

TEZĂ DE ABILITARE

Particularitățile hepatitelor cronice virale B sau C și aspecte legate de calitatea vieții la pacienții cu boală cronică de rinichi tratați prin hemodializă

Conf. Dr. Orășan Olga Hilda



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

REZUMAT

Teza de abilitare intitulată „*Particularitățile hepatitelor cronice virale B sau C și aspecte legate de calitatea vieții la pacienții cu boală cronică de rinichi tratați prin hemodializă*” prezintă sinteza realizărilor științifice, academice și profesionale aferente perioadei cuprinse între momentul obținerii titlului de doctor în medicină (2011) și până în prezent.

Cercetarea efectuată în această perioadă a constituit o continuare a temelor abordate pe perioada studiilor doctorale. Teza de doctorat cu titlul "*Evaluarea unor noi factori predictivi ai anemiei și ai răspunsului viral în hepatita cronică virală C: eritropoietina serică și prohepcidina serică*" sub coordonarea domnului Prof. Dr. Ljubomir Petrov, a fost susținută în 9 mai 2011, obținând calificativul: *Foarte bine* pentru specializarea MEDICINĂ, și confirmată prin ordinul Ministireului Educației, Cercetării, Tineretului și Sportului nr 6468/07.12.2011.

Teza de abilitare este structurată în două capitole importante: primul capitol se referă la realizări științifice profesionale, academice și de cercetare în perioada postdoctorală și al doilea capitol cuprinde planurile viitoare de dezvoltare științifică profesională, academică și de cercetare.

Capitolul I expune **realizările științifice profesionale, academice și de cercetare** și cuprinde 5 subcapitole.

Primul dintre acestea, **capitolul I.1** face referire la **sinteza realizărilor științifice, profesionale și academice**. Sunt medic primar de medicină internă și medic specialist de gastroenterologie, conferențiar universitar la disciplina Medicală IV a Facultății de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca din 2018. Rezultatele științifice cele mai importante le-am obținut în domeniile *gastroenterologiei*: monitorizarea terapierilor antivirale în hepatopatii cronice, respectiv diagnosticul și monitorizarea terapierilor biologice în bolile inflamatorii intestinale; *nefrologiei*: diagnosticul, monitorizarea și tratamentul hepatopatiilor cronice virale B și C la pacienții cu boală cronică de rinichi tratată cu hemodializă cronică; *endoscopiei și ecografiei intervenționale*; și *hematologiei*. Activitatea mea profesională științifică, academică și de cercetare este ilustrată de publicarea a 35 articole ISI (26 prim autor - 3 în reviste Q1 sau Q2, 9 coautor); 15 articole BDI (8 prim autor, 7 coautor); 15 articole în rezumat în reviste ISI; publicarea de cărți (la 3 coordonator, la 7 autor de carte, la 4 autor/coautor de capitol și 1 carte cu destinație universitară); participarea la 8 proiecte educaționale și de formare continuă; participarea la 7 granturi/proiecte naționale câștigate prin competiție (1 director de proiect, 6 membru de proiect); activitatea de editor șef la revistă ISSN "*The Journal of the Semiology Club*" din 2015 și asistent editor la revista ISI cu factor de impact 2.063 "*Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*" din 2019; activitatea de recenzor pentru reviste naționale și internaționale cotate ISI/BDI; coordonarea de lucrări de licență (14 finalizate, 5 în curs); coordonarea a 12 lucrări studentești prezentate la congrese studentești; coordonarea cercului științific studentesc "*Clubul de Semiologie*" din

2013; organizarea de manifestări științifice; participarea la congrese internaționale și naționale; și calitatea de membru în organizații profesionale. Vizibilitatea acestei activități se reflectă într-un indice Hirsch egal cu 6 în Web of Science și 6 în Google Scholar, cu un Factor cumulat de impact al articolelor ISI publicate în Web of Science la care sunt prim autor egal cu 22.29. Citările articolelor ISI în Web of Science sunt în număr de 78, respectiv 132 în Google Academic.

Capitolele I.2- I.5 prezintă activitatea mea de cercetare care se referă la particularitățile hepatitelor cronice virale B și C la pacienți hemodializați și aspecte legate de calitatea vieții pacienților cu boală cronică de rinichi tratați prin hemodializă.

Capitolul I.2 prezintă **evaluarea neinvazivă a fibrozei hepatice în hepatopatiile cronice virale B și C asociate cu boală cronică de rinichi tratată prin hemodializă** și descrie rezultatele cercetărilor mele referitoare la FibroScan-ul în evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu boală cronică de rinichi hemodializați cu hepatopatii cronice virale B și C și acidul hialuronic seric, un biomarker util pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienți cu boală cronică de rinichi hemodializați cu hepatopatii cronice virale B și C. Rezultatele acestor studii au adus argumente în sprijinul contribuției bolii cronice de rinichi și a hemodializei în creșterea nivelului seric de acid hialuronic la pacienții cu hepatopatii cronice virale B sau C. Nivelurile serice ale acidului hialuronic au fost mai mari pentru toate stadiile fibrozei hepatice, evaluate prin examinare FibroScan, la pacienții cu hepatopatii cronice virale B sau C cu boală renală cronică hemodializați comparativ cu cei care nu au asociat boala cronică renală. Acidul hialuronic este util pentru predicția F1, F2, F3, dar nu este util pentru diferențierea între hepatită cronică (F1-F3) și ciroză hepatică (F4).

Capitolul I.3 descrie **FibroTest-ul în evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu boală cronică de rinichi hemodializați cu hepatopatii cronice virale B și C**, adică variațiile fiecărui parametru care intră în calculul scorului de fibroză prin evaluare FibroTest: a alfa-2 macroglobulinei, haptoglobinei, gamaglobulinei, apolipoproteinei A, gamaglutamiltransferazei și bilirubinei totale, la pacienții hemodializați și cum modifică aceste variații scorul final de fibroză hepatică. Studiile pe care le prezint în acest capitol arată că efectul plasmei uremice și a hemodializei scade nivelul de ApoA1 prin creșterea catabolismului și prezența anticorpilor IgG anti-ApoA1, bilirubina totală tinde să scadă la pacienții hemodializați, nivelul seric al α_2M crește datorită răspunsului inflamator indus de dializă, hemoliza și statusul inflamator la pacienții cu vârsta mare a hemodializei duce la scăderea valorilor haptoglobinei, și valorile GGT sunt influențate de hemodiluție prin hipervolemie în boala cronică de rinichi. Astfel, putem spune că la pacienții cu boală cronică renală tratată cu hemodializă cu hepatopatii cronice virale evaluarea stadiilor fibrozei hepatice prin FibroTest este subestimată.

Capitolul I.4 abordează tema **trombocitopeniei în hepatopatiile cronice virale B sau C asociate cu boala cronică renală tratată cu hemodializă**. Studiile prezentate arată că trombocitopenia este frecventă la pacienții cu boală cronică de rinichi tratată cu hemodializă. Asocierea hepatopatiei cronice virale B sau C crește și mai mult prevalența acesteia. Boala cronică renală și hemodializa nu modifică foarte mult numărul de trombocite, sugerând că

evoluția naturală a hepatopatiei cronice virale B sau C la acest grup particular de pacienți este încetinită, dar odată atins stadiul F3 crește riscul de trombocitopenie.

Capitolul I.5 despre **Insomnia, pruritul și crampele musculare la pacienții cu boală cronică renală tratați cu hemodializă** prezintă studii de evaluare a calității vieții legate de sănătate (HRQOL - health-related quality of life) și de supraviețuire. Insomnia și pruritul sunt determinanți puternici ai calității vieții legate de sănătate la pacienții hemodializați cronic. Tulburările de somn și pruritul ar trebui investigați și cuantificați la pacienții cu boală cronică renală tratați cu hemodializă pentru că reprezintă factori prognostici importanți de supraviețuire. Pacienții hemodializați cu fistulă arteriovenoasă prezintă insomnie, crampe musculare și prurit mai rar și de intensitate mai redusă. Insomnia a fost asociată cu crampele musculare și inflamația. Pruritul este mai sever la vârstnici, este mai puțin sever la pacienții cu eficiență crescută a dializei și, la bărbați a fost asociat cu valori crescute ale proteinei C reactive. Absența crampelor musculare este asociată cu absența pruritului. Timpul de recuperare postdializă după ședințele de hemodializă on-line sau hemodiafiltrare nu se relaționează semnificativ cu insomnia, pruritul, crampele musculare și timpul de recuperare postdializă. Nu au existat diferențe ale parametrilor de calitate a vieții studiați între pacienții tratați cu hemodializă și cu hemodiafiltrare, cu excepția insomniei severe în subgrupul de studiu care a inclus pacienți de sex masculin, la care calitatea vieții a fost mai alterată la cei tratați cu hemodializă.

Capitolul II este dedicat planului de dezvoltare științifică profesională, academică și de cercetare.

La finalul tezei de abilitare sunt trecute cele 205 referințe bibliografice asociate conținutului celor două capitole.

HABILITATION THESIS

Particularities of chronic viral
hepatitis B and C and aspects related
to quality of life in patients with
chronic kidney disease treated by
hemodialysis

Assoc. Prof. Dr. Orășan Olga Hilda



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

ABSTRACT

The habilitation thesis entitled “*Particularities of chronic viral hepatitis B and C and aspects related to quality of life in patients with chronic kidney disease treated by hemodialysis*” presents a synthesis of the author’s scientific, academic and professional achievements from the moment she was awarded the degree of PhD in medicine (2011) up to the present time.

The research conducted in this period was a continuation of the topics addressed during the doctoral study period. The doctoral thesis entitled “*Evaluation of new predictive factors of anemia and viral response in chronic viral hepatitis C: serum erythropoietin and serum prohepcidin*”, under the supervision of Prof. Dr. Ljubomir Petrov, was defended on 9 May 2011, obtaining the grade *very good* for the MEDICINE specialty, and was confirmed by the Order of the Ministry of Education, Research, Youth and Sport no. 6468/07.12.2011.

The habilitation thesis is structured in two main chapters: the first chapter refers to the professional, academic and scientific research achievements in the postdoctoral period, while the second chapter comprises the future professional, academic and scientific research development projects.

Chapter I presents **the author’s professional, academic and scientific research achievements**, and includes 5 subchapters.

The first of these, **Chapter I.1**, is a synthesis of **scientific, professional and academic achievements**. The author has worked as a consultant in internal medicine and a specialist in gastroenterology, an Associate Professor at the Medical Department IV of the Faculty of Medicine of “Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca since 2018. The most important scientific results were obtained in the following fields: *gastroenterology*: monitoring of antiviral therapies in chronic liver diseases, diagnosis and monitoring of biological therapies in intestinal inflammatory diseases; *nephrology*: diagnosis, monitoring and treatment of hepatitis B and C virus-related chronic liver diseases in patients with chronic kidney disease treated by chronic hemodialysis; *interventional endoscopy* and *ultrasound*; and *hematology*. The author’s professional, scientific and academic activity is illustrated by the publication of 35 ISI articles (26 as a first author – 3 in Q1 or Q2 journals, 9 as a co-author); 15 IDB articles (8 as a first author, 7 as a co-author); 15 articles as abstracts in ISI journals; publication of books (3 as a coordinator, 7 as a book author, 4 as a chapter author/co-author, and 1 book for academic use); participation in 8 education and continuous training projects; participation in 7 national grants/projects won by competition (1 as a project manager, 6 as a project member); work as an editor-in-chief of the ISSN journal “*The Journal of the Semiology Club*” since 2015 and as an assistant editor of the 2.063 impact factor ISI journal “*Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*” since 2019; activity as a reviewer for national and international ISI/IDB journals; supervision of graduation theses (14 finalized, 5 in progress); supervision of 12 student papers presented in student congresses; coordination of the student scientific group “*The Semiology Club*” since 2013; organization of scientific

meetings; participation in national and international congresses; membership in professional organizations. The visibility of this activity is reflected by a Hirsch index of 6 in Web of Science and 6 in Google Scholar, with a cumulated impact factor of ISI articles published in Web of Science as a first author of 22.29. The number of citations of ISI articles is 78 for Web of Science, and 132 for Google Academic.

Chapters I.2- I.5 present the author's research activity and refer to the particularities of chronic viral hepatitis B and C in hemodialysis patients and aspects related to the quality of life of patients with chronic kidney disease treated by hemodialysis.

Chapter I.2 presents the **non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis B and C virus-related chronic liver diseases associated with chronic kidney disease treated by hemodialysis** and describes the results of the author's research related to FibroScan in evaluating liver fibrosis in hemodialysis chronic kidney disease patients with hepatitis B and C virus-related chronic liver diseases, and serum hyaluronic acid, a useful biomarker in assessing liver fibrosis in hemodialysis chronic kidney disease patients with hepatitis B and C virus-related chronic liver diseases. The results of these studies provided arguments supporting the contribution of chronic kidney disease and hemodialysis to increasing serum hyaluronic acid levels in patients with hepatitis B and C virus-related chronic liver diseases. Serum hyaluronic acid levels were higher for all liver fibrosis stages, evaluated by FibroScan examination, in hepatitis B and C virus-related chronic liver disease patients with chronic kidney disease on hemodialysis compared to those without associated chronic renal disease. Hyaluronic acid is useful in predicting F1, F2, F3, but is not useful in differentiating chronic hepatitis (F1-F3) from cirrhosis (F4).

Chapter I.3 describes **FibroTest in evaluating liver fibrosis in hemodialysis chronic kidney disease patients with hepatitis B and C virus-related chronic liver diseases**, i.e. the variations of each parameter included in the calculation of the fibrosis score by FibroTest evaluation: alpha-2 macroglobulin, haptoglobin, gamma globulin, apolipoprotein A, gamma glutamyl transferase and total bilirubin in hemodialysis patients, and the way in which these variations alter the final liver fibrosis score. The studies described in this chapter show that the effect of uremic plasma and hemodialysis decreases ApoA1 levels by an increase in catabolism and the presence of IgG anti-ApoA1 antibodies, total bilirubin tends to decrease in hemodialysis patients, serum levels rise due to the dialysis-induced inflammatory response, hemodialysis and inflammatory status in patients with a long hemodialysis vintage lead to a reduction of haptoglobin values, and GGT values are influenced by hemodilution through hypervolemia in chronic kidney disease. Thus, it can be said that in hemodialysis chronic kidney disease patients with chronic viral liver diseases, the evaluation of liver fibrosis stages by FibroTest is underestimated.

Chapter I.4 addresses the topic of **thrombocytopenia in hepatitis B or C virus-related chronic liver disease associated with chronic renal disease treated by hemodialysis**. The studies presented show that thrombocytopenia is frequent in patients with chronic kidney disease treated by hemodialysis. The association of hepatitis B or C virus-related chronic liver disease further increases its prevalence. Chronic renal disease and

hemodialysis do not significantly change platelet count, suggesting that the natural evolution of hepatitis B or C virus-related chronic liver disease in this particular group of patients is slowed down, but once the F3 stage has been reached, the risk of thrombocytopenia increases.

Chapter I.5 on Insomnia, pruritus and muscle cramps in patients with chronic renal disease treated by hemodialysis presents studies evaluating health-related quality of life and survival. Insomnia and pruritus are strong determinants of health-related quality of life in chronic hemodialysis patients. Sleep disorders and pruritus should be investigated and quantified in patients with chronic renal disease treated by hemodialysis because they represent important prognostic factors for survival. Hemodialysis patients with arteriovenous fistula have insomnia, muscle cramps and pruritus more rarely and with a lower intensity. Insomnia has been associated with muscle cramps and inflammation. Pruritus is more severe in elderly persons, less severe in patients with highly effective dialysis, and in men it has been associated with increased C-reactive protein values. The absence of muscle cramps is associated with the absence of pruritus. The time of recovery after on-line hemodialysis or hemodiafiltration sessions does not significantly correlate with insomnia, pruritus and muscle cramps. There were no differences in the studied quality of life parameters between patients treated by hemodialysis and hemodiafiltration, except for severe insomnia in the study subgroup including male patients, where quality of life was more altered among those treated by hemodialysis.

Chapter II is dedicated to the author's scientific, professional and academic development projects.

At the end of the habilitation thesis, the 205 bibliographic references associated with the content of the two chapters are listed.