина сыворотки у больных с циррозом печени В и дельта. **Выводы:** Рекомендуем оптимизацию оценки BEA путем добавления альбумина и гамма-глутамилтрансферазы в качестве предсказателей для развития осложнений, связанных с заболеванием печени.

Ключевые слова: хронический гепатит дельта, шкала BEA, параметры лабораторных печеночных синдромов

Introducere

Hepatita delta este forma cea mai severă a hepatitei virale la om, dar variabilele asociate cu progresia bolii rămân insuficient definite. Mai multe studii au demonstrat ca infecția cronică cu virusul hepatic delta (VHD) conduce la boli hepatice mai severe decât monoinfecția cronică cu virusul hepatic B (VHB), cu un curs accelerat de progresie a fibrozei, eventual, cu un risc mai crescut de carcinom hepatocelular și decompensare precoce în cazul stabilirii cirozei hepatice (Hughes 2011, Manesis 2013). Nu există în prezent niciun tratament standard aprobat, eficient pentru hepatita cronică virală delta. Niciunul dintre agenții antivirali curenți pentru co-infecția B și delta nu are capacitatea de a trata această co-infecție. Identificarea factorilor de risc care prezic dezvoltarea evenimentelor clinice nefavorabile se consideră foarte utilă în monitorizarea pe termen lung a pacienților cu hepatită cronică delta, în special pentru selectarea celor ce au nevoie de tratament antiviral mai urgent. Scorul BEA (*baseline-event-anticipation*) este un scor clinic predictiv, care prezice dezvoltarea complicațiilor legate de afecțiunea ficatului – decompensare, carcinom hepatocelular, transplant de ficat și/sau deces. Aceasta se face pe bază de anticipare a evenimentelor și include variabile asociate cu dezvoltarea complicațiilor clinice legate de patologia ficatului. Astfel, drept indici pentru calcularea scorului BEA au fost stabiliți vârsta, sexul, regiunea de origine, INR-ul (*International Normalized Ratio*), bilirubina și trombocitele. Punctele au fost alocate în funcție de pericolul raportat, fiind definite trei grupe de risc: BEA-A – risc

minor (0 - 2 puncte), BEA-B – risc moderat (2 - 4 puncte) și BEA-C – risc major (>4 puncte).

Obiective: Studierea la pacienții cu hepatită cronică virală delta a sindroamelor biologice hepatice, aprecierea scorului BEA (*Baseline Event-anticipation score*) și corelării acestuia cu indicii sindroamelor biologice hepatice.

Materiale şi metode de cercetare. Materialul clinic a fost selectat în baza secţiei hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican, Chişinău, Republica Moldova, în perioada anului 2015. Studiul este prospectiv, bazat pe observația pacienților pe parcursul spitalizării și evaluarea datelor clinico-paraclinice înscrise în foile de observaţie.

Criteriile de includere a pacienților în lotul de studiu (LS), au fost originea Caucaziană, diagnosticul clinic, biologic și imagistic de hepatită cronică, prezența în ser a AgHBs, precum și a anticorpilor anti-VHD și a ARN-VHD mai mult de 6 luni.

Criteriile de excludere: originea Estică Mediteraneană, patologie somatică gravă asociată (cardiacă, renală, endocrină), infecția concomitentă cu virusul hepatic C și cu HIV-SIDA, hepatita autoimună, asocierea cu hepatita toxico-etilică sau cu cea medicamentoasă, prezența cirozei hepatice, a tumorilor, inclusiv, carcinomul hepatocelular.

Lotul de studiu a fost constituit din 58 de pacienţi: 30 (51,8%) bărbaţi şi 28 (48,2%) femei cu hepatită cronică virală mixtă B și D, vârsta medie 46,9±10,5 ani (cuprinsă între 23 şi 73 ani), 75% dintre femei și 76,7% dintre bărbaţi au avut vârsta >40 ani.

Lotul de comparație a fost format din 10 pacienți: 6 bărbaţi și 4 femei, cu diagnosticul de ciroză hepatică de etiologie virală mixtă B și D. Vârsta medie a constituit 45,1±9,6 ani (cuprinsă între 28 și 55 ani), dintre care 8 pacienți au depășit vârsta de 40 ani. Severitatea cirozei hepatice după Child-Pugh a fost diversă, astfel 5 pacienți au fost în stadiul Child-Pugh A, 2 pacienți – Child-Pugh B și 3 pacienți – Child-Pugh C.

Au fost analizate sindroamele biologice hepatice. *Sindromul de citoliză* s-a evaluat prin determinarea valorilor transaminazelor: alaninaminotransferaza (ALT) și aspartataminotransferaza (AST), cu utilizarea testelor standard în conformitate cu IFCC (*Inaternational Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*). Pentru determinarea *sindromului de colestază* s-au apreciat nivelul de bilirubină totală şi cel al fracţiei conjugate de bilirubină (diazometoda L. Iendrassik, 1936), fosfataza alcalină (test fotometric standard), gamma glutamil transpeptidaza (metoda fotometrică propusă de Szasz G., Perijn J. 1974). Pentru cercetarea *sindromului hepatopriv,* s-au determinat proteinele totale (metoda unificată Biuret), albuminele serice (metoda colorimetrică cu bromcresol verde), timpul de protrombină (PT) conform metodei Quick, care a fost convertit la timpul de protrombină *International Normalized Ratio* (INR), cu o formulă standard INR=(PT\MNPT)ISI, unde PT - timpul de protrombină al pacientului, MNPT - timpul de protrombină normal, ISI - *international sensitivity index*. Cercetarea *sindromului imuno-inflamator* s-a efectuat în baza următorilor date: analiza generală a sângelui efectuată la analizatorul hematologic PCE-210, examinarea parametrilor imunităţii umorale – nivelul imunoglobulinelor serice Ig A, Ig M, Ig G (prin *metoda imunodifuziei radiale în gel* după Mancini, 1965), aprecierea complexelor imune circulante (CIC), prin *metoda precipitării cu soluţie de polietilenglicol* (metoda Grinevici I.A.)

Analiza statistică a datelor a fost realizată utilizând programele *EXCEL* şi *SPSS* cu ajutorul funcţiilor şi modulelor acestor programe. Analiza de corelaţie între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienţilor de corelaţie *Pearson*, când variabilele erau aproximativ normal distribuite, respectiv *Spearman*, în caz că variabilele nu au fost normal distribuite sau au fost de ordine. Pentru stabilirea diferențelor statistice între loturi am optat pentru o procedură neparametrică de prelucrare a datelor, testul *U Mann-Whitmey*, având în vedere faptul că am avut un număr inegal de subiecți în LS și lotul de comparație (LC).

Rezultate

Pacienții selectați au avut aceeași origine, caucaziană; variația punctajului acordat bazându-se pe ceilalți indicatori de evaluare a scorului BEA: genul, vârsta, INR, bilirubina totală și trombocitele. Analizând indicii respectivi la LS, 36,2% s-au inclus în grupul cu BEA-A, cu risc minor de a dezvolta complicații, iar 63,8% – BEA-B, prezentând risc moderat. În LC, 20% au prezentat risc minor – BEA-A, 50% - risc moderat – BEA-B și 30% - risc major – BEA-C (fig. 1).

Punctajul BEA la pacienții din LS (1,9±0,8) a fost semnificativ scăzut (p=0.005; p<0,01) în comparare cu datele respective la pacienții din LC (3,3±1,4) (tab. 1).

Tabelul 1

Numărul pacienților în raport cu punctajul BEA

Punctajul BEA	Lotul de studiu	Lotul de comparație
1	21	1
2	23	3
3	12	1
4	2	2
5	0	3

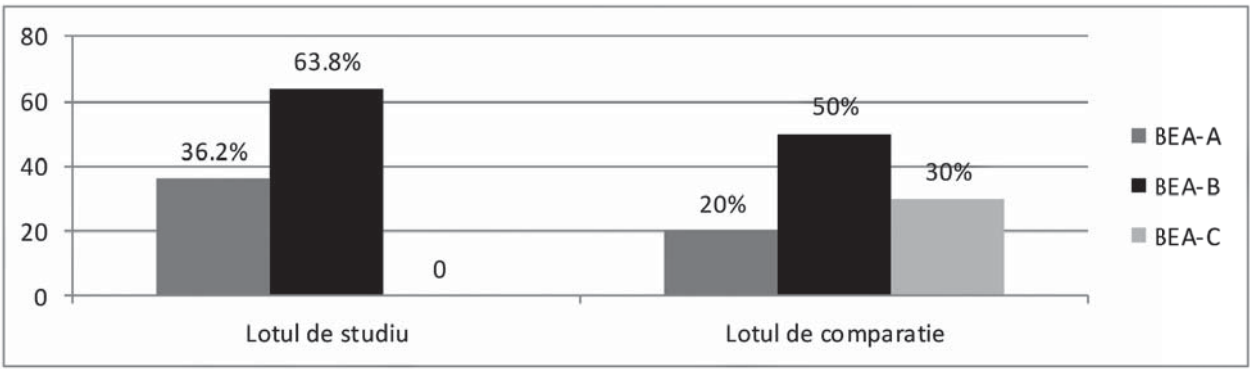

Fig. 1. *Distribuția pacienților din lotul de studiu și din lotul de comparație în raport cu suma punctelor obținute în scorul BEA*

Sindromul de citoliză a fost exprimat în ambele loturi, dar indicii studiați la pacienții din LS: ALT (115,5±24,5 U/l) și AST (76,4±16,4 U/l) au fost nesemnificativ elevați versus datele corespunzătoare în LC: ALT (54,5±15,1 U/l) și AST (53,9±23 U/l). Evaluarea sindromului de colestază a determinat la pacienții din LS nivelul bilirubinei serice totale (24,9±3,17 umol/l) semnificativ mai mic (p=0,036; p<0,05) comparativ cu datele respective în LC (52±5,7 umol/l). Valorile GGT în LS (63,94±7,1 U/l) de asemenea au fost mai mici (p=0,003, p<0,005) comparativ datelor respective din LC (110,04±5,2 U/l). Nivelul fosfatazei alcaline nu a prezentat diferențe statistic semnificative între loturi. În studierea sindromului imunoimflamator s-au obținut niveluri crescute ale CIC și IgG serice în ambele loturi, fără diferențe statistice. Studierea indicatorilor sindromului hepatopriv a relevat diferențe statistice între loturi. Astfel, în LS albumina serică are valori (37,98±4,7 g/l) care depășesc veridic (p=0,003) datele respective scăzute determinate în LC (29,9±7,6 g/l), la pacienții cu ciroza hepatică. Timpul de protrombină după Quick la pacienții din LS este în limita normalului, (89±11,9%) și depășește veridic (p=0.001) datele respective observate diminuate la pacienții din LC (63,9±6,2).

La pacienții din LS s-a stabilit corelare statistic semnificativă pozitivă, dar de slabă intensitate a scorului BEA (1,91±0,84) cu valorile GGT serice (r^s=0,284, p<0,05) și corelare puternică așteptată cu bilirubina totală serică (r^s=0,732, p<0,001). La pacienții din LC s-a determinat corelare directă a scorului BEA (3,30±1,49) cu valorile bilirubinei totale serice (r^s=0,656, p<0,05) și corelare negativă puternică (r^s=-0,653, p<0,05) cu valorile albuminei serice (29,90±7,59 gram/litru) (tab. 2).

Discuții

În managementul pacienților cu maladii hepatice este foarte important să se determine riscul individual de progresie a bolii. Acest lucru este dificil, în special pentru hepatita delta, dat fiind faptul că și eficacitatea tratamentului antiviral este insuficientă. Scorul BEA, a fost primul scor clinic implementat în practica medicală pentru a prognoza evoluția nefavorabilă în hepatita delta. Scorul BEA este util pentru gestionarea hepatitei delta, pentru a decide care pacienți necesita mai urgent tratament antiviral sau au nevoie de o monitorizare mai minuțioasă. Tratamentul ar trebui să fie în mod preferențial administrat pacienților cu risc mai mare de progresare a bolii și de complicații legate de ficat. Astfel, scorul BEA poate sorta pacienți cu un risc ridicat de a trece printr-un eveniment legat de ficat în un termen scurt, de aceea aceste persoane ar trebuie să primească un tratament cât mai curând posibil, pe când cei care au risc mai mic de evenimente legate de ficat ar putea aștepta până la noi opțiuni terapeutice disponibile, mai eficace. Scorul BEA s-a

Tabelul 2

Indicatorii de corelație a scorului BEA cu parametrii sindroamelor biologice hepatice studiate la pacienții din lotul de studiu și din lotul de comparație

Variabila	Scorul BEA în lotul de studiu		Scorul BEA în lotul de comparație	
	coeficientul de corelație (r^s)	pragul de semnificație (p)	coeficientul de corelație (r^s)	pragul de semnificație (p)
ALAT	0,003	0,979	-0,355	0,314
ASAT	-0,065	0,625	0,120	0,742
Bilirubina	0,732***	0,001	0,656***	0,039
GGT	0,284*	0,031	-0,031	0,931
Limfocite	-0,169	0,204	0,212	0,557
Albumina	0,044	0,746	-0,653***	0,041

dovedit a fi ușor de aplicat și are o mare precizie în a distinge pacienții cu risc minor, moderat și major de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului.

Valabilitatea scorului a fost demonstrată și pentru pacienții cu ciroză [1].

Corelațiile obținute în studiul nostru au confirmat faptul că bilirubina, ca parametru bine stabilit pentru a evalua funcția ficatului reprezintă un factor clinic predictiv, valabil pentru pacienții caucazieni cu hepatită cronică virală B și delta și cu ciroză hepatică B și delta. Există probabilitate înaltă că evaluarea albuminei serice, de asemenea, ar putea fi folosită în prognozarea complicațiilor legate de ficat la pacienții cu ciroză hepatică delta, deoarece conform rezultatelor obținute, corelația dintre scorul BEA și aceasta este puternică: în timp ce valorile albuminei scad, punctajul BEA crește (corelație inversă). Corelația directă între scorul BEA și nivelul GGT, necesită studii suplimentare și în baza altor loturi, având în vedere că deși slabă, dar aceasta s-a dovedit a fi statistic semnificativă la pacienții studiului respectiv. Modificarea scorului BEA prin introducerea albuminei serice și gama-glutamiltransferazei serice drept factori clinici predictivi, ar putea optimiza evaluarea riscului de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului la pacienții cu hepatită cronică și cu ciroză hepatică mixtă, B și delta. Scorurile clinice pentru a determina stadiul de afectare hepatică si pentru a anticipa riscurile de complicații la pacienții cu boli de ficat necesită evaluare sistematică în continuare, mai ales în hepatita delta.

Concluzii

1. Scorul BEA a fost veridic (p=0,005) mai mic în lotul de studiu (1,91±0,84) decât in lotul de comparație (3,30±1,49), ceea ce confirmă riscul scăzut de a dezvolta complicații legate de ficat la pacienții cu hepatită cronică virală B și D față de cei cu ciroză hepatică.
2. Valorile bilirubinei serice totale la pacienții din lotul de studiu (24,9±3,17umol/l) au fost semnificativ (p=0,036) scăzute comparativ cu datele respective ale pacienților în LC (52±5,7umol/l).
3. La pacienții din lotul de studiu, caucazieni, s-a confirmat corelarea directă (r^s=0,732, p=0,001) a scorului BEA (1,91±0,84) cu valorile bilirubinei totale serice. S-a determinat și în lotul de comparație, la pacienți caucazieni corelare directă (r^s=0,656, p=0,039) a scorului BEA (3,30±1,49) cu valorile bilirubinei totale serice.
4. La pacienții din lotul de studiu s-a stabilit corelarea directă slabă (r^s=0,284, p=0,031) a scorului BEA (1,91±0,84) cu valorile gama-glutamiltransferazei serice (63,94±7,1 U/l).
5. La pacienții din lotul de studiu valorile albuminei serice (37,98±4,7g/l) au fost semnificativ (p=0,003) mai mari versus valorilor albuminei serice în lotul de comparație (29,9±7,6 g/l).
6. S-a stabilit corelație negativa (r=-0,653 și p=0,041) a valorilor albuminei serice cu scorul BEA la pacienții cu ciroză hepatică virală B și D.
7. Modificarea scorului BEA prin introducerea albuminei serice și gama-glutamiltransferazei serice drept factori clinici predictivi, ar putea optimiza evaluarea riscului de a dezvolta complicații legate de afecțiunea ficatului determinată de infecția virală cronică mixtă: cu virușii hepatici B și delta.

Bibliografie

1. Calle B. Serrano, Großhennig A. et al. *Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta*, Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, e154–e163.
2. Elham Shirvani-Dastgerdi, Frank Tacke, *Molecular interactions between hepatitis B virus and delta virus*, World J Virol 2015 May 4(2): 36-41.
3. Heidrich B, Serrano BC et al. *HBeAg-positive hepatitis delta: virological patterns and clinical long-term outcome*. Liver Int 2012; 32: 1415-1425.
4. Iulianna Lupașco, *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul),* Chișinău, 2014. 328.
5. Le Gal F, Gault E, et al. *Eighth major clade for hepatitis delta virus*. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1447-1450.
6. Mauss Stefan et. al. *Hepatology. A clinical textbook.* 7th Edition, 2016, 709 pag.
7. Price J. *An update on hepatitis B, D, and E viruses*. Top Antivir Med 2014; 21: 157-163.
8. Zaigham Abbas, Minaam Abbas, Sarim Abbas, Lubna Shazi, *Hepatitis D and hepatocellular carcinoma*, World J Hepatol 2015 April, 7(5): 777-786.
9. http://hepatitis-delta.org/physicians-and-scientists/calculators/ - BEA-Score Calculator.