

UNIVERSITATEA „OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

TEZĂ DE DOCTORAT REZUMAT

Conducător de doctorat

Prof. Univ. Dr. EUGEN DUMITRU

Student doctorand

CRISTINA (TOCIA) PAȚĂ

CONSTANȚA 2019

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-
EPIDEMIOLOGICE, STATUSUL
NUTRIȚIONAL ȘI CALITATEA VIEȚII
PACIENȚILOR CU BOLI INFLAMATORII
INTESTINALE DIN DOBROGEA**

Conducător de doctorat

Prof. Univ. Dr. EUGEN DUMITRU

Student doctorand

CRISTINA (TOCIA) PAȚĂ

CONSTANȚA 2019

CUPRINS

INTRODUCERE.....	5
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Epidemiologia bolilor inflamatorii intestinale.....	10
2. Activitatea bolilor inflamatorii intestinale.....	11
2.1. Biomarkeri ai activității bolilor inflamatorii intestinale	13
2.2. Activitatea clinică a bolilor inflamatorii intestinale.....	14
2.3. Activitatea endoscopică a bolilor inflamatorii intestinale.....	17
3. Statusul nutrițional al pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	22
3.1. Etiologia malnutriției din bolile inflamatorii intestinale.....	22
3.2. Sarcopenia din bolile inflamatorii intestinale.....	23
3.3. Obezitatea din bolile inflamatorii intestinale.....	24
3.4. Mecanismele fiziopatologice ale malnutriției și sarcopeniei din bolile inflamatorii intestinale.....	25
3.5. Evaluarea nutrițională în bolile inflamatorii intestinale.....	27
4. Calitatea vieții pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	31
5. Tulburări gastrointestinale funcționale asociate bolilor inflamatorii intestinale.....	33
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Obiective generale.....	42
2. Metodologie generală.....	43
3. Studiul 1: Particularitățile epidemiologice ale bolilor inflamatorii intestinale din Dobrogea..	44
3.1. Introducere.....	44
3.2. Obiective.....	44
3.3. Material și metodă.....	44
3.4. Rezultate.....	46
3.4.1. Boala Crohn.....	46
3.4.2. Colita ulcerativă.....	53
3.5. Discuții.....	57
3.6. Concluzii.....	61
4. Studiul 2: Statusul nutrițional și calitatea vieții pacienților în corelație cu activitatea clinico - biologică și endoscopică.....	64
4.1. Introducere.....	64
4.2. Obiective.....	64
4.3. Material și metodă.....	65
4.4. Rezultate.....	69
4.4.1. Caracteristici generale ale pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	69
4.4.2. Corelații generale.....	73

4.4.2.1.	Corelații între activitatea clinică și biomarkeri de activitate.....	73
4.4.2.2.	Corelații între activitatea endoscopică și biomarkeri de activitate.....	76
4.4.2.3.	Corelații între activitatea endoscopică și clinică.....	80
4.4.3.	Calitatea vieții pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	82
4.4.3.1.	Corelații între activitatea clinică și calitatea vieții.....	82
4.4.3.2.	Corelații între activitatea endoscopică și calitatea vieții	86
4.4.4.	Statusul nutrițional al pacienților cu boli inflamatorii intestinale.....	95
4.4.4.1.	Evaluarea nutrițională generală.....	95
4.4.4.2.	Corelații între statusul nutrițional și activitatea clinică, activitatea endoscopică și biomarkerii de activitate.....	96
4.4.4.3.	Corelații între statusul nutrițional și calitatea vieții.....	98
4.4.5.	Analiza utilității indicilor nutriționali și a SIBDQ ca și instrumente adjuvante de caracterizare a activității bolilor inflamatorii intestinale.....	99
4.5.	Discuții.....	114
4.6.	Concluzii.....	129
5.	Studiu 3: Eficacitatea rifaximinei în tratamentul simptomelor gastrointestinale funcționale la pacienții cu boală Crohn în remisiune.....	131
5.1.	Introducere.....	131
5.2.	Obiective.....	131
5.3.	Material și metodă.....	132
5.4.	Rezultate.....	134
5.4.1.	Caracteristicile generale ale loturilor de studiu.....	134
5.4.2.	Evaluarea balonării.....	137
5.4.3.	Evaluarea durerii abdominale.....	140
5.4.4.	Evaluarea calității vieții pacienților.....	143
5.4.5.	Evaluarea consistenței scaunelor.....	145
5.4.6.	Evaluarea activității: biomarkeri și activitate clinică.....	147
5.5.	Discuții.....	147
5.6.	Concluzii.....	153
6.	Concluzii generale.....	154
7.	Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.....	156
REFERINȚE.....		158
ANEXE.....		187
Lista de publicații.....		201

Cuvinte cheie: boli inflamatorii intestinale, boala Crohn, colita ulcerativă, prevalență, activitate endoscopică, calprotectină, nutriție, calitatea vieții, tulburări gastrointestinale funcționale, rifaximină

INTRODUCERE

Bolile inflamatorii intestinale (BII), afecțiuni cronice progresive, apar prin dereglarea sistemului imun al tractului digestiv, rezultând o inflamație cronică care determină activitatea bolii [1,2]. Managementul acestor boli este complex, nu există o strategie standard, iar tratamentul trebuie personalizat în funcție de o serie de factori asociați. Afectează adesea pacienți de vârste tinere și au o evoluție severă, iar deciziile în astfel de cazuri sunt greu de stabilit și aplicat.

Lucrarea de față reprezintă o abordare complexă a BII, având în centru activitatea bolilor care reprezintă unul din cele mai importante aspecte în aceste boli și definitoriu în ceea ce privește stabilirea atitudinii terapeutice; de asemenea, activitatea bolii este cea care determină toate efectele negative resimțite de pacient și are un impact major asupra calității vieții lor. Lucrarea de față este structurată în trei studii:

- 1. Particularitățile epidemiologice ale bolilor inflamatorii intestinale din Dobrogea**
- 2. Statusul nutrițional și calitatea vieții pacienților în corelație cu activitatea clinico - biologică și endoscopică**
- 3. Eficacitatea rifaximinei în tratamentul simptomelor gastrointestinale funcționale la pacienții cu boală Crohn în remisiune**

Studiul 1: Particularitățile epidemiologice ale bolilor inflamatorii intestinale din Dobrogea

În acest capitol am strâns datele necesare pentru a realiza o analiză epidemiologică a BII din zona Dobrogei. Am considerat că este foarte utilă o astfel de analiză, mai ales pentru că lipsa cu desăvârșire în această zonă, și, mai mult, puține date epidemiologice din România despre această patologie sunt publicate. În principal, am cules datele necesare pentru a realiza un profil al BII în zona aceasta, ce tip de boală predomină și pentru a stabili ce tipuri de particularități există în această regiune.

Studiul 2: Statusul nutrițional și calitatea vieții pacienților în corelație cu activitatea clinico - biologică și endoscopică

În acest capitol am abordat activitatea bolii din mai multe puncte de vedere care se află într-o interrelație (activitate clinică, activitate endoscopică, biomarkeri care relevă activitatea bolilor, status nutrițional și calitatea vieții) și am realizat diverse corelații între ele cu scopul de

a defini cât mai precis activitatea bolii, care, deși este un termen atât de simplu, implică numeroase aspecte și este de mare interes pentru un management adecvat.

Măsurarea activității bolii, care se referă la povara inflamatorie și la impactul acesteia asupra pacientului în orice moment al evoluției bolii, este un pas esențial în evaluarea pacienților și definitoriu în luarea deciziilor privind terapia. Clasificarea activității bolii în trei domenii - simptome clinice, inflamație endoscopică, biomarkeri de activitate - la care se adaugă calitatea vieții și statusul nutrițional al pacienților - poate ajuta clinicianul să urmească activitatea bolii folosind sisteme de clasificare obiective și standardizate. La rândul său, acest lucru poate contribui la evaluarea răspunsului la tratament, care este din ce în ce mai important, întrucât paradigma de management a BII trece la o abordare nouă de "tratament - la - țintă", așa-numitul concept "treat - to - target". O înțelegere clară a activității bolii poate facilita îngrijirea mai bună a pacienților cu BII, abordând impactul bolii, precum și riscul de progresie. Scopul general al acestei teze de doctorat este de a aborda instrumentele de măsurare a activității bolii în BII care pot fi utilizate în mod regulat în practică clinică cu scopul de a facilita îngrijirea clinică, de a utiliza un vocabular comun pentru activitatea BII și de a oferi o bază obiectivă pentru tratament și evaluarea răspunsului la tratament. Descrierea activității și severității bolii într-un mod care să fie reproductibil și util reprezintă o provocare semnificativă. O provocare suplimentară este, de asemenea, dacă activitatea și severitatea bolii sunt descrise cel mai bine utilizând diverse corelații între simptomele clinice, aspectele vizualizate la colonoscopie, impactul bolii asupra calității vieții sau asupra statusului nutrițional al pacienților cu BII. Acest studiu se concentrează în special pe scorurile BII și urmărirea activității bolii, deoarece influențează practică medicală zilnică, ajutând la luarea deciziilor de tratament și la monitorizarea răspunsului la tratament.

Domeniile activității BII

În acest studiu, am împărțit activitatea bolii în domeniile clasice: simptome clinice, inflamația endoscopică, biomarkeri de activitate, pe care le-am completat cu calitatea vieții și statusul nutrițional al pacienților. Fiecare domeniu are instrumente specifice de cuantificare a activității pentru boala Crohn și colită ulcerativă. Este util să ne gândim separat la aceste trei domenii, deși, cu siguranță, acestea se suprapun și sunt într-o interrelație. Cu toate acestea, luarea lor în considerare separat permite o abordare standardizată a cuantificării activității bolii.

❖ *Simptomele clinice*

În practică zilnică, evaluarea simptomelor predomină în cadrul consultațiilor pacienților și, prin urmare, este esențial să evaluăm în mod obiectiv simptomele, deoarece acestea se raportează la activitatea bolii și influențează luarea deciziilor. Există numeroase scoruri care

evaluează simptomele clinice în boala Crohn și colita ulcerativă, dar unele sunt greu de utilizat în practică de zi cu zi. În lucrarea de față, am utilizat scorul CDAI pentru boala Crohn și scorul Mayo parțial pentru colita ulcerativă, care sunt ușor de integrat în practica de zi cu zi.

Un alt pas important în evaluarea simptomelor clinice este determinarea extensiei bolii la pacienții cu colită ulcerativă și fenotipul pacienților cu boala Crohn, deoarece acest lucru ne ajută să înțelegem cauza simptomelor sau ne ghidează investigațiile ulterioare către posibilele complicații care pot fi cauza apariției simptomelor. Clasificarea Montreal este un instrument simplu care clasifică pacienții cu colită ulcerativă în funcție de extinderea bolii și pacienții cu boala Crohn în funcție de fenotip și localizare.

❖ *Inflamația*

Inflamația este strâns legată de progresia bolii și, prin urmare, are impact asupra severității BII; este una dintre reperele activității BII și este gold-standard pentru cuantificare în endoscopie. Măsurile complementare de cuantificare a inflamației includ histologia (care se obține prin endoscopie), imagistică (cum ar fi rezonanța magnetică nucleară și tomografia computerizată) și biomarkerii (cum ar fi PCR și calprotectina fecală). Există diverse scoruri endoscopice care cuantifică leziunile și sunt specifice pentru boala Crohn și colită ulcerativă; în lucrarea de față, am calculat scorul CDEIS și SES-CD la pacienții cu boala Crohn, și scorul Mayo endoscopic și UCEIS la pacienții cu colită ulcerativă.

❖ *Calitatea vieții*

Calitatea vieții este o componentă critică a activității bolii, deoarece evaluează bunăstarea socială și emoțională a pacientului, comportamentul, atitudinile sale, precum și simptomele psihice cauzate de boală și reprezintă obiectivul final al terapiei (4). Deoarece multe chestionare care evaluează calitatea vieții sunt lungi și greu de utilizat în practică zilnică, se preferă cele care sunt rapid de completat, validate, fiabile și acceptabile pentru pacienți. În lucrarea de față, am cercetat calitatea vieții pacienților cu ajutorul chestionarului SIBDQ.

Integrarea evaluării activității bolii în practică clinică

Înarmat cu o evaluare precisă, obiectivă și reproductibilă a activității bolii în BII, clinicianul este capabil să înțeleagă riscurile și beneficiile continuării sau schimbării terapiei pentru pacienții lor. Recent, a fost realizat un studiu de expertiză bazat pe dovezi pentru examinarea potențialelor ținte de tratament în BII cu accent pe o strategie de management "treat - to - target", iar rezultatele au fost publicate ca și recomandări sub denumirea de obiective terapeutice specifice în BII (STRIDE = Selecting Therapeutic Targets în IBD) [5]. Motivul care stă la baza acestei abordări "treat - to - target" ("tratament - la - țintă") este îndreptarea atenției către obținerea remisiunii sau a unei activități ușoare a bolii; în consecință, medicii și pacienții

ar trebui să discute aceste ținte și să lucreze împreună pentru a le atinge într-un interval de timp stabilit cu scopul final de a îmbunătăți rezultatele (în toate domeniile activității bolii, așa cum am descris anterior).

Așadar, consider că aceste domenii ale activității bolii (simptomele clinice, inflamația, biomarkeri de activitate, calitatea vieții, la care se adaugă și statusul nutrițional) prezintă oportunitatea de a surprinde longitudinal activitatea cu scopul de a îmbunătăți îngrijirea pacienților cu BII. Utilizarea unei abordări standardizate pentru măsurarea activității bolii permite evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament, standardizează practicile curente și facilitează comparațiile dintre endoscopii, totodată ajutând și medicii cu scopul final de a oferi o mai bună îngrijire pacienților cu BII, surprinzând nu numai impactul bolii, ci și riscul de progresie.

Studiul 3: Eficacitatea rifaximinei în tratamentul simptomelor gastrointestinale funcționale la pacienții cu boală Crohn în remisiune

În acest capitol, am cercetat posibilul rol pe care l-ar putea avea rifaximina în tratamentul simptomelor gastrointestinale de tip funcțional în boala Crohn în remisiune. Ideea mi-a venit după ce, în practică medicală curentă, m-am confruntat cu pacienți cu BII aparent activă, cu simptome gastrointestinale de tipul durerilor abdominale, scaune semiconsistente, balonare, simptome prezente în ciuda unui tratament adecvat al bolii de bază, simptome care au un puternic impact negativ asupra calității vieții pacienților. Abordarea activității bolii Crohn se concentrează în acest capitol, de fapt, pe demonstrarea absenței activității, și anume, pe confirmarea remisiunii care este privită din două puncte de vedere: remisiune endoscopică așa cum ghidurile recomandă, confirmată și prin normalitatea biomarkerilor de inflamație, în special a calprotectinei fecale. După ce am exclus ca și etiologie a simptomatologiei posibilitatea unei reactivări a bolii Crohn sau alte cauze posibile, am inclus în studiu numai pacienții care prezentau aceste simptome încadrate ca fiind în cadrul unui sindrom de intestin iritabil (SII) asociat. Fiind deja bine demonstrat rolul rifaximinei în SII, mi-am propus să administrez pacienților din această categorie aparte aceeași schemă de tratament care este prescrisă și celor cu SII și să stabilesc eficacitatea sa în ameliorarea simptomatologiei de tip funcțional asociate și în îmbunătățirea calității vieții care este un aspect foarte important din perspectiva pacienților.

Teza doctorală este alcătuită din două părți: partea generală - **Stadiul actual al cunoașterii** - alcătuită din 5 capitole și partea specială - **Contribuții personale** - alcătuită din 3 studii și 7 capitole în total. Cuprinsul, numerotarea figurilor sau a tabelelor din acest rezumat, precum și referințele, păstrează ordinea originală din teza de doctorat.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În capitolul intitulat *Epidemiologia bolilor inflamatorii intestinale* sunt redate informații referitoare la situația epidemiologică a BII în lume, în țară sau la nivel local. Datele expuse în acest capitol arată că incidența și prevalența bolilor inflamatorii intestinale se află într-o continuă creștere, statisticile arătând date îngrijorătoare, la care se adaugă și o variabilitate epidemiologică mare, atât temporală, cât și spațială [10]

În capitolul intitulat *Activitatea bolilor inflamatorii intestinale* este aprofundată activitatea BII care este împărțită în biomarkeri de activitate, activitate clinică și endoscopică. Sunt redate datele din literatura referitoare la diversele instrumente de măsurare a activității. Scorurile de activitate existente în literatură au rolul de a aprecia severitatea activității bolii și sunt utile, în principal, în luarea deciziilor clinice referitoare la strategia terapeutică, mai ales atunci când pacienții nu răspund adecvat la tratament și nu se atinge ținta dorită din conceptul "treat - to - target". Există mai multe instrumente de măsurare obiectivă a activității bolilor inflamatorii intestinale (bazate pe simptome, endoscopie, histologie, radiologie sau biomarkeri); în conceptul "treat - to - target" [34], acestea sunt țintele care devin obiective ce trebuie atinse după introducerea diverselor tratamente. În afară de urmărirea activității clinice, endoscopice, histologice, aprecierea calității vieții pacienților este un aspect important în strategia terapeutică deoarece îmbunătățirea sa este un obiectiv major al terapiei, la care se adaugă, de asemenea, și un status nutrițional adecvat. În subcapitolul *Biomarkeri ai activității BII* sunt prezentate datele din literatura referitoare la rolurile PCR și calprotectinei fecale, în subcapitolul *Activitatea clinică a BII* sunt redate date din literatură referitoare la scorurile clinice de măsurare a activității (CDAI, Mayo parțial), iar în subcapitolul *Activitatea endoscopică a BII* sunt prezentate datele din literatura referitoare la scorurile endoscopice de apreciere a activității (CDEIS, SES-CD, Mayo endoscopic, UCEIS). Toate aceste scoruri au fost calculate la pacienții cu BII în partea specială a tezei de doctorat în cadrul studiului 2.

În capitolul intitulat *Statusul nutrițional al pacienților cu boli inflamatorii intestinale* este detaliată malnutriția asociată BII și sunt redate modalitățile de evaluare a stării de nutriție în BII. Sunt detaliate diversele instrumente de evaluare a statusului nutrițional, în special cele utilizate în partea specială a tezei de doctorat: MUST, NRS 2002, IMC, OPNI, CONUT și albumina serică.

În capitolul *Calitatea vieții pacienților cu boli inflamatorii intestinale* sunt prezentate datele din literatură care demonstrează efectul negativ al BII asupra calității vieții pacienților. În urma răspândirii conceptului "patient reported outcomes" (PRO), calitatea vieții și

instrumentele care măsoară efectele psihosociale ale BII au luat amploare. Așadar, calitatea vieții pacienților a devenit un obiectiv important în managementul complex al acestor boli și este un important PRO [150]. În cazul pacienților cu BII, atenția este îndreptată în special pe răspunsul la diferitele tipuri de tratament, răspuns care este evaluat prin stabilirea activității bolii (constante biologice sau instrumente care evaluează activitatea endoscopică). Aceste constante au dezavantajul de a nu reflecta și starea emoțională a pacienților sau disfuncțiile lor sociale [145,146]. De aceea, mult mai utilă este asocierea acestor parametri de măsurare a activității cu instrumente care pot măsura și impactul bolilor asupra calității vieții; asemenea atitudine ajută la o abordare mai complexă a pacientului și un management adecvat. Îmbunătățirea calității vieții a devenit unul din cele mai importante obiective ale terapiei și ale îngrijilor medicale în BII.

În capitolul **Tulburări gastrointestinale funcționale asociate bolilor inflamatorii intestinale** sunt redate datele din literatura referitoare la prevalența tulburărilor gastrointestinale funcționale în BII și mecanismele prin care acestea apar la pacienții cu BII, punându-se accent în special pe simptomatologia de tip intestin iritabil asociată BII și tipurile de tratament aplicate în astfel de cazuri, fiind detaliat rolul rifaximinei în modularea microbiotei intestinale.

CONTRIBUȚII PERSONALE

STUDIUL 1: Particularitățile epidemiologice ale bolilor inflamatorii intestinale din Dobrogea

Obiective

Realizarea unui profil epidemiologic al BII caracteristic regiunii Dobrogei, astfel:

- Stabilirea numărului total de BII în Dobrogea
- Stabilirea tipului predominant de boală: boala Crohn sau colita ulcerativă
- Calcularea prevalenței bolii Crohn și a colitei ulcerative
- Distribuția bolilor în funcție de sex, vârstă, etnie, mediu de proveniență, clasificarea Montreal, complicații apărute și tipuri de tratamente urmate

Material și metodă

Studiul a inclus 160 de pacienți diagnosticați cu boală Crohn și colită ulcerativă (cazuri aflate deja în evidență și cazuri nou diagnosticate) care s-au adresat Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sfântul Apostol Andrei" (departamentul de gastroenterologie cu internare continuă, spitalizări de zi și ambulatoriu de specialitate) și Centrului dedicat pacienților cu boli inflamatorii intestinale între 01.01.2016 și 01.01.2019. Informațiile necesare analizei epidemiologice au înregistrate conform cerințelor fișei tip a pacientului, intitulată *Fișa de studiu epidemiologic a pacientului cu boala inflamatorie intestinală* (Anexă 1).

Rezultate

Studiul a inclus 160 de pacienți, din care 109 (68%) pacienți au fost reprezentați de cei cu boala Crohn și 51 (32%) de pacienți de cei cu colită ulcerativă.

Boala Crohn

Prevalența bolii Crohn în anul 2018 în regiunea Dobrogea a fost de 15.9/100.000 de locuitori. Din punct de vedere al repartiției pe sexe, 58 (53%) de pacienți au fost de sex feminin și 51 (47%) de pacienți au fost de sex masculin. Media de vârstă a fost de 44 ani +/- 10.2 ani. Un număr de 93 de pacienți (85%) au provenit din mediul urban și 16 (15%) din mediul rural. Din punct de vedere al repartiției pe etnii, un număr de 76 de pacienți (70%) au fost de etnie română, 24 (22%) de etnie tătară și 9 (8%) alte etnii, astfel: 5 de etnie turcă, 2 de etnie rromă și 2 de etnie lipoveni. Clasificarea Montreal: din punct de vedere al vârstei de diagnosticare a bolii

Crohn, în grupa A1 (< 16 ani) nu a fost inclus nici un pacient, în grupa A2 (17 - 40 de ani) au fost încadrați 49 de pacienți (45%), iar în grupa A3 (> 40 de ani) au fost încadrați cei mai mulți pacienți: 60 (55%); din punct de vedere al localizării bolii, cea mai frecventă localizare a leziunilor inflamatorii a fost cea ileo-colonica (L3) întâlnită la 55 (51%) de pacienți, urmată de cea colonică (L2) întâlnită la 34 (31%) din pacienți și ileala izolată (L1) întâlnită la 20 (18%) din pacienți, iar afectarea de tub digestiv superior confirmată (L4) a fost întâlnită la 2 pacienți; din punct de vedere al fenotipului, cel mai frecvent fenotip a fost cel inflamator (B1) în 65 (60%) din cazuri, urmat de cel stenoizant (B2) în 36 (33%) din cazuri și de cel penetrant (B3) în 8 (7%) cazuri. Nu au fost raportate manifestări perianale. Complicații intestinale au fost prezente în 44 (40%) din cazuri astfel: 36 (33%) din pacienți au dezvoltat stenoze, 5 pacienți au dezvoltat fistule și 3 pacienți abcese. Complicații extraintestinale au fost prezente în 24 (22%) din cazuri astfel: spondilită anchilozantă a fost întâlnită la 7 pacienți, eritem nodos la 3 pacienți, episclerita la un pacient, tromboză venoasă profundă la 2 pacienți, colangita scleroizantă primară la 2 pacienți și restul complicațiilor fiind reprezentate de atropatii periferice, infecții urinare trenante și litiază renală. Au fost analizate complicațiile care au necesitat intervenții chirurgicale: astfel, 13 (12%) pacienți au necesitat intervenții chirurgicale: 3 pacienți au avut ileohemicolectomie dreaptă cu anastomoză ileotransversă, 7 pacienți au beneficiat de plastie chirurgicală a perforației și 3 pacienți au beneficiat de drenaj chirurgical al abceselor. Au fost analizate tipurile de tratamente prescrise: astfel, 75 (69%) de pacienți au urmat la un moment dat tratament cu 5 - ASA, 71 (65%) de pacienți au avut în tratament corticosteroizi (intravenos sau oral), din care 80% au primit acest tratament în cadrul puseului inaugural, iar 50% de-a lungul evoluției bolii; imunomodulatoare (azatioprina) au fost administrate în 43 (40%) de cazuri și 46 (42%) de pacienți au fost în tratament cu terapie biologică (32 de pacienți au primit adalimumab, iar 14 pacienți infliximab).

Colita ulcerativă

Prevalența colitei ulcerative în anul 2018 în Dobrogea a fost de 7.4/100.000 de locuitori. Din punct de vedere al repartiției pe sexe, 30 (59%) de pacienți au fost de sex feminin și 21 (41%) de pacienți au fost de sex masculin. Media vârstelor a fost de 42 ani +/- 14 ani. Un număr de 45 de pacienți (89%) au provenit din mediul urban și 6 (11%) din mediul rural. Din punct de vedere al repartiției pe etnii, un număr de 38 de pacienți (75%) au fost de etnie română, 8 (15%) de etnie tătară și 5 (10%) alte etnii, astfel: 2 de etnie turcă, 2 de etnie rromă și unul lipovean. Din punct de vedere al extensiei bolii, cele mai multe au fost colite stângi (E2) în 26 (51%) de cazuri, urmate de proctite (E1) în 19 (37%) de cazuri și pancolite (E3) în 6 (12%) din cazuri. În

ceea ce privește complicațiile intestinale, în acest lot au fost raportate 4 cazuri de fistule entero-vezicale 2 cazuri de megacolon toxic. În cazul pacienților cu colită ulcerativă nu au fost raportate complicații extraintestinale. Un pacient a suferit colectomie totală cu ileostomă. Au fost analizate tipurile de tratamente prescrise: astfel, 42 (83%) de pacienți au fost în tratament cu derivați de acid 5-aminosalicilic, 26 (51%) pacienți au fost în tratament cu corticosteroizi (intravenos sau oral), din care 15 la momentul puseului inaugural; AZA a fost administrată în cazul a 20 de pacienți (39%), iar terapia biologică a fost administrată în 15 (29%) cazuri (11 pacienți au primit adalimumab, iar 4 pacienți au primit infliximab).

Concluzii sumare importante

1. Predomină boala Crohn comparativ cu colita ulcerativă și ambele boli au o prevalență în creștere.
2. Boala Crohn are o evoluție mai severă față de cea a colitei ulcerative.
3. Practică frecventă de a prescrie 5 - ASA în boala Crohn contrar ghidurilor.

STUDIUL 2: Statusul nutrițional și calitatea vieții pacienților în corelație cu activitatea clinico - biologică și endoscopică

Obiective

Obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua instrumentele de măsurare a activității bolii în BII care pot fi utilizate în mod regulat în practică clinică, de a evalua indicii și scorurile de nutriție, precum și calitatea vieții pacienților, cu scopul de a facilita îngrijirea clinică, de a utiliza un vocabular comun pentru activitatea BII și de a oferi o bază obiectivă pentru tratament și evaluarea răspunsului la tratament. Acest obiectiv poate fi îndeplinit prin următoarele strategii:

- Caracterizarea lotului de studiu din punct de vedere al activității clinice, endoscopice și al biomarkerilor de activitate, precum și stabilirea gradului de corelație dintre ele și verificarea corelațiilor obținute cu literatura
- Evaluarea statusului nutrițional și a calității vieții pacienților cu BII și a gradului lor de corelație cu activitatea clinică, endoscopică și biomarkerii de activitate
- Calcularea ariei de sub curbă a indicilor nutriționali și a calității vieții în raport cu activitatea endoscopică

Material și metodă

Au fost incluși 120 de pacienți (70 de pacienți diagnosticați cu boala Crohn și 50 de pacienți diagnosticați cu colită ulcerativă) care s-au fost adresat departamentului de gastroenterologie al Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sfântul Apostol Andrei" din Constanța - spitalizare continuă și Centrului dedicat pacienților cu boli inflamatorii intestinale în perioada 01.01.2016 - 01.06.2019. În prima parte a studiului, pacienții au fost evaluați general, activitatea a fost caracterizată din punct de vedere clinic, endoscopic, biologic și au fost realizate diverse corelații între aceste domenii care ulterior au fost verificate cu datele existente în literatură; în a doua parte a studiului, acești pacienți au fost evaluați din punct de vedere nutrițional și al calității vieții, apoi au fost realizate diverse corelații între acestea și domeniile care au evaluat activitatea BII, precum și calcularea AUROC a indicilor nutriționali și a SIBDQ în raport cu activitatea endoscopică.

Rezultate

Corelații generale

Corelații între activitatea clinică și biomarkeri

În boala Crohn, scorul CDAI s-a corelat slab pozitiv cu PCR ($r = 0.28$, $p = 0.03$) și moderat pozitiv cu calprotectina ($r = 0.68$, $p = 0.02$) (figura 20). Un procent de 93% din pacienții cu scoruri CDAI > 150 au asociat valorile crescute ale calprotectinei $> 50 \mu\text{g/g}$ ($p = 0.01$). În colită ulcerativă, scorul Mayo parțial s-a corelat moderat pozitiv cu PCR ($r = 0.61$, $p = 0.003$) și puternic pozitiv cu calprotectina fecală ($r = 0.75$, $p = 0.004$). Un procent de 87.5% din pacienții cu scorul Mayo parțial crescut > 2 au asociat valorile crescute ale calprotectinei $> 50 \mu\text{g/g}$. Din analiza separată a indicilor scorului Mayo parțial, cea mai bună corelație a calprotectinei a fost cu itemul "rectoragii" ($r = 0.77$, $p = 0.002$) (tabel XV).

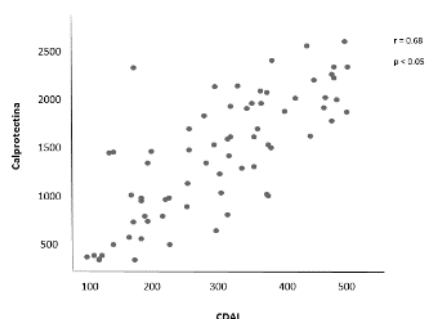


Figura 20. Corelația dintre scorul CDAI și calprotectina fecală în boala Crohn

Tabelul XV. Corelațiile dintre subdomeniile scorului Mayo parțial și calprotectina fecală

Mayo parțial subdomenii	Calprotectina	
	r	p
Număr scaune	0.72	$p = 0.03$
Rectoragii	0.81	$p = 0.002$
Aprecierea globală a medicului	0.70	$p = 0.04$

Corelații între activitatea endoscopică și biomarkeri

În boala Crohn, scorul CDEIS s-a corelat slab pozitiv cu PCR ($r = 0.24$, $p = 0.01$) (figura 23), iar scorul SES-CD s-a corelat slab pozitiv cu PCR ($r = 0.21$, $p = 0.03$). În schimb, scorul CDEIS și SES-CD au prezentat o corelație puternică directă cu calprotectina ($r = 0.74$, $p = 0.001$ - figură 25, respectiv $r = 0.70$, $p = 0.005$). Un procent de 88.3%, respectiv 93% din pacienții cu scoruri CDEIS și SES-CD > 3 au asociat valori crescute ale calprotectinei $> 50 \mu\text{g/g}$ ($p = 0.03$). Calprotectina s-a corelat cel mai bine cu localizarea colonică a bolii Crohn ($r = 0.76$, $p < 0.001$).

În colită ulcerativă, scorul Mayo endoscopic și scorul UCEIS s-au corelat moderat pozitiv cu PCR ($r = 0.47$, $p = 0.02$, respectiv $r = 0.41$, $p = 0.03$). Scorul Mayo endoscopic și UCEIS au avut o corelație puternică pozitivă cu calprotectina fecală ($r = 0.73$, $p = 0.003$, respectiv $r = 0.70$, $p = 0.002$) (figura 28). Un procent de 82.2% din pacienții cu scor Mayo endoscopic > 2 și 91% din pacienții cu scor UCEIS > 6 au asociat valori crescute ale calprotectinei fecale $> 50 \mu\text{g/g}$ ($p = 0.01$).

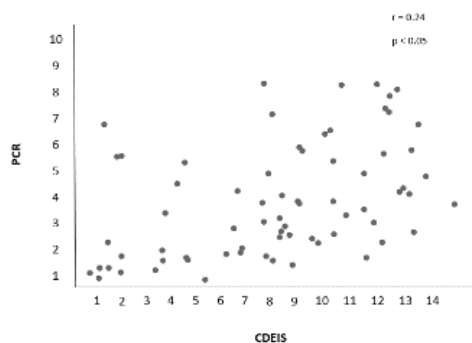


Figura 23. Corelația dintre CDEIS și PCR în boala Crohn

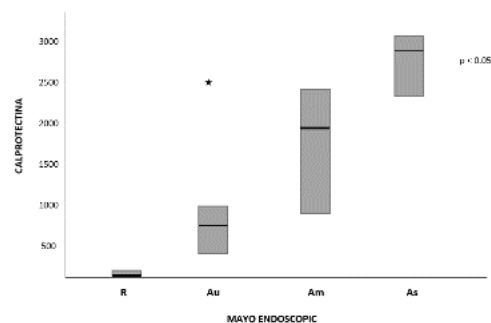


Figura 28. Distribuția pacienților cu colită ulcerativă pe categorii de activitate endoscopică în funcție de valorile calprotectinei fecale

Corelații între activitatea endoscopică și clinică

În boala Crohn, scorul CDEIS s-a corelat slab pozitiv cu valorile scorului CDAI ($r = 0.19$, $p = 0.04$). De asemenea, scorul SES-CD s-a corelat slab pozitiv cu valorile scorului CDAI ($r = 0.15$, $p = 0.05$). În colită ulcerativă, scorul Mayo endoscopic a prezentat o corelație moderată directă cu scorul Mayo parțial ($r = 0.56$, $p = 0.003$), iar scorul UCEIS o corelație slabă directă cu scorul Mayo parțial ($r = 0.26$, $p = 0.001$).

Calitatea vieții

Corelații între activitatea clinică și calitatea vieții

În boala Crohn, scorul CDAI s-a corelat puternic negativ cu scorul SIBDQ ($r = -0.78$, $p = 0.002$). Din analiza valorilor SIBDQ pe fiecare categorie de activitate a scorului CDAI, s-a observat că cele mai mici valori ale SIBDQ au fost înregistrate la pacienții cu activitate clinică moderată și severă ($p = 0.007$, respectiv $p = 0.001$). Din analiza datelor pe subscorurile SIBDQ, s-a observat că cele mai mici valori au fost înregistrate în cazul pacienților cu activitate moderată și severă, în special din prisma subscorului simptome gastrointestinale ($p = 0.002$, respectiv $p = 0.002$) (tabel XIX). De asemenea, cea mai puternică corelație a activității clinice a bolii a fost cu subscorul reprezentat de simptomele gastrointestinale și subscorul simptomelor sistemice ($p = 0.003$, respectiv $p = 0.009$).

Tabelul XIX. Scoruri medii pe subdomenii ale SIBDQ în funcție de activitatea clinică apreciată prin CDAI

SIBDQ subdomenii	Remisiune (n = 10)	Activitate ușoară (n = 18)	Activitate moderată (n = 32)	Activitate severă (n = 10)
Simptome gastrointestinale	14.1 +/- 9	10 +/- 2.8	4 +/- 2.7 *	2.9 +/- 1.1 *

Simptome sistemice	15 +/- 7.1	12 +/- 2.3	7 +/- 3.1 *	3.1 +/- 1 *
Funcții emoționale	16 +/- 3.5	15.5 +/- 4	11 +/- 2.6	12 +/- 2.7
Funcții sociale	15 +/- 2.8	17.5 +/- 3.1	10 +/- 2.1	10 +/- 2.9

Valorile sunt exprimate sub formă de medie +/- deviația standard.

* $p < 0.05$: semnificativ statistic în comparație cu celelalte categorii de activitate

În colita ulcerativă, scorul Mayo parțial s-a corelat puternic negativ cu SIBDQ ($r = -0.71$, $p = 0.005$). Analizând diferențele dintre valorile medii ale SIBDQ pe fiecare categorie de activitate a scorului Mayo parțial, s-a observat că acestea au înregistrat diferențe semnificative, cele mai mici valori ale scorului SIBDQ înregistrându-se la pacienții cu activitate clinică moderată sau severă ($p = 0.02$, respectiv $p = 0.008$), în special din prisma subscorului simptome gastrointestinale, iar cele mai mari valori ale SIBDQ s-au înregistrat la pacienții aflați în remisiune ($p = 0.002$) (tabel XXII). Din analiza datelor pe subscorurile SIBDQ, cea mai puternică corelație a activității clinice a bolii a fost cu subscorul reprezentat de simptomele gastrointestinale și subscorul funcțiilor emoționale ($p = 0.003$, respectiv $p = 0.001$).

Tabelul XXII. Scoruri medii pe subdomenii ale SIBDQ în funcție de activitatea clinică apreciată prin scorul Mayo parțial

SIBDQ subdomenii	Remisiune (n = 10)	Activitate ușoară (n = 13)	Activitate moderată (n = 20)	Activitate severă (n = 8)
Simptome gastrointestinale	17 +/- 4.3	12 +/- 2.9	2.3 +/- 1.2 *	1.7 +/- 0.9 *
Simptome sistemice	15 +/- 4.1	12.1 +/- 3.1	10 +/- 3.1	9.1 +/- 5.2
Funcții emoționale	13.2 +/- 3.7	14 +/- 2.7	7 +/- 2.4 *	2.9 +/- 1.2 *
Funcții sociale	14.3 +/- 2.7	10.4 +/- 3.6	11.7 +/- 3.2	11.3 +/- 3.5

Valorile sunt exprimate sub formă de medie +/- deviația standard.

* $p < 0.05$: semnificativ statistic în comparație cu celelalte categorii de activitate

Corelații între activitatea endoscopică și calitatea vieții

În boala Crohn, în urma analizei, s-a observat o corelație slabă negativă între CDEIS și SES - CD cu SIBDQ ($r = -0.21$, $p = 0.01$, respectiv $r = -0.25$, $p = 0.03$). Scorul mediu total al SIBDQ, cât și scorurile medii ale subdomeniilor SIBDQ, nu au înregistrat diferențe semnificative între diferitele grade de severitate endoscopică stabilite prin CDEIS și SES - CD, cu excepția formelor severe de boală ($p = 0.03$) (tabel XXVI). Din analiza datelor pe

subscorurile SIBDQ, cea mai bună corelație a activității endoscopice a bolii Crohn a fost cu subscorul reprezentat de simptomele gastrointestinale ($r = 0.56$, $p = 0.003$).

Tabelul XXVI. Corelații între subdomeniile SIBDQ și scorul CDEIS

SIBDQ subdomenii	Scor CDEIS	
	r	p
Simptome gastrointestinale	0.56	$p = 0.003$
Simptome sistemice	0.11	$p = 0.02$
Funcții emoționale	0.23	$p = 0.23$
Funcții sociale	0.30	$p = 0.13$

În cazul colitei ulcerative s-a observat o corelație moderată negativă între scorul Mayo endoscopic și SIBDQ ($r = -0.45$, $p = 0.004$) și o corelație puternică negativă între UCEIS și SIBDQ ($r = -0.75$, $p = 0.008$). Atât scorul mediu total al SIBDQ, cât și scorurile medii ale subdomeniilor SIBDQ au fost mai mici la pacienții cu Mayo endoscopic 2 și 3 sau UCEIS > 5 (activitate endoscopică moderată sau severă), în special prin prisma subdomeniului simptome gastrointestinale ($p = 0.03$, respectiv $p = 0.04$) (tabelele XXIX). Din analiza datelor pe subscorurile SIBDQ, cea mai bună corelație a activității endoscopice atât a bolii Crohn cât și a colitei ulcerative a fost cu subscorul reprezentat de simptomele gastrointestinale ($p = 0.001$, respectiv $p = 0.003$).

Tabelul XXIX. Scor mediu total SIBDQ în funcție de activitatea endoscopică apreciată prin scorul Mayo endoscopic

	Mayo E0 (n = 5)	Mayo E1 (n = 5)	Mayo E2 (n = 28)	Mayo E3 (n = 13)
SIBDQ	68 +/- 10.9	58.9 +/- 9.2	34 +/- 9.1 *	20 +/- 8.2 *

Valorile sunt exprimate sub formă de medie +/- deviația standard.

* $p < 0.05$: semnificativ statistic în comparație cu celelalte categorii de activitate

Alte corelații ale SIBDQ

În cazul bolii Crohn, în urma analizei valorilor SIBDQ pe grupe de vârstă, s-a observat că cele mai mici valori au fost înregistrate la grupele de vârstă < 40 ani ($p = 0.04$), iar din analiza pe sexe, s-a observat că cele mai mici valori ale SIBDQ au fost înregistrate la pacientele de sex feminin ($p = 0.03$). Din analiza datelor pe subscorurile SIBDQ, s-a observat că cele mai mici valori în cazul pacientelor de sex feminin au fost date de subscorul reprezentat de simptomele gastrointestinale și subscorul simptomelor emoționale ($p = 0.004$, respectiv $p = 0.008$). SIBDQ nu s-a corelat cu localizarea bolii ($p = 0.35$), în schimb, valori semnificativ mai mici ale SIBDQ

s-au înregistrat la cei cu fenotip stenozant și penetrant ($p = 0.02$, respectiv $p = 0.05$). Din analiza pe tipuri de tratamente, cele mai mari valori au fost înregistrate în cazul celor care erau sub tratament biologic, iar cele mai mici valori în cazul celor care urmau tratament cu corticosteroizi ($p = 0.005$, respectiv $p = 0.006$).

În cazul colitei ulcerative, în urma analizei valorilor SIBDQ pe grupe de vârstă, s-a observat, de asemenea, că cele mai mici valori au fost înregistrate la grupele de vârstă < 40 ani ($p = 0.005$). Din analiza datelor pe subscorurile SIBDQ, s-a observat că cele mai mici valori în cazul pacienților cu vârste < 40 ani au fost date de subscorul reprezentat de simptome gastrointestinale și funcții sociale ($p = 0.003$, respectiv $p = 0.002$). În contrast, nu s-au observat diferențe semnificative între cele două sexe ($p = 0.23$). În schimb, din analiza valorilor SIBDQ în raport cu extensia bolii, s-a observat că cele mai mici valori au fost înregistrate în cazul pancolitelor ($p = 0.02$). Din analiza pe tipuri de tratamente, de asemenea, cele mai mari valori ale SIBDQ s-au înregistrat la pacienții care se aflau sub tratament biologic ($p = 0.007$).

Statusul nutrițional al pacienților cu BII

Evalurea nutrițională generală

Evaluarea nutrițională generală este redată în tabelul XXXVIII.

Tabelul XXXVIII. Distribuția pacienților cu boală Crohn și colită ulcerativă în funcție de valorile indicilor nutriționali evaluați

Indici nutriționali	CD (n = 70)	CU (n = 50)
IMC, n		
Subponderali/normo/supraponderali/obezi	20 / 40 / 10 / 0	8 / 26 / 6 / 0
MUST, n		
Risc scăzut/mediu/crescut	25 / 38 / 7	14 / 18 / 8
NRS - 2002, n		
Fără risc / cu risc	28 / 42	22 / 28
O- PNI, n		
Fără risc / cu risc	18 / 52	20 / 30
CONUT, n		
Normal/malnutriție ușoară/moderată/severă	11 / 28 / 24 / 7	12 / 8 / 14 / 6
Albumină, n		
Normală / scăzută	14 / 56	8 / 42

Corelații între statusul nutrițional și activitatea clinică, endoscopică și biomarkeri de activitate

Tabelul XL. Corelații între activitatea clinică, endoscopică și calprotectina fecală cu indicii nutriționali în boala Crohn

Boala Crohn, Rho	Albumină	IMC	MUST	NRS 2002	OPNI	CONUT
CDAI	- 0.74	- 0.68	0.27	0.61	- 0.62	0.61
SES-CD	- 0.67	- 0.28 †	0.52	0.50	- 0.61	0.26
Calprotectină	- 0.72	- 0.42	0.32	0.30	- 0.38	0.20 †

† p > 0.05

Tabelul XLI. Corelații între activitatea clinică, endoscopică și calprotectina fecală cu indicii nutriționali în colită ulcerativă

Colita ulcerativă, rho	Albumină	IMC	MUST	NRS 2002	OPNI	CONUT
Mayo parțial	- 0.67	- 0.61	0.53	0.29	- 0.54	0.54
Mayo endoscopic	- 0.76	- 0.27	0.52	0.53	- 0.63	0.50
Calprotectină	- 0.69	- 0.38	0.36	0.31	- 0.45	0.11 †

† p > 0.05

Corelații între statusul nutrițional și calitatea vieții

Corelațiile dintre calitatea vieții și indicii nutriționali în boala Crohn și colită ulcerativă sunt redate în tabelul XLII. În boala Crohn, SIBDQ s-a corelat cel mai bine cu IMC ($r = 0.72$, $p = 0.008$). Am observat o corelație moderată cu NRS - 2002 ($r = - 0.58$, $p = 0.003$), MUST ($r = - 0.51$, $p = 0.005$), albumină ($r = 0.45$, $p = 0.001$) și O - PNI ($r = 0.40$, $p = 0.05$). O corelație slabă și nesemnificativă statistic s-a observat între SIBDQ și CONUT ($r = - 0.11$, $p = 0.007$). În colită ulcerativă, SIBDQ s-a corelat moderat cu MUST ($r = - 0.58$, $p = 0.003$), albumină ($r = 0.51$, $p = 0.01$), IMC ($r = 0.50$, $p = 0.03$) și NRS - 2002 ($r = - 0.49$, $p = 0.05$). S-a identificat o corelație slabă între SIBDQ și O - PNI ($r = 0.26$, $p = 0.005$) sau CONUT ($r = - 0.18$, $p = 0.004$).

Tabelul XLII. Corelații între calitatea vieții și indicii nutriționali în boala Crohn și colită ulcerativă

Indici nutriționali	SIBDQ, rho	
	Boala Crohn	Colita ulcerativă
Albumină	0.45	0.51
IMC	0.72	0.50
MUST	- 0.51	- 0.58
NRS-2002	- 0.58	- 0.49
O-PNI	0.40	0.26
CONUT	- 0.11 †	- 0.18

† p > 0.05

Analiza utilității indicilor nutriționali și a SIBDQ ca și instrumente adjuvante de caracterizare a activității BII

Boala Crohn

Albumina serică

Analiza acurateței albuminei de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.93 (IC 95%, 0.85 - 0.97) (figura 38). O valoare prag a albuminei de 3 mg/dl poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 91.6% (IC 95%, 75.8 - 97.2) și o specificitate de 62% (IC 95%, 46.3 - 89.2).

IMC

Analiza acurateței IMC de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0,51 (IC 95%, 0.40 - 0.68) (figura 39). O valoare prag a IMC de 18.5 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 77.5% (IC 95%, 62.5 - 87.6%) și o specificitate de 41.7% (IC 95%, 33.3 - 54.9).

MUST

Analiza acurateței scorului MUST de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.68 (IC 95% 0.52 - 0.79) (figura 40). O valoare prag a scorului MUST de 2 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 74.1% (IC 95%, 65.7 - 87.2) și o specificitate de 66.7% (IC 95%, 51.5 - 75.4).

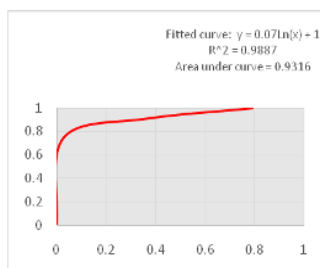


Figura 38. AUROC
albumină

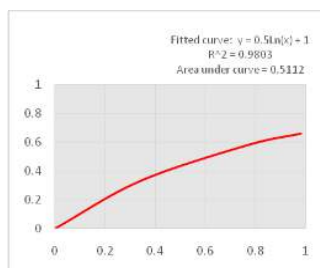


Figura 39. AUROC IMC

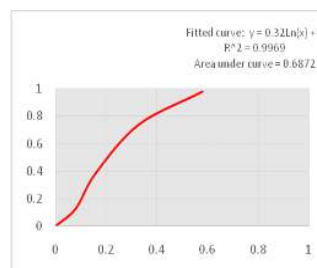


Figura 40. AUROC MUST

NRS 2002

Analiza acurateții scorului NRS 2002 de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.71 (IC 95%, 0.64 - 0.82) (figura 41). O valoare prag a NRS 2002 de 2 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 86.2% (IC 95%, 79.4 - 93.8) și o specificitate de 58.4% (IC 95%, 41.6 - 63.6).

OPNI

Analiza acurateții scorului OPNI de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.86 (IC 95% 0,76 - 0,96) (figura 42). O valoare prag a scorului OPNI de 40 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 83.3% (IC 95%, 72.1 - 95.5) și o specificitate de 62.1% (IC 95%, 48.8 - 76.3).

CONUT

Analiza acurateții scorului CONUT de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.71 (IC 95% 0,60 - 0,89) (figura 43). O valoare prag a scorului CONUT de 5 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 84.4% (IC 95%, 70.8 - 91.2) și o specificitate de 58.4% (IC 95%, 49.9 - 69.4).

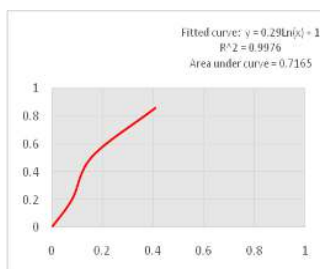


Figura 41. AUROC
NRS 2002

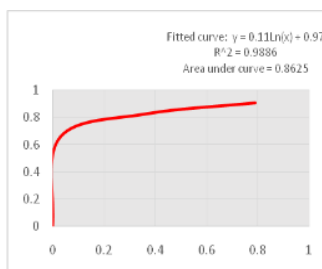


Figura 42. AUROC OPNI

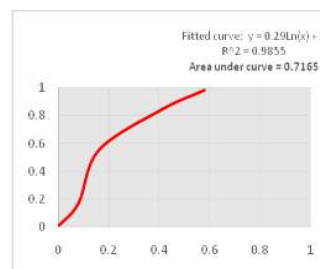


Figura 43. AUROC CONUT

SIBDQ

Analiza acurateții scorului SIBDQ de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.79 (IC 95%, 0.61 - 0.91) (figura 44). O valoare prag a SIBDQ de 40 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 83.3% (IC 95%, 73.2 - 93.3) și o specificitate de 69% (IC 95%, 52.6 - 79.1).

Colita ulcerativă

Albumina serică

Analiza acurateții albuminei de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.91 (IC 95%, 0.80 - 0.99) (figura 45). O valoare prag a albuminei de 3 mg/dl poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 100% (IC 95%, 92.3 - 100) și o specificitate de 75% (IC 95%, 63.3 - 91).

IMC

Analiza acurateții IMC de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.65 (IC 95% 0.53 - 0.79) (figura 46). O valoare prag a IMC de 18.5 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 70.4% (IC 95%, 60.4 - 85.8) și o specificitate de 66.7% (IC 95%, 51.8 - 78.1).

MUST

Analiza acurateții scorului MUST de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.56 (IC 95%, 0.48 - 0.65) (figura 47). O valoare prag a scorului MUST de 3 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 86.3% (IC 95%, 65.8 - 93.4) și o specificitate de 33.4% (IC 95%, 23.6 - 49.7).

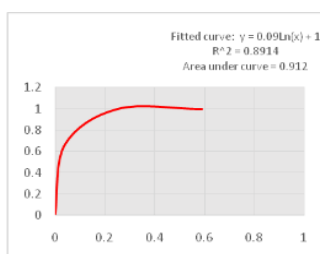


Figura 45. AUROC
albumină

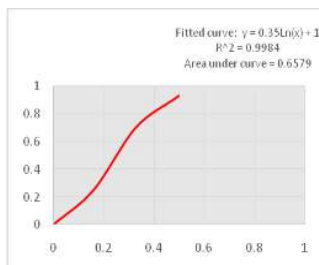


Figura 46. AUROC IMC

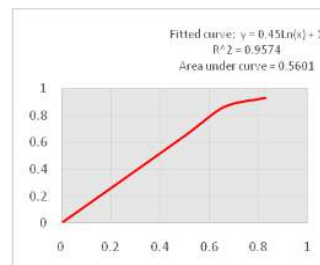


Figura 47. AUROC MUST

NRS 2002

Analiza acurateții scorului NRS 2002 de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.61 (IC 95%, 0.51 - 0.72) (figura 48). O valoare prag a scorului NRS 2002 de 3 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 56.8% (IC 95%, 40.4 - 63.8) și o specificitate de 66.7% (IC 95%, 52.2 - 73.1).

OPNI

Analiza acurateții scorului OPNI de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.84 (IC 95%, 0.70 - 0.92) (figura 49). O valoare prag a scorului OPNI de 40 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 83.3% (IC 95%, 71.6 - 92.4) și o specificitate de 61.4% (IC 95%, 55.4 - 76.9).

CONUT

Analiza acurateții scorului CONUT de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.47 (IC 95% 0.38 - 0.57) (figura 50). O valoare prag a scorului CONUT de 5 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 86.3% (IC 95%, 72.5 - 91.9) și o specificitate de 16.7% (IC 5%, 10.1 - 35.5).

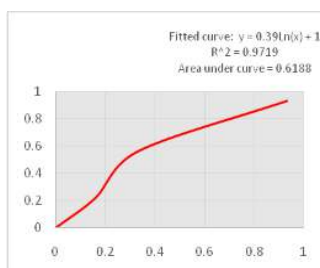


Figura 48. AUROC

NRS 2002

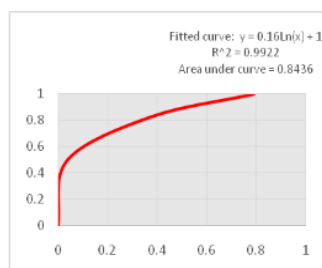


Figura 49. AUROC OPNI

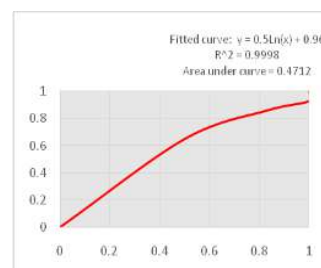


Figura 50. AUROC CONUT

SIBDQ

Analiza acurateții scorului SIBDQ de a caracteriza activitatea endoscopică a arătat o arie de sub curbă de 0.87 (IC 95%, 0.74 - 0.97) (figura 51). O valoare prag a scorului SIBDQ de 40 poate diferenția remisiunea și activitatea cu o sensibilitate de 83.3% (IC 95%, 71.6 - 95.5) și o specificitate de 91% (IC 95%, 85.3 - 99%).

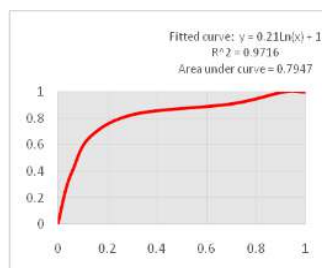


Figura 44. AUROC SIBDQ în boala Crohn

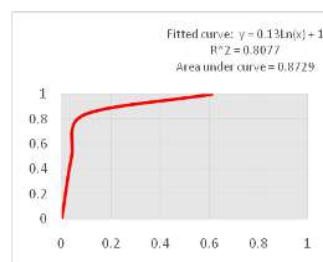


Figura 51. AUROC SIBDQ în colita ulcerativă

Concluzii sumare importante

1. Calprotectina este un biomarker mai util decât PCR în monitorizarea inflamației intestinale în BII și se corelează atât cu activitatea clinică cât și cu cea endoscopică.
2. Activitatea clinică se corelează slab cu activitatea endoscopică în boala Crohn și moderat în colită ulcerativă.
3. Activitatea clinică și endoscopică a BII se reflectă asupra calității vieții pacienților și asupra indicilor nutriționali studiați.
4. Calitatea vieții este mai afectată în cazul pacienților cu vârsta < 40 de ani, în cazul celor tratați cu corticosteroizi, în cazul pacienților cu fenotip stenozant sau penetrant sau în cazul pancolitelor.
5. SIBDQ se corelează mai bine cu activitatea endoscopică în colită ulcerativă față de boala Crohn.
6. La o valoare prag de 40, SIBDQ poate caracteriza activitatea bolii cu o arie de sub curbă de 0.79 în boala Crohn și 0.87 în colită ulcerativă.
7. Indicii nutriționali studiați se corelează diferit cu activitatea clinică și endoscopică a BII.
8. Albumina și OPNI se corelează cel mai bine cu activitatea endoscopică în BII, iar IMC cel mai slab.
9. Albumina are acuratețea cea mai mare în caracterizarea activității BII, iar OPNI are o acuratețe similară.
10. MUST are o acuratețe slabă în caracterizarea activității bolii Crohn și foarte slabă în cazul colitei ulcerative.
11. IMC are o acuratețe foarte slabă în caracterizarea activității bolii Crohn și slabă în cazul colitei ulcerative.

12. NRS 2002 are o acuratețe satisfăcătoare în caracterizarea activității bolii Crohn și slabă în cazul colitei ulcerative.

13. CONUT are o acuratețe satisfăcătoare în caracterizarea activității bolii Crohn și foarte slabă în cazul colitei ulcerative.

STUDIUL 3: Eficacitatea rifaximinei în tratamentul simptomelor gastrointestinale funcționale la pacienții cu boală Crohn în remisiune

Obiective

Obiectivul principal este de a stabili eficacitatea rifaximinei în doză de 1200 mg/zi, 10 zile/lună, timp de 3 luni consecutiv în tratarea simptomelor gastrointestinale funcționale de tip intestin iritabil (balonare, durere abdominală, diaree, precum și ameliorarea calității vieții) la pacienții cu boală Crohn în remisiune.

Acest obiectiv este posibil prin:

- Demonstrarea remisiunii pacienților cu boala Crohn (remisiune endoscopică și normalitatea valorilor calprotectinei fecale)
- Evaluarea prezenței și cuantificarea severității simptomelor funcționale de tip intestin iritabil: balonare, durere abdominală, diaree și efectul lor asupra calității vieții
- Îmbunătățirea simptomatologiei funcționale și a calității vieții după prima lună de tratament cu rifaximină în doză de 1200 mg/zi timp de 10 zile
- Menținerea efectelor obținute după prima lună de tratament prin repetarea timp de trei luni a schemei de tratament mai sus menționată

Material și metodă

Au fost incluși 86 de pacienți cu boală Crohn în remisiune endoscopică documentată (scor CDEIS < 3 și SES - CD < 2), calprotectina fecală < 50 µg/g, cu simptome funcționale de tip intestin iritabil asociate (balonare, durere abdominală, diaree) care s-au adresat Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sfântul Apostol Andrei" din Constanța - ambulator și Centrului dedicat pacienților cu boli inflamatorii intestinale în perioada 01.01.2018 - 31.12.2018. Etiologia infecțioasă a fost exclusă prin testarea infecției cu Clostridium Difficile, citomegalvirus, virusul Epstein Barr, recoltarea de coproculturi și examen coproparazitologic. Cei 86 de pacienți

împărțiți în două grupuri: grupul rifaximina alcătuit din 44 de pacienți și grupul control alcătuit din 42 de pacienți. În afară tratamentului de bază al bolii Crohn, pacienții din grupul rifaximină au primit rifaximina în doză de 1200 mg/zi, 10 zile/lună, 3 luni consecutiv. Pacienții din grupul control au fost doar observați atent pe parcursul celor trei luni ale studiului.

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați din mai multe puncte de vedere: activitatea bolii a fost evaluată endoscopic (pentru confirmarea remisiunii) și prin biomarkeri: calprotectina fecală și PCR; severitatea balonării și a durerii abdominale a fost evaluată prin scala vizuală analogă (VAS); consistența scaunelor a fost evaluată cu ajutorul scalei Bristol; calitatea vieții a fost evaluată cu ajutorul chestionarului SIBDQ (Anexa 3).

Tabelul LVII. Model studiu

Variabilă	Baseline	M1	M2	M3
Balonare	✓	✓	✓	✓
Durere abdominală	✓	✓	✓	✓
Calitatea vieții	✓	✓	✓	✓
BSF	✓	✓	✓	✓
Scor CDAI	✓	X	X	✓
PCR	✓	X	X	✓
Calprotectina	✓	X	X	✓

Ameliorarea a fost definită ca o scădere de cel puțin 30% a scorurilor medii de balonare și durere abdominală și o creștere de cel puțin 30% a scorurilor medii ale SIBDQ, iar în cazul consistenței scaunelor, o scădere de cel puțin un punct în media BSF săptămânal.

Datele necesare au fost colectate conform cerințelor *Fișei pacientului cu boală Crohn în remisiune tratat cu rifaximină* (Anexa 5).

Rezultate

Caracteristicile de bază ale celor două loturi sunt redată în tabelul LVIII.

Tabelul LVIII. Caracteristicile de bază ale celor două loturi

Caracteristici	Lotul rifaximină (n = 44)	Lotul control (n = 42)
Vârsta (ani) *	39.5 +/- 11.5	35 +/- 9.8
Masculin / feminin, %	53 / 47	52 / 48
Localizare (L1/L2/L3), %	17 / 46 / 37	19 / 49 / 32
Fenotip (B1/B2/B3), %	87 / 2 / 11	90 / 1 / 9
Tratament, %		
AZA	55	54
Anti - TNF	15	14
Anti - TNF + AZA	30	32
Durata bolii (ani) *	6 +/- 3.5	8 +/- 5

PCR (<0.5 mg/dl) *	0.3 +/- 0.1	0.4 +/- 0.1
Calprotectina (<50 mg/kg) *	29 +/- 10	30 +/- 10
Durere abdominală (0 - 100 mm) *	72 +/- 12	69 +/- 10
Balonare (0 - 100 mm) *	69 +/- 10	65 +/- 10
BSF (1 - 7) *	6.2 +/- 1	5.5 +/- 1
SIBDQ (13 - 70) *	32 +/- 19	35 +/- 14

* valoarea medie +/- deviatia standard

Balonarea

Evoluția valorilor medii ale scorurilor balonării în grupul tratat cu rifaximină comparativ cu grupul control sunt ilustrate în figura 52. Analiză comparativă Post - Hoc Bonferroni în lotul tratat cu rifaximină a arătat că valorile medii ale balonării corespunzătoare celor patru grupuri diferă între ele semnificativ pentru cel puțin două dintre grupurile studiate ($F = 163.352$; $p < 0.001$ $< \alpha = 0.05$) Din analiza Post - Hoc Bonferroni (Leven = 2.5, $df1 = 3$, $df2 = 180$, $p = 0.60$ $> \alpha = 0.05$) s-a constatat că diferențe semnificative sunt, în cazul de față, între m0 - m1, m2, m3; m1 - m0, m3; m2 - m0, m3; m3 - m0, m2 ($p < 0.001$), dar nu și între grupurile m1 - m2, m3 ($p = 0.245$ $> \alpha = 0.05$). Din analiza datelor lotului control, s-a constata că a existat o diferență între m0 - m1, dar nesemnificativă statistic ($p = 0.225$ $> \alpha = 0.05$). Un procent de 60% din pacienții care au primit tratament cu rifaximină au avut o ameliorare semnificativă a balonării ($p = 0.004$).

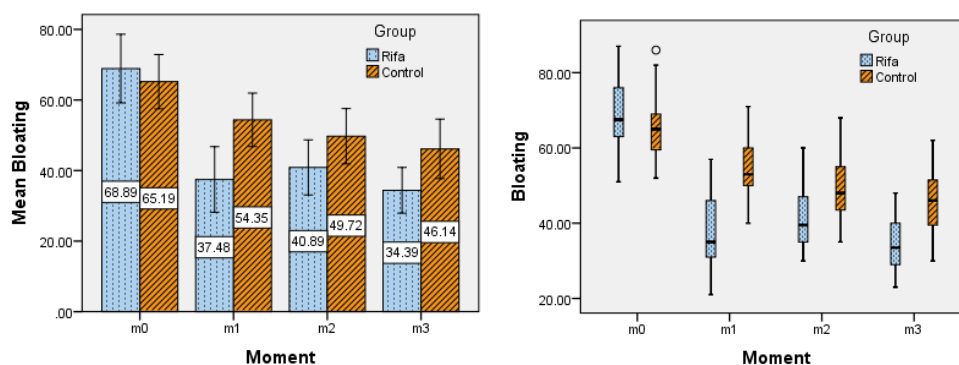


Figura 52. Reprezentare grafică Bar + Error Bar (stânga) și Box Plot (dreapta) pentru valorile medii ale balonării în lotul tratat cu rifaximină comparativ cu lotul control

Durerea abdominală

Evoluția valorilor medii ale scorurilor durerii abdominale în grupul tratat cu rifaximină comparativ cu grupul control sunt ilustrate în figura 53. Analiză comparativă Post - Hoc Bonferroni în lotul tratat cu rifaximină arată că valorile medii ale durerii abdominale

corespunzătoare celor patru grupuri diferă între ele semnificativ pentru cel puțin două dintre grupurile studiate ($F = 199.626$; $p < 0.001 < \alpha = 0.05$). Din analiza Post - Hoc Bonferroni (Leven = 0.445, $df1 = 3$, $df2 = 180$, $p = 0.721 > \alpha = 0.05$) s-a constatat că diferențe semnificative sunt, în cazul de față, între $m0 - m1$, $m2$, $m3$; $m1 - m0$, $m2$, $m3$ ($p < 0.001$), dar nu și între grupurile $m2 - m3$ ($p = 0.245 > \alpha = 0.05$). Din analiza datelor lotului control, s-a constatat că a existat o diferență nesemnificativă statistic între $m0 - m1$ ($p = 0.225 > \alpha = 0.05$). Un procent de 55% din pacienții tratați cu rifaximină au avut o ameliorare semnificativă a durerii abdominale ($p = 0.002$).

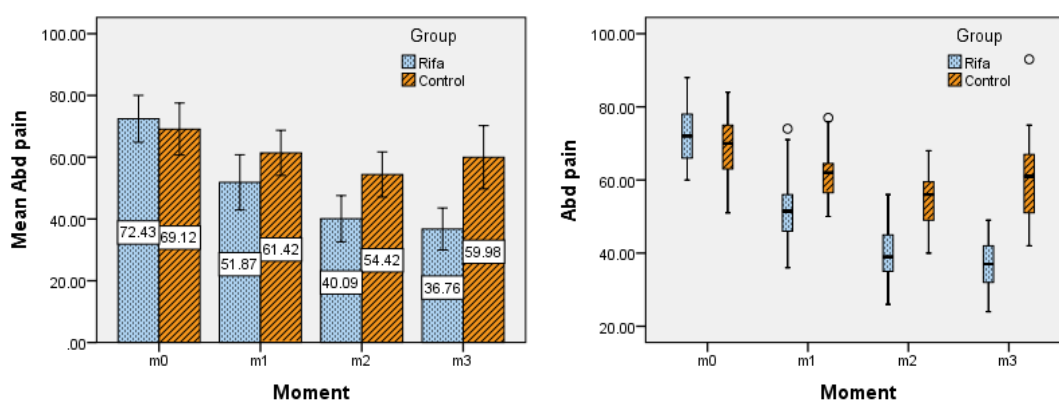


Figura 53. Reprezentare grafică Bar + Error Bar (stânga) și Box Plot (dreapta) pentru valorile medii ale durerii abdominale în lotul tratat cu rifaximină comparativ cu lotul control

Consistența scaunelor

Evoluția valorilor medii ale BSF în lotul tratat cu rifaximină și lotul control este ilustrată în figura 55. Consistența scaunelor a fost, de asemenea, îmbunătățită în cazul pacienților tratați cu rifaximină, înregistrându-se scăderi ale valorilor medii ale BSF de la 6.2 la 4.3 încă din prima lună de tratament, efect care s-a menținut după dozele repetate de tratament. În contrast, pacienții din grupul control au avut o scădere nesemnificativă de la 5.5 la 5.1. Un procent de 64% din cei tratați cu rifaximină au avut o îmbunătățire semnificativă a consistenței scaunelor ($p = 0.001$).

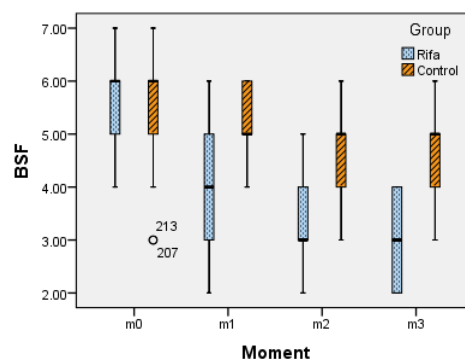


Figura 55. Reprezentare grafică Box Plot pentru evoluția scorurilor medii ale BSF în cele două loturi studiate

Calitatea vieții

Evoluția valorilor medii ale calității vieții în lotul tratat cu rifaximină comparativ cu lotul control sunt ilustrate în figura 54. Analiză comparativă Post - Hoc Bonferroni în lotul tratat cu rifaximină arată că valorile medii ale calității vieții corespunzătoare celor patru grupuri diferă între ele semnificativ pentru toate grupurile studiate ($F = 151.222$ $p < 0.001 < \alpha = 0.05$). Din analiza Post - Hoc Bonferroni (Leven = 1.382, $df1 = 3$, $df2 = 180$, $p = 0.250 > \alpha = 0.05$) s-a constatat că diferențe semnificative sunt, în cazul de față, între toate cele patru grupuri m0, m1, m2, m3 ($p < 0.001$). Din analiza datelor lotului control, s-a constatat că nu au existat diferențe între cele patru momente diferite ($p = 0.225 > \alpha = 0.05$). Îmbunătățirea semnificativă a calității vieții a fost obținută în 85% din pacienții care au primit tratament cu rifaximină ($p = 0.004$).

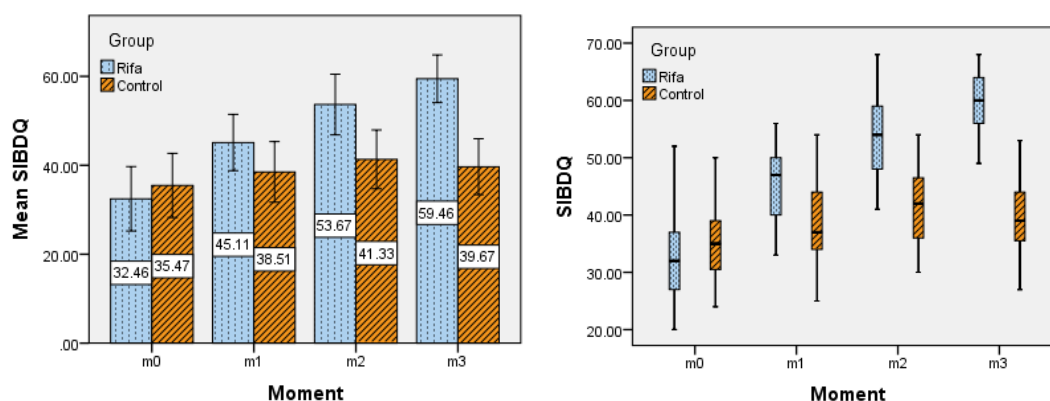


Figura 54. Reprezentare grafică Bar + Error Bar (stânga) și Box Plot (dreapta) pentru valorile medii ale SIBDQ în lotul tratat cu rifaximină comparativ cu lotul control

Concluzii sumare importante

1. Rifaximina în doză de 1200 mg/zi, 10 zile/lună, 3 luni consecutiv, este eficientă în ameliorarea simptomatologiei funcționale în cazul pacienților cu boală Crohn în remisiune.
2. Repetarea tratamentului este eficientă pentru menținerea efectelor obținute inițial.
3. Calitatea vieții a fost semnificativ îmbunătățită la cei mai mulți dintre pacienții tratați.

Originalitatea tezei și contribuțiile inovative ale tezei

Originalitatea tezei este conferită de unicitatea rezultatelor obținute în fiecare din cele trei studii realizate. În primul studiu, intitulat *Particularitățile epidemiologice ale bolilor inflamatorii intestinale din Dobrogea*, originalitatea derivă din realizarea unui profil epidemiologic caracteristic BII din regiunea Dobrogea, fiind singurul studiu amplu de acest gen efectuat în această regiune.

În cel de-al doilea studiu, intitulat *Statusul nutrițional și calitatea vieții pacienților în corelație cu activitatea clinico - biologică și endoscopică*, originalitatea este conferită de abordarea activității BII din mai multe puncte de vedere (clinic, biomarkeri, endoscopic), precum și din investigarea statusului nutrițional și a calității vieții acestor pacienți, fiind singurul studiu de acest gen din Dobrogea. În această parte, de asemenea, originalitatea este conferită și de cercetarea malnutriției și a riscului de malnutriție prin diverse scoruri și a calității vieții prin SIBDQ în corelație cu activitatea BII. Elementul de noutate este reprezentat de abordarea activității din mai multe domenii, în afară de cele clasice (biomarkeri, endoscopie, clinic), și anume, identificarea indicilor nutriționali care se asociază cu activitatea sau remisiunea în BII și, mai mult, stabilirea unor valori prag a chestionarului de calitate a vieții care pot caracteriza activitatea BII. Din cunoștințele de până acum, acesta este singurul studiu din România care a abordat astfel BII.

Originalitatea ultimului studiu, intitulat *Eficacitatea rifaximinei în tratamentul simptomelor gastrointestinale funcționale la pacienții cu boală Crohn în remisiune*, derivă din ideea de a trata simptomele funcționale de tip intestin iritabil în cazul bolii Crohn cu rifaximină care, actual, are indicație în sindromul de intestin iritabil. Astfel, a fost demonstrată eficacitatea sa superioară față de lotul control în ameliorarea simptomelor funcționale și a

calității vieții în rândul pacienților cu boală Crohn în remisiune, fiind printre puținele studii sau chiar singurul din țară care a abordat astfel această categorie aparte de pacienți.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Baumgart C, Sanborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380:1590-1605.
2. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 380:1606-1619.
4. Walsh AJ, Bryant RV, Travis SP. Current best practice for disease activity assessment in IBD. Nature reviews. *Gastroenterol & Hepatol*. 2016; 13:567-579.
5. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110:1324-1338.
10. Molodecky NA, Soon S, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142(1):46-54.
28. Lovasz BD., Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL. New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liv Dis*. 2013; 45(4):269-276.
29. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in România: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16(11):1153-1159.
34. Darr U, Khan N. Treat to target in Inflammatory Bowel disease: An updated review of literature. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017; 15(1):116-125.
88. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132:763-786.
89. Sandborn WJ, Feagan B, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002; 122:512-530.
145. Mallett SJ, Lennard-Jones JE, Bingley J, Gillon E. Living with disease. Colitis. *Lancet*. 1978; 2:619-621.
146. Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Review: assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 28: 1-9.
150. Bojic D, Bodjer K, Travis S. Patient reported outcome measures (PROMs) in inflammatory bowel disease: New data. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(2):S576-85.
192. Eamonn M, Quigley M. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye? *Ther Adv Gastroenterol*. 2016; 9(2):199-212.
216. Colombel JF, Shin A, Gibson PR. AGA Clinical Practice Update on functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17:380-390.
289. Kalafateli M, Triantos C, Theocharis G, et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: a single-center experience. *Ann Gastroenterol*. 2013; 26:243-248.
299. Forbes A, Escher J, Hebuterne X, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr*. 2017; 321-47.
320. Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Longitudinal impact of IBS-like symptoms on disease activity, healthcare utilization, psychological health, and quality of life in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113:702-712.

LISTA DE PUBLICAȚII

Lucrări din cercetarea doctorală publicate în extenso:

1. **Cristina Tocia**, Luana Alexandrescu, Andrei Dumitru, Eugen Dumitru. Assessment of nutrițional status in correlation with quality of life and disease activity in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *International Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research*. 2019; 5(8): 4452-4456. ISSN: 2395-6429.
DOI:<http://dx.doi.org/10.24327/23956429.ijcmpr201908719>.
<https://journalcmpr.com/sites/default/files/issue-files/1766-A-2019.pdf>
2. **Cristina Tocia**, Luana Alexandrescu, Victoria Cristina Șuța. Inflammatory bowel diseases (IBD) - associated spondyloarthropathy in the biologic era: a case series. *Journal of Clinical Gastroenterology and Treatment*. 2019; 5:065 (early online). ISSN: 2469-584X.
DOI:10.2397/2469-584X/1510065.
<https://clinmedjournals.org/articles/jcgt/journal-of-clinical-gastroenterology-and-treatment-jcgt-5-065.pdf>
3. **Cristina Tocia**, Anda Carmen Achim, Luana Alexandrescu, Eugen Dumitru. Inflammatory bowel diseases: focus on therapy. *ARS Medica Tomitana*. 2018; 1(24): 9-14. ISSN: 1841-4036.
DOI:10.2478/arsm-2018-0003.
<https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/arsm.2018.24.issue-1/arsm-2018-0003/arsm-2018-0003.pdf>
4. **Cristina Tocia**, Anda Carmen Achim, Luana Alexandrescu, Eugen Dumitru. Inflammatory bowel diseases: focus on epidemiology. *ARS Medica Tomitana*. 2017; 4(23): 204-211. ISSN: 1841-4036.
DOI: 10.1515/arsm-2017-0038.
<https://www.degruyter.com/downloadpdf/j/arsm.2017.23.issue-4/arsm-2017-0038/arsm-2017-0038.pdf>

Lucrări din cercetarea doctorală susținute oral sau publicate în rezumat:

5. **Cristina Tocia**, Irina Magdalena Dumitru, Luana Alexandrescu, Marius Duduță, Eugen Dumitru. Does rifaximin offer any promise in Crohn's disease an concurrent irritable bowel syndrome? *Gastroenterology*. 2019; 156(6):S73-S74. Digestive Disease Week. April, 2019. San Diego, CA, USA.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)36969-0](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)36969-0).
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(19\)36969-0/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)36969-0/pdf)
6. **Cristina Tocia**, Andrei Dumitru, Luana Alexandrescu, Eugen Dumitru. Evaluation of IBS - like symptoms in patients with IBD în remission. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2019; 28(3):18. The XIth National Symposium on Inflammatory Bowel Diseases. September, 2019. Bucharest, Romania. https://www.jgld.ro/jgld/public/public/Supplements/supplement_2019_3.pdf
7. **Cristina Tocia**. Practical implementation of treat to target. The XIth National Symposium on Inflammatory Bowel Diseases. September, 2019. Bucharest, Romania.

Lucrări tip poster din cercetarea doctorală și publicate în rezumat:

8. **Cristina Tocia**, Luana Alexandrescu, Eugen Dumitru. Nutritional status correlates with quality of life in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2019; 156(6): S444.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)3798-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)3798-2).
[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(19\)37958-2/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(19)37958-2/pdf)
9. **Cristina Tocia**, Andrei Dumitru, Luana Alexandrescu, Eugen Dumitru. IBD: focus on fatigue. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2019; 28(3):17. The XIth National Symposium on Inflammatory Bowel Diseases. September, 2019. Bucharest, Romania.
https://www.jgld.ro/jgld/public/public/Supplements/supplement_2019_3.pdf
10. **Cristina Tocia**, Luana Alexandrescu, Eugen Dumitru. P48 Assessment of nutritional status in correlation with quality of life and disease activity in hospitalized patients with Crohn's disease. *Journal*

of *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2018; 27(3): 23. The Xth National Symposium on Inflammatory Bowel Diseases. September, 2018. Bucharest, Romania.

<http://www.igld.ro/wp/y2018/n3/supplement3.pdf>

11. Cristina Tocio, Luana Alexandrescu, Victoria Cristina Șuța, Eugen Dumitru. P49 IBD - associated spondyloarthropathy în the biologic era: a case series. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2018; 27(3): 23. The Xth National Symposium on Inflammatory Bowel Diseases. September, 2018. Bucharest, Romania.

<http://www.igld.ro/wp/y2018/n3/supplement3.pdf>