



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA

Ovidiu Roșca
Iulia Bogdan
Felix Bratosin

CURS DE **BOLI** **INFECȚIOASE**

PENTRU STUDENȚII PROGRAMULUI DE STUDII
NUTRIȚIE ȘI DIETETICĂ

MANUALE

Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2026



Editura „Victor Babeș”

Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara

Tel./Fax 0256 495 210

e-mail: evb@umft.ro

<https://www.umft.ro/ro/organizare-evb/>

Director: Prof. univ. dr. Sorin Ursoniu

Colecția: MANUALE

Coordonatori colecție: Prof. univ. dr. Codruța Șoica

Prof. univ. dr. Daniel Lighezan

Referent științific: Prof. univ. dr. Bogdan Timar

Indicativ CNCIS: 324

© 2026

Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate. Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform legilor în vigoare.

ISBN 978-606-786-621-6

CUPRINS

CUVÂNT INTRODUCATIV	5
1. Fundamente teoretice ale interacțiunii nutriție– infecție: concepte, mecanisme și metode de analiză ...	8
2. Principii fundamentale ale nutriției: necesarul de nutrienți, metabolismul și implicațiile în patologia infecțioasă.....	13
3. Răspunsul imun în context nutrițional: baze fiziopatologice și interacțiunea cu malnutriția	43
3.1. Interacțiunea nutriție–infecție și impactul malnutriției asupra funcției imune	51
4. Clasificarea bolilor infecțioase și rolul statusului nutrițional în susceptibilitate și evoluție.....	59
5. Infecțiile bacteriene și nutriția	74
5.1. Scarlatina	81
6. Interacțiunea dintre nutriție, bolile diareice și agenții patogeni enterici.....	90
6.1. Disfuncția barierei epiteliale intestinale	93
6.2. Disbioza intestinală și pierderea rezistenței la colonizare.....	93
6.3. Alterarea imunității mucozale și sistemice.....	94

6.4. Enteropatia asociată malnutriției și inflamația cronică	95
7. INFECȚII CU POARTA DE INTRARE DIGESTIVĂ	101
7.1. ENTEROCOLITELE ACUTE ȘI TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE	101
7.2. DIZENTERIA BACTERIANĂ.....	104
7.3. BOTULISMUL	107
7.4. TRICHINELOZA.....	111
7.5. ENTEROCOLITA CU CLOSTRIDOIDES DIFFICILE	114
8. NUTRIȚIA ȘI INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE	126
9. CONSIDERAȚII NUTRIȚIONALE ÎN HEPATITELE VIRALE	142
9.1. HEPATITA VIRALĂ A.....	144
9.2 HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ E	148
9.3. HEPATITA VIRALĂ B.....	151
9.4. HEPATITA VIRALĂ D (DELTA).....	158
9.5. HEPATITA VIRALĂ C	162
Bibliografie.....	167

CUVÂNT INTRODUCATIV

Relația dintre bolile infecțioase și nutriție este profund interdependentă și a fost recunoscută ca un determinant esențial al sănătății publice. Malnutriția rămâne principala cauză a imunodeficienței la nivel global afectând capacitatea organismului de a răspunde eficient la agenții patogeni. Progresele recente în înțelegerea patogenezei acestei interacțiuni complexe oferă noi perspective asupra prevenirii și controlului bolilor infecțioase.

În urmă cu peste cinci decenii, Organizația Mondială a Sănătății publica lucrarea fundamentală *Interactions of Nutrition and Infection*, elaborată de Nevin Scrimshaw, Carl Taylor și John Gordon. Această monografie a oferit pentru prima dată o analiză sistematică a relației sinergice dintre statusul nutrițional și vulnerabilitatea la infecții. Conceptul de „ciclu vicios al malnutriției și infecției” rămâne un cadru teoretic relevant, mai ales în țările cu resurse limitate, unde această interacțiune contribuie în mod semnificativ la povara bolilor.

Subnutriția continuă să reprezinte un determinant major al mortalității prin boli infecțioase la nivel global, fiind implicată în aproximativ jumătate dintre decesele înregistrate la copiii sub cinci ani, în special în contextul unor patologii precum pneumonia și bolile diareice. În ultimele decenii s-au înregistrat progrese semnificative în reducerea mortalității infantile, numărul anual de decese

în această grupă de vârstă scăzând de la aproximativ 12,5 milioane în 1990 la 5,4 milioane în 2017. Cu toate acestea, povara malnutriției rămâne considerabilă: la nivel global, aproximativ 149 de milioane de copii prezintă retard de creștere, peste 20 de milioane de nou-născuți au greutate mică la naștere, iar un număr important de femei aflate la vârsta reproductivă suferă de diferite forme de subnutriție (1).

Înțelegerea mecanismelor epidemiologice, biologice, moleculare și celulare prin care malnutriția influențează susceptibilitatea la infecții și severitatea bolii este esențială pentru elaborarea unor intervenții eficiente. Sistemul imunitar uman, alcătuit dintr-o rețea complexă de celule și mecanisme de semnalizare, evoluează în interacțiune cu statusul nutrițional al individului. Nutriția adecvată susține nu doar dezvoltarea și funcționarea normală a sistemului imun, ci și sinteza de citokine, anticorpi și alți factori efectori esențiali. Nutrienți precum vitamina D și zincul au demonstrat roluri imuno-modulatoare și antiinfecțioase specifice.

O provocare adițională o reprezintă îmbătrânirea populației, care este însoțită de imunosenescență – o reducere progresivă a funcției imunitare astfel crește susceptibilitatea la infecții și apariția bolilor cronice. Nutriția este un determinant critic al funcției celulare imune și al homeostaziei microbiotei intestinale, componentă care, la rândul ei, reglează răspunsurile inflamatorii și imunitatea gazdei.

Obiectivele acestui volum sunt de a oferi profesioniștilor din domeniul sănătății – inclusiv clinicieni, dieteticieni, nutriționiști și studenți din domenii conexe, o sinteză amplă a principalilor agenți patogeni care infectează omul, precum și a rolului statusului nutrițional, a consecințelor nutriționale și a nevoilor pacienților infectați, în funcție de diferitele etape ale vieții și ale infecției. Numeroase capitole pun accent pe efectele negative ale subnutriției la copiii mici și pe impactul acesteia, mai ales în contextul infecțiilor cronice, progresive. De asemenea, este abordată pe larg malnutriția care conduce la obezitate – un subiect deosebit de relevant, în condițiile în care o proporție tot mai mare a populației globale devine supraponderală; obezitatea, diabetul zaharat și bolile cardiovasculare constituie factori de risc majori pentru apariția infecțiilor, evoluția severă și mortalitatea crescută asociate tuturor agenților patogeni.

Cartea este structurată 8 capitole conform curiculei de pregătire a studenților Facultății de Medicină, specializarea Nutriție și Dietetică, constituind astfel, un suport de curs necesar studenților.

1. Fundamente teoretice ale interacțiunii nutriție–infecție: concepte, mecanisme și metode de analiză

Statusul nutrițional reflectă rezervele disponibile de nutrienți ale organismului și este evaluat prin metode antropometrice (de exemplu, înălțime, greutate, circumferința brațului) și indicatori biochimici (precum hemoglobina), respectiv prin concentrațiile unor nutrienți specifici, comparate cu standarde sau praguri recunoscute. Macronutrienții includ proteinele, lipidele (grăsimile) și carbohidrații (glucidele), în timp ce micronutrienții cuprind vitaminele hidrosolubile și liposolubile, macrominerales și oligoelementele. Statusul nutrițional reprezintă un indicator al echilibrului dintre necesarul și aportul de nutrienți.

Infecția reprezintă procesul prin care un microorganism patogen (virus, bacterie, fung sau parazit) pătrunde în organismul gazdă, se multiplică și interacționează cu mecanismele de apărare ale acesteia, determinând sau nu apariția unor manifestări clinice. Infecția poate evolua sub formă asimptomatică, subclinică sau simptomatică, în funcție de virulența agentului etiologic și de statusul imun al gazdei.

Dintr-o perspectivă teoretică, un status nutrițional deficitar poate fi asociat direct cu apariția sau evoluția infecțiilor în trei moduri:

- efect sinergic asupra infecției, favorizând dezvoltarea acesteia într-un anumit mod;
- efect antagonist, diminuând severitatea sau incidența infecției;
- să nu influențeze în niciun fel evoluția procesului infecțios – fie datorită independenței celor două condiții, fie ca urmare a anulării reciproce dintre componentele sinergice și cele antagoniste.

Conform estimărilor, aproximativ 56% dintre decesele infantile înregistrate în 53 de țări în curs de dezvoltare au avut drept cauză malnutriția subiacentă, copiii subnutriți prezentând o mortalitate semnificativ mai ridicată în contextul bolilor diareice, malariei și pneumoniei, comparativ cu copiii normonutriți (2). Analiza acestei relații sinergice între malnutriție și mortalitatea infantilă evidențiază implicații importante la nivel populațional, accentuând necesitatea implementării unor intervenții integrate, atât de ordin clinic, cât și de sănătate publică, în vederea reducerii prevalenței malnutriției și, implicit, a mortalității în rândul copiilor.

Atât deficiențele de macronutrienți cât și carențele unor micronutrienți specifici pot conduce la o severitate crescută a infecțiilor. Deficitul de vitamina agravează evoluția rujeolei până la punctul în care suplimentarea cu vitamina A este recomandată copiilor diagnosticați cu această boală (3). De asemenea, carența de fier poate interacționa sinergic cu infecțiile. Un exemplu relevant este reprezentat de progresia către cancer gastric, observată la hamsterii infectați cu *Helicobacter pylori* —

o bacterie responsabilă de apariția ulcerelor gastrice — atunci când aceștia au fost hrăniți cu o dietă săracă în fier, comparativ cu o dietă cu aport adecvat de fier (4).

Pentru ca o infecție să se dezvolte cu succes, este necesar ca agentul patogen să se stabilească și să ajungă într-un mediu favorabil. Acest proces implică, de regulă, două etape: (a) traversarea barierelor protectoare fizice, biologice și chimice – precum epiteliiile, biofilmele microbiene și enzimele gastrice – și (b) tranziția agentului infecțios (uneori însoțită de modificări ale stadiului de dezvoltare) în timpul migrării către un situs adecvat, unde poate avea loc replicarea sau reproducerea.

Integritatea și funcționalitatea barierelor organismului pot fi influențate atât direct, cât și indirect, de statusul nutrițional al gazdei. La om, principalele trei bariere sunt: bariera intestinală (gastrointestinală), bariera cutanată și bariera pulmonară. În ceea ce privește bariera intestinală, s-a demonstrat existența unor relații între statusul nutrițional și integritatea epiteliului în contextul deficienței de vitamina A și al malnutriției proteino-energetice. Deficitul de vitamina A determină o creștere a permeabilității intestinale, aspect observat atât în modele animale, cât și în studii in vitro (5), iar malnutriția infantilă, în general, a fost strâns asociată cu modificări structurale și funcționale ale mucoasei intestinale (6). De asemenea, mai multe studii au evidențiat rolul vitaminei D în menținerea integrității epiteliului pulmonar aspect relevant și adus în lumină datorită pandemiei SARS-CoV-2 (7).

Pe măsură ce agentul patogen migrează prin organismul gazdei, acesta întâlnește bariere fizice suplimentare, precum pereții celulari, vasele de sânge și țesutul pulmonar, a căror integritate și competență fizică sau imunologică pot fi afectate de deficiențele de macro- sau micronutrienți. În timpul migrării, agenții patogeni suferă, în mod obișnuit, tranziții morfologice, fiziologice, biochimice și moleculare, adaptări evolutive care le permit exploatarea gazdei. După ce agentul patogen ajunge la nivelul țesutului-țintă este necesară menținerea în locul respectiv, proces care implică adesea adeziunea la țesuturile-gazdă. Anumiți nutrienți pot juca un rol esențial în acest proces de adeziune, așa cum este cazul fierului în infecțiile cu *Trichomonas vaginalis* – patogen vaginal – unde fierul induce sinteza unor molecule-cheie de adeziune (8).

De exemplu, în contextul deficitului de fier al gazdei, *Helicobacter pylori* își crește expresia transportorilor cu afinitate mare pentru fier, pentru a-și asigura necesarul acestui micronutrient. Virusul imunodeficienței umane (HIV) este, de asemenea, implicat în interacțiunile complexe dintre nutriție și infecție. Seleniul reprezintă un micronutrient pentru care deficitul a fost asociat cu o evoluție clinică nefavorabilă în infecția HIV, în timp ce suplimentarea cu acesta s-a dovedit a avea efecte benefice asupra evoluției clinice a bolii și a fost corelată cu o reducere a incidenței tuberculozei la persoanele infectate cu HIV (9).

În cazul unui individ infectat care urmează un tratament medicamentos, statusul nutrițional poate influența

capacitatea gazdei de a utiliza eficient medicamentele administrate afectând distribuția medicamentelor în organism, absorbția, legarea lor de proteinele plasmatiche, activarea metabolică și eliminarea acestora. Malnutriția protein-energetică modifică integritatea tractului gastro-intestinal și golirea gastrică, procese care pot influența absorbția medicamentelor. Activarea medicamentului – conversia formei inactive în forma activă – precum și eliminarea acestuia, sunt etape esențiale pentru eficacitatea mai multor substanțe farmacologice.

Enzimele citocromului P450 (CYP) reprezintă principala cale de metabolizare a medicamentelor, atât pentru activare, cât și pentru eliminare. Malnutriția protein-calorică și deficitul de fier au fost asociate cu modificări ale activității enzimei CYP3A4. Studiile efectuate pe șobolani hrăniți cu o dietă restrictivă în proteine și calorii au arătat o reducere globală a expresiei CYP, în special a izoformei CYP3A, precum și o scădere a metabolismului hepatic mediat de CYP3A (10). Această diminuare a activării medicamentoase poate impune ajustări ale dozelor, necesitând adesea doze crescute la pacienții malnutriți.

Această introducere evidențiază multitudinea de căi prin care statusul nutrițional al gazdei poate influența toate aspectele interacțiunii gazdă-agent patogen. Având în vedere influența bidirecțională dintre statusul nutrițional și infecții, controlul eficient al bolilor infecțioase la nivel global impune abordarea sistematică a relației dintre malnutriție și procesele infecțioase.

2. Principii fundamentale ale nutriției: necesarul de nutrienți, metabolismul și implicațiile în patologia infecțioasă

Istoric, malnutriția a fost frecvent definită pe baza indicatorilor antropometrici (inclusiv scorurile z pentru greutate raportată la vârstă și înălțime raportată la vârstă). Conform acestor criterii, subnutriția (definită prin întârzierea în creștere sau greutatea sub normal) a fost constant asociată cu un risc crescut de boală și mortalitate, având consecințe deosebit de grave asupra supraviețuirii copiilor în comunitățile cu resurse limitate. O analiză sistematică a datelor acumulate în ultimele două decenii a estimat că subnutriția reprezintă cauza subiacentă a aproximativ 50% dintre decesele infantile în țările cu venituri mici și medii, în principal prin contribuția sa la forme severe de pneumonie, diaree și malarie (11).

Mai multe studii au concluzionat că suplimentarea cu zinc poate reduce incidența episoadelor diareice cu aproximativ 20% și durata acestora cu aproximativ 12 ore (12) iar suplimentarea cu vitamina A a fost asociată cu o reducere de aproximativ 30% a morbidității prin malarie (13,14). Odată cu disponibilitatea unui volum mai mare de date, discuțiile privind interacțiunile nutriție și infecție s-au extins pentru a include și posibilele efecte adverse ale suplimentării cu micronutrienți în contextul infecțiilor. Dovezi recente sugerează că suplimentele care conțin fier pot afecta negativ microbiomul intestinal, prin reducerea

abundentei bacteriilor comensale nepatogene, cum ar fi *Bifidobacteria* și creșterea prevalenței bacteriilor patogene precum *Escherichia coli* (15).

În acest captiol vom discuta despre sursele, nevoile și funcțiile metabolice ale macronutrienților, micronutrienților și a vitaminelor, punctând rolul lor în ceea ce privește imunitatea și relația cu anumite boli infecțioase.

MACRONUTRIENȚII

Aceștia sunt împărțiți în 3 componente de bază – proteine, carbohidrați (glucide) și grăsimi (lipidele).

Proteinele

Proteinele sunt o clasă de macromolecule compuse din aminoacizi legați prin legături peptidice. Aminoacizii, unitatea de bază a proteinelor, sunt compuși cu un grup amino care conține azot, un grup carboxilic și o catenă laterală diferită de la un aminoacid la altul. Proteinele sunt alcătuite din diferite combinații de aproximativ 20 de aminoacizi dintre care 9 nu sunt produse în cantități suficiente de către organismul uman astfel sunt considerate esențiale. La adulți proteinele constituie 16% din greutatea corpului și sunt implicate într-o multitudine de funcții, inclusiv transport și stocare de oxigen (hemoglobină și mioglobină) sau absorbția și transportul de nutrienți (proteine transmembranare și pompele celulare). Proteinele sunt principala componentă structurală a

enzimelor și a hormonilor peptidici precum și componenta structurală a mai multor molecule semnalizatoare, cum ar fi citokinele sistemului imunitar.

Sursele alimentare de origine animală au în general cea mai mare digerabilitate a proteinelor, incluzând ouăle (aproximativ 97%), laptele și brânza (aproximativ 95%), carne și pește (aproximativ 94%). Sursele vegetale cu o digerabilitate ridicată a proteinelor includ: grâul rafinat (aproximativ 96%), untul de arahide (aproximativ 95%) și făina de soia (aproximativ 86%). Deficiența de proteine este mai frecventă la copii mici din cauza cerințelor ridicate pentru creștere rapidă și la persoanele în vârstă datorită modificărilor în sinteza proteinelor musculare odată cu înaintarea în vârstă.

Proteina alimentară este mai întâi descompusă în stomac de către enzima denumită pepsină. În mediul acid al stomacului ($\text{pH} < 4$), pepsina hidrolizează proteinele întregi din dietă în polipeptide mari cu capătul terminat ocupat de tirozină, fenilalanină, triptofan, leucină, glutamină sau acid glutamic. Chimul acid intră în intestinul subțire iar digestia proteinelor continuă cu enzime produse de celulele duodenale și pancreasului. Enterokinaza, produsă de celulele mucoasei intestinale, activează enzimele hidrolitice produse de pancreas, inclusiv tripsina și chimotripsina.

Proteinele sunt absorbite în enterocite în principal sub formă de aminoacizi, dipeptide și câteva oligopeptide. Acestea sunt preluate în circulație și distribuite către

țesuturi. Aminoacizii rezultați din degradarea proteinelor și cei absorbiți din dietă se stochează în rezervoarele de aminoacizi din celulele întregului corp. Din acest rezervor sunt formate noi proteine atunci când este necesar. Sinteza proteinelor este reglementată la nivelul transcripției genelor. Transcripția implică formarea unui acid ribonucleic mesager (ARNm) din acidul dezoxiribonucleic (ADN). ARNm-ul codifică apoi aminoacizi specifici, care sunt legați împreună prin legături peptidice pe ribozomi. Spre deosebire de carbohidrați și lipide, proteinele nu sunt stocate în organism.

Glucidele (zahăruri, carbohidrați)

Carbohidrații - formula moleculară $(CH_2O)_n$, cunoscuți și sub denumirea de zaharuri, sunt o clasă de biomolecule derivate din surse vegetale. La animale, carbohidrații sunt principala sursă de energie. În interiorul celulelor sunt oxidați pentru a produce adenosintrifosfat (ATP-principalul sursă de energie pentru procesele fiziologice). Energia eliberată din îndepărtarea unei sau a două grupări de fosfați din ATP este folosită pentru a conduce procesele fiziologice majore, inclusiv absorbția de nutrienți, sinteza macromoleculelor, contracția musculară și diviziunea celulară.

Glucidele sunt prezente în dieta sub formă de polizaharide care necesită să fie descompuse în timpul procesului de digestie înainte de absorbție. Glucoza și fructoza se află în formă liberă, nepolimerizată, în surse precum fructele uscate, mierea și legumele crude.

Termenul „fibre alimentare” este utilizat pentru a descrie componentele carbohidraților care sunt relativ rezistente la digestia intestinală. Consumul de alimente cu un conținut ridicat de fibre este considerat a reduce riscul de boli cronice, inclusiv cele cardiovasculare și unele tipuri de cancer. Fibrele alimentare pot fi solubile sau insolubile în funcție de pH-ul mediului.

Valoarea energetică a carbohidraților alimentari este de aproximativ 4 kcal/g. Se recomandă un aport zilnic minim de 50 g de carbohidrați pentru a evita degradarea grăsimilor corporale (cetoză). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă ca aproximativ 55% din energia totală să provină din carbohidrați (15). Pe de altă parte, consumul crescut de carbohidrați, în special alimentele bogate în zaharuri fine, este legat de boli cronice precum obezitatea, diabetul și bolile de inimă.

Toate procesele fiziologice, inclusiv diferențierea și proliferarea celulelor imune sunt alimentate de către energia provenită din metabolism. Astfel, deficitul de carbohidrați, cu excepția cazului în care este compensat prin exces de grăsimi sau proteine, poate compromite funcționarea sistemului imunitar. Malnutriția cronică este asociată cu un risc crescut de morbiditate și mortalitate din cauza bolilor infecțioase. În modelele animale, înfometarea acută a fost asociată cu o suprimare a numărului și funcției celulelor T. Carbohidrații de pe suprafața celulară pot fi ținte pentru celulele prezentatoare de antigen, care sunt critice în stimularea maturizării atât a limfocitelor B, cât și a celulelor T și a funcțiilor acestor celule, inclusiv producția de

anticorpi și citokine și sunt importanți în aderența celulară, un pas important în eliminarea patogenilor.

Lipidele

Lipidele sunt un grup de compuși organici care sunt insolubili în medii apoase și au o importanță majoră ca surse de energie, precum și în izolarea și protejarea organelor viscerele. De asemenea, sunt principala componentă a membranelor plasmatică fără de care celulele își pierd integritatea și capacitatea de funcționare. Stocarea pe termen lung a lipidelor are loc în țesutul adipos, iar acestea sunt mobilizate în momentele de necesitate.

Lipidele comune din dietă includ triacilgliceridele, steroizii, fosfolipidele și vitaminele solubile în grăsimi (A, D, E și K). Trigliceridele, formate prin esterificarea glicerolului (un triol cu trei atomi de carbon) cu trei molecule de acid gras, sunt componenta majoră (~95%) a lipidelor alimentare la oameni.

Deficitul de acizi grași esențiali este asociat cu vulnerabilitatea crescută la infecții. Acizii grași esențiali sunt o parte integrantă a membranelor plasmatică și sunt necesari pentru sinteza eicosanoizilor, inclusiv a prostaglandinelor și leucotrienelor. Eicosanoizii sunt molecule semnalizatoare implicate în reglarea activităților fiziologice precum inflamația, imunitatea și creșterea celulară.

Trigliceridele ingerate sunt digerate și absorbite, în principal, în intestinul subțire. Pentru ca acest proces să aibă loc, acizii grași trebuie mai întâi descompusi în mono- și di-

acilglicerol. În intestinul subțire, componenta bicarbonat a sucului biliar ajută la neutralizarea acidului din chimul care iese din stomac. Acest lucru este necesar pentru a furniza pH-ul optim pentru enzimele pancreatice, cum ar fi lipaza, care hidrolizează acizii grași. Acizii biliari facilitează emulsificarea grăsimilor, procesul mecanic prin care globulele grase mai mari sunt divizate în globule mai mici, creând o suprafață mai mare pentru acțiunea enzimatică. .

Transportul acestor lipide este facilitat prin atașarea de molecule de proteine cunoscute sub denumirea de lipoproteine. Lipoproteina formează un strat de suprafață hidrofilic în jurul unui nucleu hidrofob de lipide. Principalele clase de lipoproteine implicate în transport sunt chilomicronii, lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL), lipoproteinele cu densitate mică (LDL) și lipoproteinele cu densitate mare (HDL). În capilare, trigliceridele se desprind de chilomicroni (în urma acțiunii lipoproteinei-lipază), difuzează apoi în celulele inimii și ale mușchilor, unde sunt metabolizate ca sursă de energie. Chilomicronii liberi sunt apoi eliminați din circulație de către hepatocite.

Există dovezi științifice solide care leagă grăsimile alimentare de modificări în structura și funcționarea sistemului imunitar. Lipidele influențează sistemul imunitar prin fluiditatea membranei celulare, formarea de peroxizi lipidici și producția de molecule de semnalizare (de exemplu, eicosanoizii), care sunt critici în inflamație. Lipidele sunt asociate cu expresia genelor, inclusiv a celor care codifică proteine vitale în sistemul imunitar. Acizii

grași au fost dovediți că stimulează proliferarea limfocitelor și producția de citokine iar acizii grași omega-3 cu lanț lung previn răspunsurile inflamatorii excesive.

MICRONUTRIENȚII

Micronutrienții sunt substanțe nutritive esențiale de care organismul are nevoie în cantități relativ mici dar care joacă roluri cruciale în diverse funcții fiziologice. Aceste substanțe nutritive includ vitamine și minerale precum fierul, zincul, calciul, vitamina C, vitamina D și multe altele. În timp ce organismul are nevoie de macronutrienți în cantități crescute pentru energie și formarea țesuturilor, micronutrienții sunt esențiali pentru procese care implică funcții metabolice, imune și dezvoltare generală.

Fierul

Este un component vital al fiecărui organism viu. Deficitul de fier rămâne unul dintre cele mai răspândite deficiențe nutriționale, în principal pentru că în stările sale oxidative nu este ușor absorbit și este mai puțin biodisponibil pentru organism. Fierul este un component important al hemoglobinei și mioglobinei, esențial pentru procesul de fosforilare oxidativă, principala sursă de energie pentru majoritatea celulelor. În plus, este un component al mai multor enzime implicate în reacții de reducere-oxidare, inclusiv enzimele din sistemul de transport al electronilor și cele implicate în biosinteza acizilor nucleici, cum ar fi ribonucleotid reductaza. Deficitul de fier

este mai des întâlnit la copii mici și grupurile vulnerabile, inclusiv femeile gravide și cele care alăptează.

Calciul

Rolul calciului este legat de atingerea masei osoase maxime. Deficitul se traduce prin densitatea osoasă redusă și fracturi osoase. 99% calciul din corp se găsește în sistemul scheletic, unde este stocat cuplat cu grupurile de fosfat sub formă de hidroxiapatită. Ca parte a sistemului scheletic, oferă suport și protecție pentru organele viscere. Calciul este prezent în cantități mici în compartimentele intracelulare (reticulul sarcoplasmatic găsit în celulele musculare) și este de asemenea implicat în mai multe căi de semnalizare legate de procesele celulare cheie cum ar fi transcripția genetică, secreția celulară și contracția musculară. În sistemul nervos, calciul este crucial pentru transmiterea sinaptică, declanșând eliberarea neurotransmițătorului acetilcolină din neuronul pre-sinaptic în fanta sinaptică. Acest proces asigură transmiterea semnalelor neuronale către organele țintă, reglând procesele fiziologice descendente cum ar fi digestia, respirația și circulația sistemică. Datorită rolului său în transmiterea impulsurilor nervoase și contracția musculară, nivelurile scăzute de calciu sunt asociate cu spasme musculare, furnicături sau senzația de amorțeală.

Laptele și produsele lactate (cum ar fi iaurtul și brânza) constituie principala sursă (>70%) de calciu dietetic. Calciul poate fi obținut și din unele legume, cereale, fructe, leguminoase, nuci și ouă. Necesitățile de

calciu sunt stabilite în funcție de cantitatea considerată adecvată pentru a preveni dezechilibrul între aportul de calciu și pierderea osoasă. Aportul recomandat nu se schimbă pentru femeile însărcinate sau care alăptează. Echilibrul calciului este legat și de vitamina D care reglează absorbția intestinală a calciului.

La adulți, osteoporoza, caracterizată printr-o masă minerală osoasă scăzută, este cel mai comun rezultat al deficienței de calciu. Osteoporoza a fost considerată în mod tradițional o problemă majoră de sănătate publică în rândul femeilor aflate la menopauză însă masa osoasă scăzută și dezvoltarea osteoporozei este comună și la bărbații cu vârsta peste 50 de ani. La copii, deficiența de calciu crește riscul de rahitism nutrițional, în special atunci când se suprapune unei deficiențe de vitamina D.

Reglarea calciului plasmatic este controlată de trei hormoni principali, și anume: hormonul paratiroidian (PTH, secretat de glandele paratiroide), calcitonina (secretată de glanda tiroidă) și calcitriolul (1,25-dihidroxi vitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), secretat de rinichi în răspuns la PTH). PTH este produs atunci când nivelurile de calciu plasmatic sunt scăzute. În nefronii rinichilor, PTH stimulează reabsorbția crescută a calciului din filtrat și în același timp crește excreția de fosfați.

PTH are, de asemenea, un efect asupra oaselor, unde stimulează osteoclaștii să elibereze atât calciu, cât și fosfați în circulație. Calcitonina este produsă de glanda tiroidă în răspuns la nivelele ridicate de calciu plasmatic și

scade în principal nivelurile de calciu din sânge prin inhibarea resorbției osoase.

Datorită rolului său în semnalizarea intracelulară, și în special, datorită implicării sale în reglarea transcripției genelor, calciul poate fi crucial în procesul de răspuns imun. Implicarea potențială a calciului în răspunsurile imune este susținută și de descoperirea unei gene dependente de calciu în limfocitele T.

Zinc

Zincul este al doilea cel mai abundent element din organismul uman, constituind 2–4 g în cazul adultului. Zincul este un mineral esențial prezent în cantități mici, implicat în mai multe roluri catalitice, structurale și de reglementare. Zincul plasmatic, folosit în mod obișnuit pentru evaluarea biologică, reprezintă doar ~1% din totalul zincului din corp și nu este un indicator fiabil al depozitelor din organismul uman. Având în vedere absența biomarkerilor specifici și sensibili, recomandarea actuală privind zincul dietetic se bazează pe o abordare care ia în considerare atât cerințele fiziologice în funcție de vârstă și sex cât și cantitatea minimă necesară pentru a compensa pierderile zilnice prin fecale și urină. În plus, trebuie luat în considerare cantitatea suplimentară de zinc necesară pentru a promova și susține o creștere sănătoasă, sarcină și alăptare, precum și factorii care influențează absorbția și biodisponibilitatea surselor de zinc din dietă. Organizația mondială a sănătății estimează pierderile totale endogene de zinc la 1,40 mg/zi pentru bărbați și 1

mg/zi pentru femeii, iar cerințele zilnice fiziologice de zinc la 0,84 mg pentru copiii cu vârsta între 6 și 12 luni, 0,83 mg pentru copiii cu vârsta între 1 și 3 ani, 0,97 mg pentru cei cu vârsta între 3 și 6 ani, și ~ 1,12–1,54 mg de la 6 la 18 ani, în funcție de vârstă și sex.

Zincul este disponibil în mai multe grupuri de alimente. Surse bogate de zinc includ carnea roșie, cerealele integrale și unele fructe de mare. Biodisponibilitatea zincului din alimentele de origine animală este mai mare decât cea din sursele vegetale, deoarece fitații și alți liganzi vegetali nedigerabili se leagă de zinc și, prin urmare, îl inhibă. Deficiența de zinc este foarte răspândită în medii în care alimentele de bază sau dietele obișnuite sunt predominant pe bază de plante. În cereale, zincul este prezent în concentrații mai mari în germenii și tărațe, făcând din cerealele rafinate o sursă alimentară slabă pentru zinc. Deficiența de zinc este deosebit de ridicată în timpul perioadei de alăptare.

Zincul dietetic este eliberat în intestinul subțire și absorbit în enterocite prin intermediul unei familii de transportori de zinc care reglează și efluxul zincului absorbit din enterocite în circulație, este absorbit în duoden și transportat în ficat legat de albumină, astfel încât orice procese fiziologice care afectează sinteza sau mobilizarea albuminei vor reduce, de asemenea, concentrațiile plasmatice de zinc. Reglarea homeostatică este realizată în principal prin reglarea absorbției și excreției intestinale, iar aceste procese sunt sinergice.

Zincul joacă un rol esențial atât în răspunsurile imune înnăscute, cât și în cele adaptative fiind important pentru proliferarea celulelor imune, inclusiv macrofagele și neutrofilele. OMS și UNICEF recomandă administrarea de zinc terapeutic (20 mg) zilnic timp de 10-14 zile în caz de episoade de diaree, ca tratament adjuvant, împreună cu soluții orale de rehidratare (16).

Iodul

Iodul a fost descoperit pentru prima dată ca un vapor violet eliberat prin arderea algelor marine. În medicina tradițională chineză, algele marine erau folosite în tratamentul hipertiroidismului. Acum se știe că algele marine și alte fructe de mare sunt surse bogate de iod, un component critic al hormonilor tiroidieni produși de glandele tiroide. Glanda tiroidă produce doi hormoni importanți, triiodotironina (T3) și tiroxina (T4), ambii implicați în reglarea metabolismului bazal. Prin acțiunea acestor hormoni, iodul promovează creșterea fizică și cognitivă normală. Deficitul de iod include un spectru larg de tulburări caracterizate prin afectarea biosintezei hormonului tiroidian. Deoarece hormonul tiroidian este crucial pentru creștere și metabolism, deficiența de iod este asociată cu afectarea creșterii fizice și neurologice și, în forme severe, poate crește riscul de deces la copii. Simptomele clasice ale deficienței de iod sunt gușa și cretinismul la copii (întârziere severă în creștere și întârzieri în dezvoltare). Alte manifestări fizice ale deficienței de iod includ anomalii congenitale și avorturi spontane. Deoarece conținutul de iod al alimentelor

consumate în mod obișnuit este scăzut (< 80 ug/portie), multe țări au acum programe universale de suplimentare cu iod, realizate în principal prin utilizarea sării iodate.

Iodul este foarte absorbabil, cu aproximativ 90% din iodul dietetic este absorbit prin transport activ în intestinul subțire. Din circulație, iodul este eliminat din sânge de către rinichi și glanda tiroidă. Până la 80% din iodul din corp este stocat în glanda tiroidă.

În tiroidă, proteina tireoglobulină este convertită în mono-diiodotirozină (MIT) și diiodotirozină (DIT) prin adăugarea a unei sau a două unități de iod la resturile de tirozină. Aceste reacții sunt catalizate de enzima tiroperoxidază, în prezența peroxidului de hidrogen. Hormonii T3 și T4 sunt produsele finale, formate prin combinarea unei DIT cu o MIT (pentru a produce T3) sau prin combinarea a două polimeri DIT (pentru a produce T4). Atât T3, cât și T4 se comportă ca hormoni steroizi, legându-se de receptori nucleari și activând transcripția mai multor gene.

Seleniul

Cercetările privind rolul seleniului în nutriția umană au evoluat rapid în ultimele decenii, de la o concentrare inițială pe potențiala toxicitate a seleniului la posibilele beneficii pentru sănătate ale administrării unor cantități mici. În aceeași perioadă, deficiența de seleniu a fost legată de "boala Keshan", o boală fatală care afectează mușchiul inimii (cardiomiopatia) și endemică în anumite regiuni din China. Dovezile recente sugerează că seleniul este esențial

în funcționarea corectă a creierului, metabolismul glucozei și reproducție. Activitatea biologică a seleniului apare prin asocierea sa cu selenoproteine, o clasă de proteine capabile să formeze complexe cu seleniul. Sursele principale de seleniu din dietă sunt produsele animale și cerealele precum grâul și porumbul. Indiferent de sursă, seleniul alimentar este tipic sub formă de selenoaminoacizi. În alimentele de origine animală, seleniul poate exista fie ca selenocisteină (resturi de cisteină cu seleniu care înlocuiesc sulfura din grupul lateral), fie ca selenometionină (resturi de metionină cu seleniu care înlocuiesc sulfura din grupul lateral). În sursele vegetale, seleniul există exclusiv sub formă de selenometionină. Ambele forme de seleniu sunt absorbite eficient ($> 80\%$) prin transport activ de către enterocitele duodenale.

Cupru

Rolul esențial al cuprului a fost demonstrat în prima jumătate a secolului al XX-lea, într-un studiu care a demonstrat faptul că acest micronutrient este crucial pentru hematopoieză la șoareci. La oameni, primele dovezi ale rolului cuprului au provenit din studii efectuate la sfârșitul secolului al XX-lea și ulterior, care au arătat o asociere puternică între concentrațiile scăzute de cupru din plasmă și anemie. Omul adult deține aproximativ 100 mg de cupru, concentrat în principal în țesuturile sistemului scheletic (mușchi și oase), creier și ficat. Cuprul este un metal de tranziție, care există în două stări de oxidare (Cu_2^+ și Cu_1^+), Cu_2^+ fiind forma predominantă.

Cuprul acționează ca și co-factor și reglator al mai multor enzime de oxidare-reducere. Enzimele care necesită cupru includ: citocromoxidaza (implicată în lanțul de transport de electroni din membrana mitocondrială internă), cupru/zinc superoxid dismutază I (catalizează conversia radicalilor liberi în peroxizi de hidrogen) și ceruloplasmina (proteina majoră care transportă cupru în corp). Ceruloplasmina este o feroxidază, implicată în conversia fierului feric în fier feros, facilitând astfel transportul fierului în plasmă prin legarea de transferină.

Deficiența de cupru a fost raportată la copii malnutriți, evidențiind esențialitatea sa pentru creștere. Alimentele de origine animală constituie principalele surse alimentare de cupru. Alte surse alimentare de cupru includ nucile și leguminoasele.

Absorbția din intestin în enterocite se realizează prin intermediul unei proteine utilizată în absorbția fierului, zincului și altor cationi minerali. Cuprul absorbit este transportat în sânge legat de albumină, iar după ce ajunge în ficat, este atașat cu la ceruloplasmină (aproximativ 90%) și transportat către țesuturile și organele țintă. În interiorul celulelor, cuprul este un cofactor esențial pentru reacțiile enzimatice, inclusiv reacțiile catalizate de ceruloplasmină, superoxid dismutază și oxidază de citocrom C. În acest rol, cuprul servește ca nutrient antioxidant și poate proteja integritatea celulelor de atacul radicalilor liberi. În special, superoxid dismutaza cupru-zinc este localizată în citosol și spațiul

intermembranar, unde catalizează conversia radicalilor liberi de oxigen în peroxizi de hidrogen, care pot fi ulterior descompusi de enzima catalază.

Magneziu

Corpul uman conține aproximativ ~23 g de magneziu, iar aproximativ jumătate din acesta este concentrat în oase. Există o concentrație ridicată de magneziu intracelular, în special în celulele cu nevoi energetice crescute datorită rolului său de co-factor pentru reacțiile dependente de ATP fiind crucial pentru replicarea ADN-ului, transcripția și traducerea genelor.

Magneziul este furnizat în alimentație atât din surse vegetale, cât și animale, deși plantele constituie principalele surse de magneziu din dietă. Legumele cu frunze verzi, leguminoasele și cerealele sunt toate surse bune de magneziu. Sursele animale, din cauza concentrațiilor ridicate de calciu și fosfat, tind să aibă o cantitate scăzută de magneziu biodisponibil. Cerințele de magneziu cresc odată cu vârsta și sunt în general mai mari la bărbații adulți în raport cu femeile. Cerințele cresc și în timpul sarcinii (~400 mg).

La adulții, 50% din magneziul dietetic este absorbit în intestinul subțire prin difuzie simplă și transport facilitat care necesită proteine transmembranare. Nivelurile de magneziu din corp sunt reglate în principal în rinichi. Atunci când concentrațiile sunt mai mari decât cele normale, reabsorbția renală a magneziului este redusă, crescând cantitatea eliminată în urină. În rinichi, tubulul

proximal, ramura ascendentă a buclei lui Henle și tubulul contort distal reabsorb aproximativ 15%, 70% și, respectiv, 10% din magneziul din filtratul glomerular. Aproximativ 65% din magneziul din corp este mineralizat ca parte a oaselor, iar încă 32% este complexat cu biomolecule, incluzând acizii nucleici și proteinele. În celule, aproximativ 80% din magneziu este legat de proteine și acizi nucleici iar legarea magneziului conferă stabilitate acestor molecule.

Deficitul de magneziu indus experimental în modelele animale a fost asociat cu schimbări în mai multe aspecte ale răspunsului imunitar: creșterea răspunsului pro-inflamator, caracterizată prin producția crescută de citokine. Se crede că această acțiune poate fi, în parte, mediată de o creștere a celulelor polimorfonucleare și a neutrofilelor. Deficitul de magneziu a fost legată de schimbări anatomice în organele cheie ale sistemului imunitar fiind asociat cu involuția accelerată a timusului și splenomegalie. În celulele timusului, magneziul este cunoscut să influențeze expresia genelor, iar acest proces poate afecta producția unor receptori de citokine.

VITAMINELE LIPOSOLUBILE

Vitamina A și Carotenoizii

Vitamina A pre-formată, întâlnită în mod obișnuit în alimentele de origine animală cum ar fi ficatul, ouăle, uleiurile de pește și produsele lactate, include trans-retinolul, trans retinalul și 3-dehidroretinolul. Carotenoizii

de provitamina A includ β -carotenul, α -carotenul și β -criptoxantina și sunt întâlniți în mod obișnuit în fructele și legumele galbene și verzi. Acești carotenoizi constituie principala sursă de vitamina A din dietă. Odată consumați, carotenoizii provitamina A sunt descompuși pentru a forma derivații de vitamina A.

Aproximativ 2,8 milioane de copii sunt expuși riscului de deficiență de vitamina A (DVA), iar alți aproximativ 250 de milioane sunt expuși riscului altor tulburări funcționale ale deficienței de vitamina A. DVA este definită ca și concentrația de retinol din ser sau plasmă sub 0,7 $\mu\text{mol/L}$. La copiii mici, principalele cauze sunt conținutul scăzut de vitamina A al laptelui matern, aportul scăzut din sursele alimentare și prevalența ridicată a bolilor infecțioase. Starea nutrițională deficitară a mamei în perioadele pregestațională, gestațională și postpartum timpurie este asociată cu conținutul scăzut de vitamina A a laptelui matern. Deși cerința de vitamina A pentru femei crește ușor în timpul sarcinii, în timpul lactației crește în mod semnificativ (de la 700 $\mu\text{g/zi}$ la 1300 $\mu\text{g/zi}$ în timpul lactației).

Al treilea factor care crește riscul de DAV în țările în curs de dezvoltare este prevalența ridicată a bolilor infecțioase precum rujeola, boala diareică acută sau pneumoniile. Infecțiile la copii sunt asociate cu anorexie, malabsorbție, transport deficitar al nutrienților și pierderi crescute. În timpul infecțiilor severe, până la 6,0 μmol de retinol (reprezentând peste 18% din depozitele hepatice la copiii mici) pot fi pierduți zilnic prin urină.

Vitamina D

Vitamina D este cel mai bine cunoscută pentru rolul său în reglarea nivelurilor de calciu din sânge, împreună cu hormonii calcitonină și PTH. În acest rol, vitamina D menține echilibrul calciului reglând absorbția, reabsorbția în tubii renali și eliberarea din celulele osoase. Doar o cantitate mică (10–20%) de vitamina D este furnizată prin dietă. Celelalte 80–90% sunt obținute prin piele în urma expunerii la lumina soarelui.

În mod tradițional, s-a presupus că oamenii din zonele tropicale, datorită expunerii prelungite la lumina soarelui, vor produce suficientă vitamina D pentru a satisface nevoile organismului. Evaluarea concentrației de vitaminei D se bazează în mod tipic pe concentrația plasmatică a 25(OH)D. În general, nivelurile de 25(OH)D sub 25 nmol/L sunt asociate cu tulburări metabolice care afectează atât sistemul scheletic, cât și cel non-scheletic. Nivelele >50 nmol/L sunt considerate suficiente pentru a satisface nevoile fiziologice.

Vitamina D, fiind o vitamină solubilă în grăsimi, este încorporată în micelii și apoi absorbită în enterocite. În epiderma pielii, 7-dehidrocolesterolul este convertit în vitamina D în urma expunerii la lumina soarelui, apoi este transportată la ficat pentru conversia în alți metaboliți ai vitaminei D. Vitamina D₂ sau D₃ este transportată în circulație legată de o proteină de legare a vitaminei D α₂-globulină. Forma metabolic activă a vitaminei D, calcitriolul (cunoscut și sub numele de 1,25(OH)D₂), este

produsă după hidroxilarea vitaminei D₂/D₃ mai întâi în ficat (pentru a forma 25(OH)D) și apoi în rinichi de către enzima 1- α -hidroxilază pentru a forma 1,25(OH)D₂). Calcitriolul, prin legarea la receptorii de vitamina D, reglează metabolismul calciului, diferențierea celulară și diviziunea celulară. Atunci când nivelurile de calciu sunt scăzute, glanda paratiroidă produce PTH, care stimulează apoi producția de calcitriol de către rinichi. Țesuturile periferice răspund la calcitriol prin exprimarea receptorului de vitamina D. Odată ce se leagă de vitamina D, receptorul acționează ca un factor de transcripție reglând expresia mai multor gene, inclusiv cele responsabile pentru absorbția calciului și fosfatului în intestin și proteinele implicate în remodelarea osoasă.

Vitamina D este implicată atât în răspunsurile imune innăscute, cât și în cele adaptive astfel poate modula răspunsurile imune în infecții prin promovarea dezvoltării celulelor prezentatoare de antigen, care sunt necesare pentru imunitatea umorală.

Vitamina E

Vitamina E este termenul general folosit pentru a descrie un grup de compuși, incluzând patru tocoferoli (α , β , γ și δ) și toco-trienolii lor corespunzători (α , β , γ și δ). Vitamina E a fost descoperită în secolul al XX-lea ca factor solubil în grăsimi, critic pentru reproducție și creșterea fetală de unde și numele de tocopherol (care înseamnă o moleculă conținând alcool responsabilă pentru naștere). Cele mai multe dintre activitățile biologice ale

vitaminei E se referă la prevenirea oxidării acizilor grași polinesaturați de radicalii liberi, un factor important în menținerea integrității membranelor plasmatiche. Dintre metaboliții vitaminei E, α -tocoferolii sunt forma predominantă la oameni și isoforma care prezintă cea mai mare activitate antioxidantă. Rolul antioxidant al vitaminei E este implicat în afecțiuni precum ateroscleroza și anemia hemolitică, precum și în promovarea rezistenței la infecții. În timp ce sursele alimentare sunt contributory importanți la aportul de vitamina E, suplimentele devin tot mai mult o sursă majoră de vitamina E.

Deficiența de vitamină E a fost asociată cu apoptoza celulară, iar acest lucru se crede că este principalul factor responsabil pentru anemia indusă de deficiența de vitamină E (în cazul globulelor roșii), disfuncția neuronală (în celulele nervoase) și miopatiile (în țesuturile cardiace și vasculare). Concentrația de vitamină E este definită în mod tipic prin concentrațiile plasmatice sau serice. La adulți, deficiența de vitamină E este definită ca o concentrație plasmatică de α -tocoferol sub 12 $\mu\text{mol/L}$.

Aproximativ 68% din vitamina E din dietă este absorbită în enterocitele duodenale. Esterii alfa-tocoferolului sunt hidrolizați de esterazele intestinale înainte de a fi încorporați în miceli. Alfa-tocoferolul difuzează pasiv prin membranele celulare și pătrunde în enterocite. Vitamina E din aportul alimentar este absorbită în intestin ca parte a digestiei și absorbției acizilor grași și apoi este incorporată în chilomicroni și transportată prin sistemul limfatic. Vitamina E este transportată în cele din

urmă la ficat, unde este stocată în principal în celulele parenchimului. Atunci când este necesar, vitamina E (în special alfa-tocoferolul) este eliberată de către ficat în circulație ca parte a VLDL-urilor. În corp, vitamina E este incorporată în țesuturi sau componente celulare care au o compoziție bogată în acizi grași, cum ar fi membranele celulare, ficatul, creierul, eritrocitele și celulele adipoase. În celulele adipoase sunt exploatate proprietățile antioxidante ale vitaminei E astfel donând electroni pentru a stabili radicalii liberi, protejează integritatea membranelor celulare. În reacțiile antioxidante care implică vitamina E, se formează un intermediar radical al vitaminei E care este ulterior convertit înapoi în vitamină E prin acțiunile acidului ascorbic și a glutathionului.

Dovezile provenite atât din studiile pe animale, cât și din cele pe oameni sugerează că rolul antioxidant al vitaminei E este exploatat și în răspunsul imunitar. S-a observat că nivelurile adecvate ale vitaminei E sunt asociate cu o proliferare crescută a celulelor implicate în apărarea imunitară, ceea ce ar putea duce la o producție crescută de anticorpi și limfocite.

VITAMINA K

Descoperită pentru prima dată în 1929 ca factor esențial pentru coagularea sângelui astfel utilizarea timpurie a vitaminei K în practica clinică s-a concentrat pe tratamentul bolilor hemoragice. Vitamina K vine în două forme, vitaminele K1, sintetizată în plante și alge, și vitaminele K2, sintetizate de bacterii. Vitamina K este mai

ales abundentă în legumele cu frunze verzi, uleiuri, produse din carne și, într-o măsură mai mică, în cereale. Consumul de alimente bogate care conțin fibre (reduc abundența bacteriilor producătoare de vitamină K) este asociat cu reducerea stocurilor hepatice de vitamină K.

Vitamina K este o vitamină solubilă în grăsimi și este absorbită în intestine ca parte a procesului de digestie și absorbție a grăsimilor. După incorporarea în miceli, vitamina K este absorbită în enterocite. Persoanele cu boli care afectează orice componentă a digestiei grăsimilor, cum ar fi insuficiența pancreatică, prezintă un risc crescut de deficit de vitamină K. Vitamina K (ca parte a chilomicronilor) în mucoasa intestinală este eliberată în limfă și transportată în ficat legată de lipoproteine unde este implicată în reacții de carboxilare cu reziduurile de aminoacizi cunoscute sub numele de acid gamma-carboxiglutamic (Gla) care sunt formate prin adăugarea unui al treilea grup carboxilic la carbonul gamma al acidului glutamic, folosind o enzimă care necesită vitamina K ca cofactor

VITAMINELE HIDROSOLUBILE

Vitamina C (acidul ascorbic) este un micronutrient esențial pentru organismul uman, cu un rol central în menținerea integrității țesutului conjunctiv, în funcționarea sistemului nervos și în protecția antioxidantă. Istoric, una dintre primele demonstrații științifice ale importanței sale în sănătatea umană a fost realizată de

James Lind, chirurg în Marina Regală Britanică, care, în secolul al XVIII-lea, a efectuat un studiu clinic controlat privind tratamentul scorbutului. Rezultatele sale au arătat că fructele citrice, bogate în vitamina C, preveneau și tratau eficient boala (17).

Fiziopatologic, scorbutul este consecința unei sinteze deficitare de colagen, ca urmare a lipsei acidului ascorbic, co-factor esențial în reacțiile de hidroxilare ale prolinelor și lizinei. Deficitul de colagen duce la fragilitate vasculară, sângerări, vindecare întârziată a rănilor și afectarea structurii osoase. Majoritatea speciilor de mamifere pot sintetiza vitamina C endogen, prin conversia glucozei sau galactozei, însă omul, alături de alte primat, nu posedă enzima L-gulonolacton oxidază, necesară ultimei etape a sintezei. Din acest motiv, aportul exogen, prin dietă, este indispensabil.

Pe lângă rolul structural, vitamina C este implicată în sinteza catecolaminelor (inclusiv norepinefrina), în metabolismul acidului folic și în funcționarea optimă a sistemului nervos central. Studii recente sugerează că hipovitaminoza C poate afecta dezvoltarea cerebrală și capacitatea de memorare, prin influența asupra funcției hipocampului.

Sursele alimentare cele mai importante sunt fructele și legumele proaspete. Citricele (portocale, lămâi, grepfrut), kiwi, pepenele galben, cartofii, conopida și broccoli sunt considerate alimente cu un conținut ridicat de vitamina C.

În contextul actual, carența clinic manifestă de vitamina C este rară în țările dezvoltate, dar niveluri suboptimale ale concentrației plasmatice (sub 11 μM) sunt identificate la 5–10% dintre adulți. În schimb, în regiunile cu acces alimentar limitat – cum ar fi taberele de refugiați – au fost semnalate cazuri de scorbut, în special atunci când alimentele distribuite nu conțin suficiente surse de vitamina C. O altă categorie vulnerabilă sunt sugarii hrăniți exclusiv cu formule nefortificate, care pot dezvolta deficit în absența suplimentării corespunzătoare.

Până la 90% din cantitatea de vitamina C ingerată prin dietă este absorbită la nivelul intestinului subțire, sub formă de ascorbat (forma ionizată) și acid dehidroascorbic (forma oxidată). Absorbția are loc prin difuzie pasivă, difuzie facilitată și transport activ, implicând mai multe mecanisme moleculare specializate. Datorită caracterului său polar, vitamina C circulă în sânge fără a necesita o proteină transportoare. Concentrațiile plasmatice sunt în mod normal menținute sub o limită superioară de aproximativ 15 mg/L, iar aportul în exces este eliminat eficient prin excreție urinară.

În interiorul celulelor, vitamina C participă la numeroase reacții redox, esențiale pentru multiple procese fiziologice. Aceste reacții de oxidare-reducere constituie baza funcțiilor sale biologice. Un rol esențial al vitaminei C este menținerea structurii tridimensionale a collagenului, cea mai abundentă proteină din organismul uman. Hidroxilarea reziduurilor de prolină și lizină, etapă critică în plierea corectă a collagenului, depinde de prezența

acidului ascorbic. Acest proces explică etiopatogenia scorbutului, ale cărui manifestări clinice includ vindecare deficitară a rănilor, sângerări gingivale și cutanate, anemie și dureri difuze corporale.

În plus, vitamina C are un rol important în absorbția fierului: acționează ca agent reducător, convertind fierul din forma ferică (Fe^{3+}) în forma feroasă (Fe^{2+}), necesară pentru transportul acestuia prin enterocitele intestinale, prin intermediul transportorului de metale divalente (DMT1).

Rolul vitaminei C în imunitatea antiinfecțioasă a fost intens studiat și dezbătut în ultimele decenii. Cercetările au identificat mai multe mecanisme potențiale prin care vitamina C ar putea susține răspunsul imun: stimularea proliferării și diferențierii limfocitelor T (17) și potențarea sintezei de anticorpi (18).

VITAMINELE DIN GRUPUL B

Complexul de vitamine B este alcătuit din opt compuși hidrosolubili, care se regăsesc frecvent în aceleași surse alimentare. Aceste vitamine includ:

- B1 – tiamina
- B2 – riboflavina
- B3 – niacina
- B5 – acidul pantotenic
- B6 – piridoxina
- B7 – biotina
- B9 – folatul
- B12 – cobalamina

Majoritatea vitaminelor din complexul B funcționează ca și coenzime sau cofactori în procesele de sinteză și degradare a biomoleculelor fiind esențiale pentru metabolismul energetic, fiind implicate în reacții critice în țesuturile cu cerințe metabolice ridicate: creierul, sistemul nervos și musculatura.

Prin rolul lor în metabolismul ADN și al proteinelor, aceste vitamine sunt indispensabile în perioadele de creștere rapidă – în special în dezvoltarea intrauterină și în copilăria timpurie. De asemenea, contribuie la menținerea integrității celulare și a structurilor proteice precum hemoglobina.

Deficitele de vitamine B pot avea manifestări variate, de la boli degenerative și anemii, la întârzieri de creștere și afecțiuni dermatologice. În timp ce unele deficite sunt rare (ex: acidul pantotenic), altele, precum cel de folat, sunt frecvent întâlnite în populații cu venituri reduse sau la pacienții spitalizați. În sarcină, necesarul de folat crește, iar deficiența acestuia este asociată cu defecte de închidere a tubului neural la făt.

Absorbția vitaminelor B este influențată de caracterul lor hidrofilic, ceea ce determină mecanisme comune, dar și unele diferențe:

- Transport activ: tiamina, riboflavina, folatul și vitamina B12
- Difuzie facilitată și pasivă: niacina (facilitare la concentrații mici, difuzie pasivă la concentrații mari)
- Difuzie pasivă predominantă: piridoxina (B6)

În circulația sanguină, vitaminele din complexul B pot fi transportate liber (ex: niacina) sau legate de albumină (ex: riboflavina, piridoxina). Fiind solubile în apă, vitaminele B nu se depozitează în organism, motiv pentru care este necesar aportul constant. Vitaminele B acționează ca coenzime esențiale în catabolismul glucidic și lipidic, biosinteza proteinelor, acizilor nucleici și cofactorilor metabolici.

Exemple importante:

- Tiamina (B1): coenzimă în glicoliză și ciclul Krebs, implicată în generarea de ATP
- Riboflavina (B2): coenzimă în reacții redox, inclusiv în lanțul de transport al electronilor
- Niacina (B3): coenzimă în sinteza acizilor grași și catabolismul glucozei, acționând ca acceptor de electroni
- Cobalamina (B12): cofactor pentru două enzime-cheie:
 - metilmalonil-CoA mutaza – degradarea colesterolului, a unor acizi grași și aminoacizi
 - metionin-sintaza – remetilarea homocisteinei în metionină

Vitaminele din complexul B au demonstrat capacitatea de a modula multiple componente ale răspunsurilor imune atât înnăscute, cât și adaptive. Mai multe dintre aceste vitamine, inclusiv niacina și tiamina, prezintă proprietăți antioxidante și pot juca un rol

important în atenuarea răspunsurilor proinflamatorii declanșate de infecții. Acidul folic și vitamina B12 sunt implicate în reglarea sintezei citokinelor, în timp ce vitamina B6 participă la inducerea procesului de apoptoză.

3. Răspunsul imun în context nutrițional: baze fiziopatologice și interacțiunea cu malnutriția

O serie de deficiențe nutriționale pot reduce capacitatea unei gazde de a se apăra de un patogen iar la rândul lor, infecțiile pot afecta statusul nutrițional. Această relație de cauzalitate este considerată sinergică deoarece atât infecția, cât și malnutriția exercită efecte negative asupra sănătății gazdei după cum putem observa în figura 1.

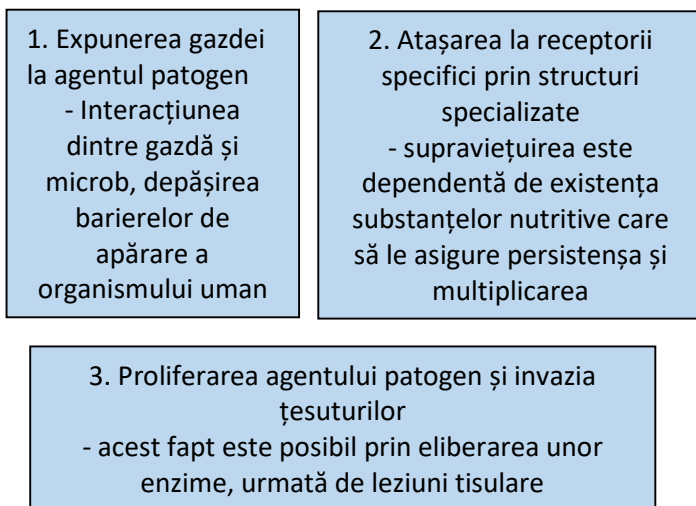


Fig. 1 Procesul infecțios

Imunitatea înnăscută, naturală sau nespecifică este realizată prin mecanisme arhaice precum bariera anatomică alcătuită din tegumente și mucoase, factorii solubili prezenți în secrețiile corporale și diverse celule precum fagocitele, polimorfonuclearele, monocitele, celulele natural killer etc. Sistemul imunitar înnăscut nu conferă organismului uman o imunitate de lungă durată ci o acțiune imediată, în primele ore de la contactul cu microorganismul patogen.

O dată depășită imunitatea naturală a organismului, agentul patogen trece de bariere fizice suplimentare precum peretele celular, al vaselor de sânge și al țesutului pulmonar, a căror integritate sau competență imunologică pot fi afectate de deficiențele de macronutrienți sau micronutrienți. În timpul diseminării, patogenii trec în mod tipic prin diverse modificări morfologice, fiziologice, biochimice și moleculare pe care le-au dezvoltat pentru a le permite să invadeze gazda umană. Oricare dintre aceste tranziții poate fi influențată de starea nutrițională a gazdei deoarece patogenii sunt dependenți de gazdă pentru a le furniza nutrienții esențiali. Odată ce patogenul ajunge la țesutul dorit, urmează atașarea iar acest lucru se produce prin existența unor receptori specifici aflați la suprafața unor celule astfel se explică tropismul germenilor (hepatotropism, neurotropism, tropism epitelial etc).

Sistemul imunitar la oameni și la alte mamifere este alcătuit din organe și țesuturi primare și secundare, amplasate strategic în organism pentru a oferi protecție împotriva invaziei microorganismelor. Organele

„primare”, în care se dezvoltă celulele imune, includ măduva osoasă și timusul. Toate celulele albe din sânge (leucocitele — inclusiv limfocitele, monocitele și granulocitele, acestea din urmă subdivizate în neutrofile, eozinofile și bazofile) își au originea în măduva osoasă.

La mamifere, limfocitele B (celulele B) se maturizează în măduva osoasă iar ganglionii limfatici, splina și țesutul limfoid asociat mucoaselor reprezintă organe și țesuturi „secundare”. Aceste structuri secundare funcționează ca puncte de întâlnire pentru celulele imune, fiind conectate între ele prin sistemele sangvin și limfatic, facilitând astfel transmiterea informației de la sistemul imunitar înăscut către cel adaptativ.

În prezent, există trei tipuri principale de imunitate: imunitatea de tip 1 este declanșată de virusuri și patogeni intracelulari, imunitatea de tip 2 de infecțiile cu helminți, iar imunitatea de tip 3 de bacterii extracelulare și fungi. Aceste tipuri de imunitate includ atât componente ale sistemului imun înăscut, după cum s-a menționat anterior, cât și ale celui adaptativ, ambele utilizând mecanisme efectoare similare. Diferența majoră constă în faptul că răspunsurile adaptive sunt specifice antigenelor, în timp ce cele înăscute se bazează exclusiv pe recunoașterea unor clase de patogeni prin intermediul PAMPS (Pattern-Associated Molecular Patterns). Cele trei tipuri de răspunsuri protective prezintă caracteristici comune, care vor fi descrise în detaliu în secțiunile următoare.

Imunitatea de tip 1 se caracterizează prin răspunsuri direcționate împotriva virusurilor și altor tipuri de organisme intracelulare. Macrofagele și celulele dendritice produc IL-12 după expunerea la acest tip de patogeni iar celulele de tip natural-killer produc IFN- γ . Celulele dendritice activate vor migra către cel mai apropiat ganglion limfatic unde vor prezenta antigenul specific limfocitelor T CD4. Interleukina-12 (IL-12) produsă de celulele dendritice determină activarea unui program de diferențiere care conduce la dezvoltarea unui fenotip de limfocite efector și de memorie de tip Th1.

Citokina efectoare principală produsă de celulele Th1 este interferonul gamma (IFN- γ), iar această citokină contribuie la orientarea limfocitelor T naive către dezvoltarea unui profil Th1. Celulele Th1 efectoare părăsesc ganglionii limfatici în decurs de câteva zile și sunt atrase către locul infecției care a declanșat răspunsul imun, cum ar fi plămânul în cazul infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*. La nivelul focarului infecțios, producția de IFN- γ sporește activitatea antibacteriană a macrofagelor, având un rol similar cu cel al celulelor ILC1.

În plus, interacțiunile directe dintre celulele Th1 și macrofage pot transmite semnale de supraviețuire către macrofage, sporindu-le capacitatea de a combate infecția. Limfocitele T CD8 naive pot fi, de asemenea, stimulate de celulele dendritice producătoare de IL-12 în cadrul unui astfel de răspuns, diferențiindu-se în limfocite T citotoxice (CTL). Celulele Th1 cu memorie și CTL pot persista timp

de mai mulți ani, conferind imunitate de lungă durată, de ordinul zecilor de ani, împotriva unor patogeni precum virusul rujeolic sau virusului herpetic. În cadrul unui răspuns de tip 1, celulele Th1 contribuie, de asemenea, la generarea celulelor B de memorie, ducând la formarea de celule plasmactice producătoare de anticorpi, care sintetizează frecvent IgG cu rol opsonizant și neutralizant viral, facilitând astfel eliminarea infecțiilor virale.

Limfocitele T citotoxice (CTL) reprezintă principalul tip de celule ale imunității adaptive implicate în distrugerea celulelor gazdă infectate cu virusuri (de exemplu, virusul gripal, virusul hepatitic B și virusul herpes simplex), precum și cu bacterii intracelulare (de exemplu, *Mycobacterium tuberculosis* și *Salmonella typhimurium*). CTL-urile răspund, de asemenea, la infecțiile protozoarelor intracelulare, precum cele cauzate de *Plasmodium* spp. (malaria), *Toxoplasma gondii* (toxoplasmoză) și *Trypanosoma cruzi* (boala Chagas). Distrugerea celulelor infectate de către CTL are loc după recunoașterea antigen-specifică a celulei țintă prin receptorul T specific antigenului exprimat de CTL, implicând căile litice mediate de CD95 și de sistemul perforină/granzimă.

Imunitatea de tip 1 poate fi activată și în cadrul reacțiilor autoimune sau în contexte de leziune tisulară neinfecțioasă, așa cum se întâmplă, de exemplu, în dezvoltarea plăcilor aterosclerotice la nivelul arterelor coronare, unde macrofagele activate clasic joacă un rol important în patogeneză.

Răspunsul imun de tip 2 este predominant activat în contextul infecțiilor helmintice, dar poate apărea și ca reacție la diverși alergeni sau veninuri de insecte. Mecanismele efectoare asociate acestui tip de imunitate vizează în principal barierele epiteliale și mucoase, contribuind la protecția organismului prin mijloace fiziologice și celulare specifice.

Citokinele-cheie ale acestui răspuns, în special interleukinele IL-5 și IL-13, induc o serie de modificări locale, precum hiperplazia celulelor caliciforme și creșterea secreției de mucus la suprafețele epiteliale. Aceste modificări favorizează eliminarea paraziților, în special a celor intestinali, prin intensificarea peristaltismului. În paralel, IL-5 mediază recrutarea și activarea eozinofilelor, în timp ce mastocitele sunt de asemenea atrase în focarul de infecție. Degranularea acestor celule contribuie la distrugerea paraziților tisulari.

Imunoglobulina E (IgE) este adesea implicată în acest tip de răspuns, legându-se de receptorii specifici de pe suprafața eozinofilelor, bazofilelor și mastocitelor, facilitând activarea acestora într-o manieră dependentă de antigen.

Diferențierea limfocitelor T helper de tip 2 (Th2) este stimulată în principal de interleukina-4 (IL-4), produsă de celule precum eozinofilele, bazofilele și mastocitele activate în prezența unor componente structurale parazitare, cum ar fi chitina, un polizaharid caracteristic anumitor helminti intestinali (ex. *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator*

americanus), dar și altor nevertebrate, precum insectele și crustaceele.

Imunitatea de tip 3 este specializată în protecția împotriva patogenilor extracelulari localizați la nivelul barierelor mucoaselor și al tegumentului. Celulele ILC3 (celule limfoide înăscute de tip 3) sunt prezente în special la nivel submucozal, iar limfocitele T helper de tip 17 (Th17) sunt frecvent induse în infecțiile care afectează mucoasele sau pielea. Aceste subpopulații celulare mediază un răspuns imun eficient împotriva unei game largi de agenți patogeni extracelulari, incluzând bacterii precum *Klebsiella pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*, dar și fungi oportuniști, cum este *Candida albicans*.

Citokina efectivă majoră produsă de celulele ILC3 și Th17 este IL-17. Aceasta induce activarea celulelor epiteliale și stromale, determinând secreția de peptide antimicrobiene eficiente împotriva bacteriilor extracelulare, precum și de chemokine cu rol în recrutarea neutrofilelor la locul infecției. În anumite condiții, răspunsul Th17 poate fi activat și în absența unui patogen virulent, inclusiv față de bacterii comensale sau oportuniste, contribuind astfel la inflamația cronică intestinală. Această activare persistentă poate fi implicată în etiopatogenia unor boli precum boala inflamatorie intestinală și, posibil, cancerul colorectal. Mai mult, dovezile actuale sugerează că limfocitele Th17 pot fi implicate și în declanșarea sau întreținerea unor boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, psoriazisul sau artrita reumatoidă (19).

Infecțiile comune din copilărie reprezintă un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea malnutriției. Infecțiile severe ale tractului respirator inferior, cum este pneumonia, pot avea un impact profund asupra statusului nutrițional, întrucât pot evolua clinic sever și pot determina o reducere semnificativă a aportului alimentar. În paralel, infecțiile mai ușoare, dar frecvente – precum episoadele recurente de diaree – pot influența negativ creșterea staturo-ponderală a sugarilor, prin efectul lor cumulativ (20).

Sistemul imunitar reprezintă un element esențial în apărarea gazdei împotriva organismelor patogene. Procesul de îmbătrânire este asociat cu modificări ale acestuia, incluzând un declin al componentelor celulare protectoare (imunosenescență), ceea ce determină o susceptibilitate crescută la boli infecțioase, precum și o creștere a gradului de inflamație (inflamația asociată îmbătrânirii – *inflammaging*), care contribuie la riscul crescut de apariție a numeroase boli netransmisibile.

Nutriția joacă un rol determinant în funcționarea celulelor sistemului imunitar și în ceea ce privește compoziția microbiotei intestinale. La rândul ei, microbiota intestinală influențează și reglează răspunsurile imune și inflamatorii. Alterările legate de vârstă, de competența imună, de inflamație și disbioza intestinală pot fi interconectate și ar putea fi, cel puțin parțial, rezultatul modificărilor nutriționale asociate înaintării în vârstă. O serie de micronutrienți (vitaminele C, D și E, precum și zincul și seleniul) au un rol important în susținerea funcției diverselor tipuri de celule imunitare.

3.1. Interacțiunea nutriție–infecție și impactul malnutriției asupra funcției imune

Malnutriția proteino-energetică (PEM)

Tuberculoza este o boală infecțioasă cu o asociere de lungă durată cu malnutriția, relație în cadrul căreia se pot distinge atât o cauzalitate directă (malnutriția favorizând apariția sau agravarea tuberculozei), cât și un efect secundar (tuberculoza determinând instalarea malnutriției). Cu toate acestea, date recente sugerează că un indice de masă corporală scăzut – reflectând o greutate corporală redusă în raport cu înălțimea – este corelat cu un risc crescut de dezvoltare a bolii tuberculoase active (20).

Un aspect de interes particular îl constituie studiile care au demonstrat o asociere între malnutriție și reducerea dimensiunilor timusului la sugari, modificare ce poate fi evaluată neinvaziv prin ecografie. Această reducere a volumului timic în perioada de sugar este corelată cu un risc crescut de mortalitate infantile (21).

Vitamina A și imunitatea: implicații ale deficienței în context infecțios

Deficitul de vitamina A are consecințe extinse asupra ambelor ramuri ale sistemului imun – atât înăscut, cât și adaptativ. La nivelul epiteliilor, hipovitaminoza A determină metaplazie scuamoasă, afectând funcția de

barieră a acestor structuri și favorizând pătrunderea agenților patogeni. În măduva osoasă, vitamina A este esențială pentru mielo- și granulopoeză, iar absența sa compromise funcționalitatea monocitelor/macrofagelor și a granulocitelor. De asemenea, activitatea celulelor NK este diminuată.

Acidul retinoic, metabolit activ al vitaminei A acționează local prin mecanism paracrin și favorizează diferențierea limfocitelor T reglatoare (Treg) la nivel intestinal. Acest proces este esențial pentru menținerea toleranței imunologice față de flora comensală, prevenind răspunsurile inflamatorii excesive. Totodată, acidul retinoic stimulează expresia integrinei $\alpha 4\beta 7$ și a receptorului CCR9 pe limfocitele derivate din intestin, facilitând astfel migrarea acestora înapoi către țesutul intestinal și popularea cu plasmocite secretante de IgA. Endoteliul vascular intestinal exprimă molecula de adeziune MAdCAM-1 (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1), care leagă integrina $\alpha 4\beta 7$ și permite extravazarea limfocitelor.

Vitamina D și implicarea sa în imunomodulare și infecții respiratorii

Metabolitul activ al vitaminei D, calcitriolul, poate fi sintetizat local de către macrofage și alte celule implicate în imunitatea înăscută, ca răspuns la activarea receptorului Toll-like 2 (TLR2) de către agenți patogeni, inclusiv *Mycobacterium tuberculosis*. Acest stimul

determină expresia enzimei 1- α -hidroxilază, responsabilă pentru conversia formei circulante și inactivate biologic – 25-hidroxi-vitamina D – în forma sa activă, calcitriol.

În ceea ce privește prevenirea infecțiilor respiratorii acute suplimentarea cu vitamina D s-a asociat cu un risc redus de apariție a acestor infecții, posibil prin susținerea răspunsului imun înăscut în fazele incipiente ale infecției. În plus, vitamina D a demonstrat beneficii în reducerea riscului de exacerbări la pacienții adulți cu astm, efect care poate fi explicat fie prin reducerea incidenței infecțiilor respiratorii – factori declanșatori frecvenți ai exacerbărilor – fie printr-un efect imunomodulator direct asupra patologiei astmatice.

Vitamina E și rolul ei în susținerea răspunsului imun

Vitamina E este un antioxidant liposolubil care contribuie la protejarea celulelor sistemului imunitar împotriva stresului oxidativ, fenomen ce poate explica o parte dintre efectele sale benefice asupra reducerii inflamației în cadrul imunității înăscute și stimulării proliferării limfocitelor T.

Experimente realizate pe limfocite T CD4+ izolate de la șoareci au arătat că vitamina E îmbunătățește formarea sinapselor imune între receptorii celulelor T (TCR) și celulele prezentatoare de antigen (APC), sugerând o optimizare a recunoașterii antigenului și a

activării imune (22). Majoritatea studiilor umane referitoare la vitamina E s-au concentrat asupra populațiilor vârstnice, iar datele obținute indică faptul că suplimentarea cu această vitamină ar putea avea un rol important în contracararea declinului funcției imune asociat îmbătrânirii și în reducerea susceptibilității la anumite infecții (23).

Vitamine hidrosolubile: B6, B12 și folatul

Vitaminele B6, B12 și folatul sunt componente esențiale ale metabolismului cu un singur carbon, fiind implicate direct în sinteza acizilor nucleici și a proteinelor. Prin urmare, deficiențele acestor micronutrienți pot afecta semnificativ funcționarea limfocitelor T și B. La indivizii cu carențe, au fost observate alterări ale răspunsului proliferativ limfocitar, reducerea sintezei de anticorpi și scăderea producției de citokine – modificări ce reflectă un status imun compromis (24).

Vitamina C

Reprezintă un antioxidant hidrosolubil esențial, având un rol major în protecția celulelor imunitare împotriva stresului oxidativ apărut în cursul răspunsului imun (25). La subiecții umani alimentați cu o dietă deficitară în vitamina C, s-a observat o reducere a reacțiilor cutanate de hipersensibilitate întârziată (DTH), reacții mediate de citokina Th1 IFN- γ (26), ceea ce

sugerează afectarea atât a imunității adaptive, cât și a celei înnăscute. Administrarea suplimentară de vitamina C acestor subiecți a determinat normalizarea răspunsului DTH, confirmând implicarea vitaminei C în menținerea funcției Th1(27).

Cuprul și fierul

Sunt componente esențiale ale enzimelor antioxidante superoxid dismutaza și, respectiv, catalaza. Alături de seleniu și zinc (acesta din urmă fiind, de asemenea, component al superoxid dismutazei), aceste metale joacă un rol important în reglarea statusului redox și a răspunsurilor proliferative ale limfocitelor T și B. Proliferarea limfocitelor T este redusă la șobolanii și la subiecții umani cu deficit de cupru (27). Fierul este transportat activ prin intermediul receptorului de transferină, a cărui expresie este crescută în limfocitele T activate. Celulele Th1 sunt mai sensibile la deficitul de fier, ceea ce se traduce prin scăderea producției de IFN- γ și reducerea proliferării. Diminuarea sintezei de IFN- γ conduce, la rândul ei, la o activare redusă a limfocitelor T citotoxice (CTL) și la scăderea reactivității de tip hipersensibilitate întârziată (DTH). Fierul este necesar pentru creșterea microorganismelor, iar numeroși agenți patogeni sunt adaptați pentru a-l obține în mediul relativ sărac în fier al organismului uman (28,29). Această dependență de fier a agenților patogeni sugerează că scăderea concentrației serice de fier observată în faza

acută a răspunsului inflamator ar putea reprezenta un mecanism al gazdei de limitare a disponibilității fierului pentru microorganisme. Acest aspect poate explica asocierea hemocromatozei (caracterizată prin niveluri crescute de fier tisular) cu o severitate mai mare a infecțiilor bacteriene invazive (30), precum și riscul crescut de diaree infecțioasă asociat administrării de suplimente de fier (31).

Acizii grași polinesaturați

Reprezintă o componentă majoră a fosfolipidelor din structura membranelor celulare. Din punct de vedere structural, aceștia au la un capăt o grupare carboxil și la celălalt capăt un grup metil. Acizii grași se diferențiază prin lungimea lanțului carbonat (de la câțiva atomi de carbon până la peste 20), prin numărul de legături duble carbon-carbon (acizii grași saturați nu prezintă legături duble, cei mononesaturați prezintă o singură legătură dublă, iar acizii grași polinesaturați prezintă două sau mai multe) și prin poziția acestor legături duble.

Denumirea *omega-3* (n-3) indică prezența unei legături duble la trei atomi de carbon distanță de capătul metil al lanțului (analog, omega-6 indică prezența la șase atomi de carbon). Organismul uman necesită aport dietetic de acizi grași omega-3 și omega-6, întrucât nu poate sintetiza acizi grași cu legături duble în aceste poziții.

Acizii grași omega-3 de origine marină, în special acidul eicosapentaenoic (EPA) și acidul docosahexaenoic (DHA), prezintă activități antiinflamatoare bine caracterizate și pot fi utili în ameliorarea simptomelor unor boli inflamatorii cronice, precum artrita reumatoidă și, posibil, astmul (36). Eficiența EPA se datorează similitudinii structurale cu acidul arahidonic (AA) – ambii au 20 de atomi de carbon și patru legături duble –, însă AA, componentă abundentă a membranelor celulare umane, este un acid grad polinesaturat omega-6. Această asemănare este relevantă, deoarece AA reprezintă precursorul mediatorilor inflamatori produși de monocite, granulocite și, ocazional, limfocite, incluzând prostaglandina E_2 (PGE_2) și leucotriena B_4 (LTB_4). Leucotrienele mediază inflamația prin stimularea chemotaxiei leucocitare, a fagocitozei și distrugerii bacteriene de către neutrofile și macrofage, precum și prin creșterea transcripției genelor proinflamatorii (33).

Concluzii

Nutrienții și micronutrienții exercită un impact profund asupra homeostaziei imunitare și asupra evoluției bolilor infecțioase, influențând atât răspunsurile imune înnăscute, cât și pe cele adaptive. Vitamina C, prin rolul său antioxidant și capacitatea de a susține funcția limfocitelor $Th1$, contribuie la menținerea unui răspuns imun eficient împotriva agenților patogeni. Micronutrienți precum cuprul și fierul sunt implicați în funcția enzimelor

antioxidante și în reglarea proliferării limfocitare, însă atât deficitul, cât și excesul lor pot favoriza susceptibilitatea la infecții. Acizii grași polinesaturați omega-3, în special EPA și DHA, exercită efecte antiinflamatoare complexe prin modularea producției de mediatori lipidici și influențarea activării celulelor imune, contribuind la rezoluția proceselor inflamatorii.

Aceste observații evidențiază faptul că statusul nutrițional reprezintă un determinant fundamental al sănătății umane, iar optimizarea aportului de nutrienți poate constitui o strategie eficientă de susținere a răspunsului imun și de reducere a poverii bolilor infecțioase. Având în vedere complexitatea interacțiunilor dintre nutriție, metabolism și patogeneză microbiană, aprofundarea cercetărilor în acest domeniu este esențială pentru dezvoltarea unor intervenții nutriționale țintite, bazate pe dovezi, care să sprijine prevenția și managementul infecțiilor.

4. Clasificarea bolilor infecțioase și rolul statusului nutrițional în susceptibilitate și evoluție

Bolile infecțioase, determinate de o gamă largă de agenți patogeni – bacterii, virusuri, fungi și paraziți – continuă să reprezinte o provocare majoră pentru sănătatea publică la nivel global. Manifestările clinice și severitatea acestor boli sunt influențate nu doar de virulența agentului etiologic și de statusul imun al gazdei, ci și de factori nutriționali. Statusul nutrițional, reflectând aportul adecvat sau deficitar de macronutrienți și micronutrienți, modulează direct funcția imună și capacitatea organismului de a răspunde eficient la infecții. Deficiențele în vitaminele A, C și D, precum și în minerale esențiale precum fierul, zincul și cuprul, pot compromite integritatea barierei epiteliale, răspunsul imun înăscut și cel adaptativ, crescând susceptibilitatea la infecții și agravând prognosticul acestora. Pe de altă parte, un aport optim de acizi grași esențiali, aminoacizi și antioxidanți poate sprijini rezoluția proceselor inflamatorii și recuperarea funcției tisulare. Înțelegerea interacțiunii complexe dintre tipologia bolilor infecțioase și nutriție reprezintă o premisă fundamentală pentru dezvoltarea strategiilor de prevenție și tratament personalizat, cu potențial de a reduce atât incidența, cât și severitatea infecțiilor.

Bacteriile sunt organisme unicelulare, lipsite de nucleu delimitat de membrană, care pot supraviețui și prolifera în aproape orice mediu de pe Pământ. Comunitatea de bacterii și alte microorganisme care coexistă într-un anumit ecosistem, cum ar fi intestinul uman, este denumită *microbiom*. Istoric, clasificarea speciilor bacteriene s-a bazat pe aspectul lor la microscopul optic, incluzând morfologia celulară (de exemplu, forme sferice, bacilare, spiralate) și capacitatea de a reține coloranți specifici (cum este colorarea Gram), ce reflectă particularități structurale ale peretelui bacterian. În culturile bacteriene, necesarul nutritiv și caracteristicile metabolice biochimice reprezintă criterii suplimentare de identificare.

Progresele recente în clasificarea genotipică, incluzând secvențierea ARN ribozomal și secvențierea întregului genom, permit o grupare mai precisă a speciilor înrudite, identificarea de noi specii și subtipuri și, în anumite cazuri, revizuirea clasificării taxonomice. Cu toate acestea, în practica clinică, nomenclatura bazată pe caracteristicile de colorare Gram rămâne relevantă. Eficacitatea multor antibiotice uzuale, inclusiv penicilina, depinde de capacitatea acestora de a penetra peretele celular bacterian și de a inhiba sinteza componentelor sale.

Bacterii Gram-pozitive

Bacteriile Gram-pozitive prezintă un perete celular bogat în peptidoglican și rețin colorantul Gram. Printre speciile Gram-pozitive cu relevanță clinică se numără:

- Stafilococii, comensali ai tegumentului și mucoasei nazale, implicați în infecții ale țesuturilor moi, osteomielite sau sepsis diseminat.
- Streptococii, localizați frecvent în orofaringe și pe tegument, responsabili de infecții cutanate, faringiene și cardiace.
- Pneumococii, rezidenți în nazofaringe, etiologie comună pentru pneumonii, sepsis și meningite.
- Enterococii, bacterii Gram-pozitive comensale ale tractului gastrointestinal, dar cu potențial patogen oportunist.

Rolul bacteriilor Gram-pozitive benefice în microbiom

- **Lactobacilii** reprezintă un element esențial al microbiomului intestinal și vaginal, prevenind colonizarea de către specii patogene. Ei sunt utilizați și în procese fermentative din industria alimentară (vin, brânzeturi, iaurt).
- **Bifidobacteriile**, anaerobe Gram-pozitive, constituie o parte importantă a microbiomului intestinal și pot fermenta carbohidrați complecși, inclusiv oligozaharide din laptele matern la copii.

Bacteriile Gram-negative prezintă o membrană citoplasmatică suplimentară la nivelul peretelui celular și nu rețin colorantul Gram. Multe dintre acestea exprimă endotoxină – un lipopolizaharid (LPS) – la suprafața peretelui celular, structură esențială pentru supraviețuirea bacteriană și totodată o țintă majoră a răspunsului imun și inflamator uman. Una dintre componentele endotoxinei, lipidul A, este responsabilă de inițierea unui răspuns inflamator sever, care poate evolua către sepsis și mortalitate ridicată.

Printre bacteriile Gram-negative cu relevanță clinică se numără:

- Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* etc.), comensale ale tractului gastrointestinal uman și animal, dar cu potențial patogen oportunist sau enteroinvaziv.
- *Pseudomonas*, *Vibrio* și *Campylobacter*, prezente în intestin, apă, sol și diverse medii de mediu, cu rol atât în infecții umane cât și în procese ecologice.
- Specii rezidente în nazofaringe, precum *Neisseria* și *Haemophilus*, implicate în etiologia pneumoniilor, sepsisului și meningitelor.

Bacterii particulare

Micobacteriile, incluzând *Mycobacterium tuberculosis* și micobacteriile non-tuberculoase, reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze bacteriene de mortalitate la nivel global, estimându-se aproximativ 10 milioane de cazuri și 1,5 milioane de decese anual (38). Aceste bacterii nu preiau colorația Gram și au fost inițial clasificate pe baza capacității lor de a prelua colorația Ziehl-Neelsen (acid-alcool-rezistente).

Micobacteriile pot determina infecții acute la indivizi fără imunitate preexistentă, cum ar fi copiii mici. Totuși, acestea au un ciclu de replicare mult mai lent comparativ cu alte bacterii, motiv pentru care tratamentul antibiotic trebuie administrat pe perioade lungi, de luni, și nu zile, deoarece antibioticele acționează doar în timpul diviziunii celulare.

În mod obișnuit, după expunere, micobacteriile intră într-o fază latentă de infecție, caracterizată printr-un echilibru între bacteriile care se replică lent, răspunsul imun al gazdei și „izolarea” granulomului tuberculos prin țesut fibros, ca urmare a inflamației locale. Infecția latentă cu *M. tuberculosis* afectează aproximativ 25% din populația globală (34).

Reactivarea infecției latente poate surveni în condițiile în care acest echilibru este perturbat, de exemplu prin scăderea imunității gazdei datorată înaintării în vârstă, administrării de imunosupresoare sau afecțiunii precum infecția cu HIV, alcoolismul sau malnutriția.

Interfața om-bacterie

Ființele umane sunt expuse la bacterii de la momentul nașterii până la sfârșitul vieții. La naștere, după o perioadă petrecută în uter, un mediu în mod obișnuit steril, se colonizează o comunitate complexă formată preponderent din bacterii, dar care include și alți prokariote (*Archaea*), precum și eucariote (*Eukarya*). Această comunitate de microorganisme este preluată în principal din canalul de naștere și colonizează inițial tractul intestinal al nou-născutului, orofaringele și alte spații. Această comunitate microbiană este denumită colectiv microbiota, iar totalitatea genelor prezente în aceste microorganisme este cunoscută ca microbiom, deși termenii microbiom și microbiotă sunt frecvent utilizați ca sinonime.

Nou-născutul dobândește în mod normal microbiomul intestinal inițial de la flora intestinală și vaginală a mamei. Nu este surprinzător că microbiomul intestinal al sugarilor născuți prin cezariană diferă de cel al sugarilor născuți vaginal. Microbiomul intestinal parcurge un proces relativ previzibil de maturare pe parcursul copilăriei, cu modificări semnificative în perioada diversificării alimentației și stabilizare ulterioară, proces care, în condiții favorabile, se finalizează în jurul vârstei de 3 ani (35).

Rolurile metabolice majore ale microbiomului intestinal includ fermentarea anaerobă a fibrelor alimentare (de exemplu, prin *Bacteroidetes* și

Bifidobacterium), cu producerea de acizi grași cu lanț scurt (SCFA), precum acetatul, propionatul și butiratul; rezistența la colonizarea și invazia microorganismelor potențial patogene; reglarea și facilitarea dezvoltării sistemului imunitar; precum și sinteza vitaminelor și a aminoacizilor esențiali. SCFA reprezintă o sursă importantă de energie și exercită o gamă largă de efecte fiziologice și metabolice, inclusiv reglarea apetitului, modularea răspunsurilor imune și menținerea integrității epiteliale intestinale, oferind astfel protecție împotriva invaziei bacteriene. Alte specii, cum sunt lactobaciliile, produc peroxid de hidrogen și alți mediatorii care inhibă bacteriile și fungii invazivi (36).

Compoziția microbiomului intestinal este influențată de dietă, în special de compuși prebiotici naturali (care favorizează creșterea bacteriană, cum sunt oligozaharidele), de compuși antibacterieni (de exemplu anticorpi și lizozim) prezenți în laptele matern și adăugați artificial în formulele pentru sugari, precum și de ingestia componentelor bacteriene (probiotice) sau a bacteriilor potențial patogene. În timpul copilăriei, tranziția de la alăptare la consumul altor carbohidrați are un impact major asupra compoziției comunității microbiene, diversitatea speciilor crescând odată cu vârsta.

Colonizarea ca un precursor al infecțiilor respiratorii simptomatice

Colonizarea mucozală asimptomatică reprezintă un precursor pentru numeroase infecții bacteriene comune și facilitează transmiterea acestora.

Colonizarea tractului respirator de către agenți patogeni bacterieni poate fi influențată de infecțiile virale concomitente sau de vaccinarea împotriva agenților patogeni respiratori, cum este *Streptococcus pneumoniae*, care determină modificări și asupra altor specii bacteriene decât cele țintite de vaccin.

Imunitatea, malnutriția și infecțiile bacteriene

Funcțiile sistemului imunitar sunt clasificate, în linii mari, în „înnăscute” și „adaptative”. Aceste două componente sunt conectate, furnizând multiple „straturi” de apărare, reglate cu atenție pentru a evita autoagresiunea și leziunile induse de răspunsurile inflamatorii și cele de distrugere a agenților patogeni.

Imunitatea înnăscută reprezintă un proces de recunoaștere a moleculelor caracteristice bacteriilor, altor agenți patogeni și acizilor nucleici. Aceasta are loc prin intermediul unui set de receptori celulari specializați, receptorii de tip Toll (*toll-like receptors* – TLR), care declanșează cascade de semnalizare intracelulară, conducând la eliberarea de molecule implicate în

recrutarea, activarea și distrugerea agenților patogeni și a materialelor străine încă de la prima expunere.

Celule precum macrofagele și neutrofilele fagocitează bacterii, materiale străine și resturi celulare iar prin intermediul citokinelor transmit semnale pentru recrutarea altor celule imunitare. Neutrofilele, care constituie principala linie de apărare celulară împotriva infecțiilor bacteriene deja instalate, eliberează granule ce conțin radicali liberi de superoxid toxici pentru bacterii și fungi, într-un proces intens ce necesită energie furnizată de adenozin-trifosfat (ATP). De asemenea, neutrofilele pot capta și ucide bacterii extracelulare prin formarea de „capcane extracelulare neutrofilice” (*neutrophil extracellular traps* – NETs), alcătuite din ADN, cromatină și proteine granulare. În plus, cascade chimice precum sistemul complement furnizează mecanisme de marcaj al materialului străin pentru fagocitoză (opsonizare), atragere a celulelor – în special a macrofagelor – către focarul infecțios (chimiotaxie), liza bacteriilor prin perforarea pereților celulari și aglutinarea agenților patogeni.

Există mai multe studii privind imunitatea adaptativă în relație cu statusul nutrițional decât în cazul imunității înăscute. În primul rând, există unele dovezi că atât numărul cât și funcțiile de semnalizare ale celulelor dendritice sunt afectate de malnutriție. Celulele dendritice sunt detectoare timpurii ale antigenelor, procesându-le și prezentându-le într-un format recunoscut de limfocitele T și acționând ca o linie principală de semnalizare prin

citokine între componentele înnăscută și adaptativă ale sistemului imun. Mai multe studii au raportat că malnutriția se asociază cu atrofia timusului – locul de origine al limfocitelor T –, cu depleția celulelor timice în contextul deficiențelor de proteine, fosfor și zinc dar dimensiunea timusului se restabilește odată cu reabilitarea nutrițională (37).

Micronutrienți specifici și infecțiile bacteriene

Vitamina A - Suplimentarea cu vitamina A reduce mortalitatea infantilă de toate cauzele cu aproximativ 12% în principal prin efectele asupra diareei (38). Vitamina A provenită din dietă sau suplimente este transformată în forma sa activă, acidul retinoic (AR), care are multiple roluri în imunitatea sistemică înnăscută și adaptativă prin reglarea transcripției genice. În imunitatea înnăscută, AR este mecanismul antibacterian primar, reglând proliferarea, maturarea și răspunsurile citokinice ale monocitelor, macrofagelor și neutrofilelor. De asemenea, AR este esențial pentru menținerea integrității epiteliului respirator, intestinal și urogenital, precum și pentru producerea de IgA secretor (39).

Vitamina D - Expunerea la soare și uleiul de ficat de cod au fost utilizate istoric ca tratament adjuvant pentru tuberculoză (TB) (40). În ultimele decenii s-a stabilit o relație strânsă între vitamina D și sistemul imunitar, cu mecanisme atât antibiotice, cât și antiinflamatorii. Receptorii vitaminei D (VDR) se regăsesc pe suprafața

majorității celulelor imune. Activarea TLR-urilor de către agenți patogeni determină supraexpresia VDR-urilor pe suprafața macrofagelor, inducând sinteza unui peptide antimicrobian, catelicidina, care ucide direct *M. tuberculosis* intracelular (41).

O meta-analiză a arătat că suplimentarea cu vitamina D la pacienții cu TB crește rata conversiei frotiurilor și culturilor sputei, precum și îmbunătățiri radiologice, dar fără efect asupra mortalității (42). Există, de asemenea, dovezi că suplimentarea reduce incidența infecțiilor respiratorii acute la copii și adulți (43).

Zincul. Deficiența de zinc este frecventă în țările cu venituri mici și medii, în parte din cauza biodisponibilității reduse datorită antinutrienților precum fitatii din dietele pe bază de plante. Zincul este implicat în multiple procese ale imunității înnăscute și adaptative care controlează infecțiile bacteriene, în sinteza ADN și ARN, precum și în menținerea structurilor celulelor umane (44). Deficiența de zinc este asociată cu atrofie timică, reducerea diferențierii limfocitelor T imature și a maturării și proliferării acestora, cu alterarea chimiotaxiei, fagocitozei și formării de NETs de către neutrofile și macrofage, precum și cu dereglarea echilibrului citokinelor pro- și antiinflamatorii și a stresului oxidativ. Suplimentarea cu zinc reduce morbiditatea prin diaree și incidența pneumoniei confirmate radiologic la copii (45). Niveluri scăzute ale zincului seric au fost observate la pacienții cu sepsis, posibil datorită redistribuirii zincului pentru a limita disponibilitatea sa pentru bacteriile în

replicare și pentru a favoriza răspunsurile imune înnăscute rapide, în detrimentul celor adaptative, mai lente, în contextul infecțiilor bacteriene severe (46).

Fierul. Anemia feriprivă rămâne răspândită la copiii preșcolari, școlari și la femeile însărcinate, iar suplimentarea cu fier este frecvent utilizată. Totuși, fierul este un micronutrient esențial pentru replicarea majorității speciilor bacteriene. Numeroase bacterii – inclusiv cele din microbiota intestinală, *Enterobacteriaceae* patogene (*E. coli*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Klebsiella*), dar și *Listeria* – produc siderofori care captează fierul liber și îl transportă intracelular. Astfel, fierul se află într-o veritabilă „luptă” între gazdă și bacterii (47). În Absorbția și concentrațiile circulante ale fierului sunt strict reglate de hepcidină și proteinele de legare a fierului (ferritină, transferină). În inflamație sau infecție, hepcidina serică crește, determinând redistribuirea și sechestrarea fierului în macrofage și ficat. Totuși, unele bacterii – precum *Neisseria meningitidis* și anumite tulpini de *E. coli* – au dezvoltat mecanisme de a extrage fierul din proteinele gazdei (48). Studii pe animale arată că fierul și mecanismele mediate de siderofori contribuie la virulența bacteriană și la leziunile tisulare în infecții (49).

Suplimentarea orală cu fier este asociată cu inflamație intestinală, disbioză și risc crescut de diaree. La copiii cu hemoglobină scăzută, suplimentarea cu fier îmbunătățește dezvoltarea motorie și cognitivă însă este neclar care este limita superioară a beneficiului și dacă există riscuri la copiii fără deficit de fier.

Există un interes tot mai mare pentru imunometabolism (metabolismul și necesarul de substrat al celulelor imune), precum și pentru imunonutriție (necesarul nutrițional al indivizilor pentru menținerea sau restabilirea funcției imunitare normale), cele mai multe cercetări fiind realizate în domeniile chirurgiei, oncologiei și sepsisului (50).

Administrarea timpurie de glucoză și lipide a fost asociată cu o incidență mai mică a infecțiilor și cu externarea mai rapidă din secția de terapie intensivă. Aminoacizii specifici, precum arginina și glutamina, și acizii grași omega-3, au fost investigați ca adjuvanți imunologici în sepsis, dar până în prezent nu există dovezi clare privind reducerea mortalității (51) (Tab.1).

Tabelul 1. Micro/macronutrienții adjuvanți în sepsis

INTERVENȚIE	MECANISME	REZUMATUL DOVEZILOR	IMPLICAȚII PRACTICE
Inițierea nutriției în primele 24 h (enterală/parenterală)	Susținere metabolică timpurie	În PEPaNIC, inițierea precoce a nutriției a fost dăunătoare ; efectul negativ s-a corelat cu dozele de aminoacizi → mai multe infecții noi și ședere mai lungă în ATI.	Evită supraîncărcarea proteică în primele 24 h; titrarea prudentă a suportului nutritiv.

Aminoacizi (arginină, glutamină)	Substrat pentru celule imune; uree/NO; integritate intestinală	Fără dovezi consistente de reducere a mortalității ; semnale de risc când se administrează precoce și/sau în doze mari (în linie cu PEPaNIC).	Nu se recomandă ca adjuvanți „de rutină” în sepsis; evitați administrarea timpurie.
Glucide (administrare timpurie, controlată)	Repleție energetică pentru răspunsul imun și „work of fever”	Asociate cu mai puține infecții și externare mai timpurie din ATI comparativ cu amânarea unei săptămâni.	Permise ca parte a suportului timpuriu, cu evitarea hiperglicemiei .
Lipide (administrare timpurie, controlată)	Surse de energie, modulare inflamatorie	Similar glucidelor: asociere cu mai puține infecții și recuperare mai rapidă .	Pot fi utilizate timpuriu, cu monitorizare metabolică.
Omega-3	Rezoluția inflamației, mediatorii pro-rezolutivi	Studii eterogene; fără efect clar pe mortalitate .	Posibil adjuvant în protocoale selectate; nu standard de îngrijire.
Vitamina A	Acid retinoic: barieră epitelială, IgA, reglare răspuns inflamator	În pneumonii bacteriene: fără beneficii clare pe mortalitate/insucces terapeutic.	Nu se recomandă ca adjuvant specific în sepsis/pneumonie.

Vitamina D	Catelicidină (antimicrobian), module Th1/Th2	Beneficii în unele infecții respiratorii/TB; fără impact clar în adjuvanța tratamentului pneumoniei asupra mortalității.	Corecți deficit; nu ca adjuvant universal.
Zinc	Chemotaxie/fagocitoză, citokine, stres oxidativ	Deficit frecvent în sepsis; trialurile ca adjuvant în pneumonie nu arată beneficii ferme pe mortalitate.	Corecție ținută a deficitului; nu adjuvant de rutină pentru sepsis.

5. Infecțiile bacteriene și nutriția

Infecțiile bacteriene continuă să reprezinte o cauză majoră de morbiditate și mortalitate atât la adulți, cât și la copii. Dovezile actuale sugerează că impactul lor va crește dramatic, pe măsură ce se răspândesc gene bacteriene transferabile, care conferă rezistență la majoritatea antibioticelor disponibile în prezent. Există dovezi solide că infecțiile bacteriene sunt mai frecvente, mai severe și mai letale la indivizii subnutriți.

Bacteriile sunt organisme unicelulare fără nucleu delimitat de membrană. Comunitatea de bacterii și alte microorganisme care coexistă într-un anumit locus, de exemplu la nivel intestinal, este denumită **microbiom**.

Istoric, speciile bacteriene au fost clasificate pe baza aspectului lor la microscopul optic, incluzând forma celulară (de exemplu: sferică, bacilară, spiralată) și capacitatea de a reține coloranți (precum colorarea Gram), proprietăți ce reflectă caracteristicile peretelui celular bacterian. La cultivarea bacteriilor, necesarul lor nutritiv și particularitățile metabolice biochimice oferă mijloace suplimentare de identificare.

Eficacitatea multor antibiotice frecvent utilizate, inclusiv penicilina, depinde adesea de capacitatea acestora de a penetra peretele celular bacterian, unde acționează prin inhibarea sintezei componentelor structurale ale acestuia.

Bacteriile Gram-pozitive au un perete celular bogat în peptidoglican și rețin colorantul Gram. Specii Gram-pozitive frecvent întâlnite includ **stafilococii**, rezidenți tipici ai pielii și cavității nazale, care pot provoca infecții ale țesuturilor moi, infecții osoase sau sepsis diseminat; **streptococii**, localizați în orofaringe și la nivelul pielii, responsabili de infecții cutanate, faringiene sau cardiace; și **pneumococii**, prezenți în nazofaringe, care pot determina pneumonie, sepsis și meningită. Alte bacterii Gram-pozitive, precum **enterococii**, pot fi rezidente la nivelul tractului gastrointestinal.

Bacteriile Gram-pozitive pot produce toxine care determină toxiinfecții alimentare sau distrucții tisulare localizate.

Lactobacilii sunt bacterii Gram-pozitive și constituie o componentă majoră a microbiomului intestinal și vaginal, având un rol protector împotriva speciilor invazive; de asemenea, sunt utilizați în industria alimentară pentru fermentarea vinului, brânzeturilor și iaurtului. **Bifidobacteriile** sunt anaerobi Gram-pozitivi, reprezentând o altă componentă importantă a microbiomului intestinal, capabile să fermenteze carbohidrați, inclusiv oligozaharidele din lapte la copii. Lactobacilii și bifidobacteriile sunt frecvent utilizate ca probiotice, deși beneficiile acestora sunt, în general, specifice tipului de populație țintă și tulpinii utilizate.

Bacteriile Gram-negative au o membrană citoplasmatică suplimentară în structura peretelui celular

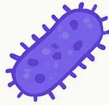
și nu rețin colorantul Gram. Multe bacterii Gram-negative exprimă **endotoxină**, un lipopolizaharid (LPS) prezent în peretele celular, esențial pentru supraviețuirea bacteriană și reprezentând o țintă majoră pentru răspunsurile imune și inflamatorii ale gazdei. Unul dintre componentele endotoxinei, **lipidul A**, poate declanșa un răspuns inflamator sistemic sever, cunoscut sub numele de sepsis, caracterizat prin mortalitate ridicată.

Bacteriile Gram-negative includ familia **Enterobacteriaceae** (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* și altele), rezidentă în intestinul uman și animal, precum și speciile **Pseudomonas**, **Vibrio** și **Campylobacter**, care pot fi întâlnite în tractul gastrointestinal, apă, sol și în diverse medii din natură. Alte bacterii Gram-negative se găsesc la nivelul nazofaringelui și pot cauza pneumonie, sepsis și meningită, incluzând speciile **Neisseria** și **Haemophilus**.

Totuși, majoritatea bacteriilor Gram-negative sunt inofensive sau chiar benefice, cum ar fi **Bacteroidetes**, prezent în sol și, în mod deosebit, în intestinul uman și animal, unde reprezintă o componentă majoră a microbiotei rezidente.



Bacterii Gram-pozitive vs. Gram-negative



Bacterii Gram-pozitive

Caracteristici structurale

- Perete celular gros, bogat in peptidoglican
- Fără membrană externă
- Retin colorantul Gram → apar violet

Exemple clinice

- *Staphylococcus*
- *Streptococcus*
Streptococcus pneumoniae (pneumococ)
- *Lactobacillus*
- *Bifidobacterium*

Rol in patogenitate și nutriție

- ▲ Produc frecvent exotoxine → toxiinfecții alimentare, distrucție tisulară localizată

Bacterii Gram-negative

Caracteristici structurale

- Perete celular subtire, cu puțin peptidoglican
- Membrana externă suplimentară (cu LPS)
- Nu rețin colorantul Gram → apar roz

Exemple clinice

- *Escherichia coli*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Neisseria*
- *Pseudomonas*
- *Vibrio*
- *Campylobacter*

Rol in patogenitate și

- ☠ Produc endotoxină (LPS) → responsabilă de inflamație severă și sepsis

Figura 2. Diferențele între bacteriile gram pozitive și gram negative

Rezistența antimicrobiană

Trăim într-o eră în care evoluția rezistenței antimicrobiene bacteriene (AMR) depășește ritmul de descoperire, evaluare și implementare a noilor clase de antibiotice. Se estimează că, anual, au loc aproximativ 700.000 de decese la nivel mondial (inclusiv ~230.000 cauzate de tuberculoza multidrog-rezistentă), iar pe traiectoria actuală, acest număr ar putea crește până la circa 10 milioane de decese pe an până în 2050 (52).

Genele de rezistență la antibiotice sunt frecvent codificate pe plasmide, unități genetice independente de cromozomul bacterian principal, care pot fi transferate între bacterii atât din aceeași specie, cât și între specii diferite. Plasmidele permit răspândirea rapidă a rezistenței la principalele clase de antibiotice utilizate în prezent, inclusiv peniciline, cefalosporine și carbapeneme. Dezvoltarea unor noi clase de antibiotice este, în general, foarte costisitoare. Mai mult, facilitățile necesare pentru diagnosticul și clasificarea precisă a AMR lipsesc în special în regiunile afectate de sărăcie.

Indivizii subnutriți prezintă un risc crescut în contextul AMR, deoarece dezvoltă infecții mai frecvente și mai severe și necesită, în general, spitalizări de durată mai lungă, crescând astfel expunerea la infecții asociate îngrijirilor medicale. În Kenya, infecțiile sanguine nosocomiale au fost de 2,5 ori mai frecvente la copiii cu malnutriție severă (53). Prin urmare, problema AMR afectează disproporționat indivizii și comunitățile cu statut

socio-economic scăzut aceștia fiind expuși celui mai mare risc de infecții bacteriene datorită unor diete inadecvate sau malnutriție.

Răspunsurile la vaccinurile antibacteriene

Principalele specii bacteriene împotriva cărora sunt vaccinați copiii (și uneori adulții) includ: *Mycobacterium tuberculosis* (agentul etiologic al tuberculozei), *Bordetella pertussis* (tuse convulsivă), *Corynebacterium diphtheriae* (difterie), *Haemophilus influenzae* (pneumonie și meningită), *Streptococcus pneumoniae* (pneumonie, sepsis și meningită), *Neisseria meningitidis* (sepsis și meningită), *Pasteurella pestis* (ciumă), *Salmonella typhi* (febra tifoidă) și *Vibrio cholerae* (holeră).

Există mai multe tipuri de vaccinuri: vaccinurile vii conțin organisme bacteriene atenuate, dar viabile, care induc un răspuns protector (în mod tipic atât răspuns T-mediat, cât și răspuns B-mediat, similar infecției naturale) și includ vaccinul bacilului Calmette–Guérin (BCG) împotriva tuberculozei și vaccinul oral împotriva febrei tifoide. Vaccinurile vii virale, precum vaccinul antirujeolic, pot, de asemenea, să ofere protecție împotriva infecțiilor bacteriene secundare.

Vaccinurile inactivate există în mai multe forme și necesită de obicei administrarea mai multor doze. Vaccinurile cu celule bacteriene întregi inactivate sunt

utilizate împotriva tusei convulsive, febrei tifoide, holerei și ciumei. Vaccinurile proteice conțin antigene proteice purificate sau recombinante ale unui agent patogen, cum ar fi vaccinul difteric.

Vaccinurile polizaharidice conțin lanțuri lungi de zaharuri din capsula bacteriană și pot include mai multe serotipuri ale unei specii bacteriene; acestea sunt utilizate împotriva infecțiilor cu *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis* și *S. typhi*. Vaccinurile polizaharidice conjugate induc răspunsuri ale celulelor B (implicit, producție de anticorpi) fără necesitatea sprijinului celulelor T și sunt, prin urmare, eficiente în perioada de sugar.

Concluzii

Infecțiile bacteriene continuă să reprezinte o cauză majoră de morbiditate și mortalitate atât la adulți, cât și la copii. Noi instrumente și tehnici oferă oportunități pentru îmbunătățirea înțelegerii biologiei agenților patogeni, a relațiilor dintre metabolism, nutrienți și sistemul imunitar, precum și a microbiomului și a potențialului său de manipulare. Această înțelegere, combinată cu studii riguroase, este anticipată să conducă la strategii nutriționale țintite și eficiente pentru prevenirea și tratamentul infecțiilor bacteriene. Prevenirea infecțiilor prin vaccinare și prin îmbunătățirea accesului la apă, sanitație și condiții de viață este de asemenea probabil să reducă povara malnutriției endemice în țările cu venituri mici și medii.

5.1. Scarlatina

Boală infecțioasă endemo-epidemică, determinată de streptococul β -hemolitic de grup A toxigen, caracterizată clinic prin febră, angină, vărsături, urmate de un exantem micropapulos caracteristic.

Etiologie

- streptococul β -hemolitic de grup A (*Streptococcus pyogenes*), secretor de eritrotoxină, coc Gram pozitiv, dispus în perechi sau în lanțuri scurte în speci­menele clinice

- în culturile pe agar-sânge, apare sub forma unor colonii albe-grii, înconjurate de hemoliza completă (beta)

- componentele somatice ale acestui streptococ sunt: capsula care servește ca factor de virulență accesoriu, carbohidratul specific de grup (polizaharidul C), peptidoglicanul care conferă rigiditate peretelui celular și proteina M, antigenul major de virulență

- produsele extracelulare mai importante sunt: exotoxina pirogenică, responsabilă pentru erupția din scarlatină; streptolizina O (SLO), streptolizina S (SLS), hialuronidaza, streptokinaza, proteinaza, amilaza, esteraza etc.

- Anticorpii față de streptolizina O (ASLO) sunt folosiți în serodiagnosticul infecției streptococice

Epidemiologie

- **sursa de infecție:** bolnavul cu scarlatină sau angină cu streptococ β -hemolitic din grupa A, secretor de eritrotoxină și purtătorii asimptomatici de streptococi secretori de eritrotoxină

- **calea de transmitere:** aerogenă (respiratorie) prin picăturile de secreție nasofaringiană (picăturile Flügge); contact direct cu obiecte contaminate

- **poarta de intrare:** faringiană, rareori poate fi cutanată sau conjunctivală

- **contagiozitatea:** cu o zi înaintea apariției simptomatologiei și persistă încă 1-3 zile după inițierea antibioticoterapiei

- **receptivitatea:** este maximă la vârstă școlară, având un vârf de incidență la 6-14 ani. În scarlatină nu apare o imunitate antistreptococică, ci una antitoxină eritrogenă.

Patogenie

Rolul esențial în patogenia scarlatinei îl deține exotoxina streptococului responsabilă de apariția exantemului, febrei, manifestărilor digestive și nervoase din scarlatină. Poarta de intrare este orofaringele și, foarte rar, plăgile chirurgicale sau leziunile tegumentare. La nivelul porții de intrare, streptococii se multiplică, determinând angina, elaborează exotoxina ce difuzează în organism, declanșând febra, grețurile, vărsăturile și, ulterior, exantemul.

Semne și simptome clinice

- **incubația:** 3-6 zile (media)
- **prodromul (perioada preeruptivă):** debut brusc, cu triada clinică febră, angină, vărsătură

-febra (39-40 °C), însoțită de frisoane, tahipnee, tahicardie, agitație, convulsii la copii
-angina (enantemul, inflamația istmului faringian) amigdalele și istmul faringian intens hiperemice „ca flacăra”, uneori net delimitată
-amigdalele sunt congestionate, edematoase și pot fi acoperite cu un exsudat alb-cenușiu, aspect de angină eritemato-pultacee, cu distribuție în criptele amigdaliene (lacunară), sau cu depozite zonale, care pot conflua sub forma falselor membrane, angina pseudo-membranoasă

-senzație de uscăciune în gât disfagie, odinofagie, inapetență

-vărsăturile însoțite de grețuri, dureri abdominale

-adenopatii satelite submaxilare, latero-cervicale

-limba: aspect caracteristic, încărcată cu un depozit alb, „limba de porțelan”, prima fază a ciclului lingual

-faciesul bolnavului este tipic, cu paloare peribuco-mentonieră, cu congestia pomeților obrazilor, realizând „masca lui Filatov” sau „faciesul pălmuit al lui Trousseau”

- **perioada de stare (eruptivă):** durată de 4-6 zile

-exantemul (erupția, rash) apare inițial pe torace și la rădăcina membrelor, apoi se extinde în 1-2 zile pe tot trunchiul, atinge extremitățile, respectând palmele, plantele și regiunea periorală

-exantemul apare într-un puseu și este caracteristic, micro-papulo-eritematos (dimensiuni cât un vârf de ac), aspru la atingere, pe un fond eritematos, realizând aspectul clasic descris de „piele de rac fiert”, dispare la presiune, nu este pruriginos

-predomină la nivelul plicilor de flexiune, unde apare semnul patognomonic Grozovici-Pastia sub forma unor linii hemoragice, transversale, cu peteșii care durează și după retragerea exantemului (permite un diagnostic retrospectiv)

-testul Rumpel-Leeds de fragilitate capilară este pozitiv

-faciesul caracteristic descris sub numele de masca Filatov este caracterizat prin congestia intensă a obrazilor cu paloare circumorală („facies palmuit”) și buzele carminate

-ciclul lingual cuprinde modificările aspectului limbii:

-în I-a zi - limba este saburală, acoperită integral de un depozit sabural albicios („limbă de porțelan”)

-a II-a zi - limba se descuamează, de la vârf și marginile laterale către baza limbii, având aspect de „limbă cu margini roșii”

- a III-a zi - descuamarea progresează, cu aspect de „limbă în 2 V”: un „V” alb la vârful și un „V” roșu la baza limbii
 - a IV-a zi - limba este total dezepitelizată, cu papilele gustative proeminente, fiind numită „limbă zmeurie”
 - a V-a zi - limba începe să se reepitelizeze
 - după 7 zile - limba este epitelizată, fiind comparată cu o „limbă lăcuită” sau „limbă de pisică”
 - după două săptămâni limba devine de aspect normal
- **perioada de convalescență** (2-3 săptămâni) - descuamarea este furfuracee (aspect fainos) pe trunchi sau în lambouri la nivelul palmelor și plantelor „în deget de mânășă”. Sub tratament cu antibiotice, descuamația este discretă.

Forme clinice

După evoluție:

1. *Forme medii sau forme tipice de scarlatină* - cele descrise anterior
2. *Forme atenuate (atipice)* - debut atenuat, exantemu discret, simptomatologie ștearsă
3. *Formele severe (maligne)* - rar observate, debut brusc cu febră, frisoane, stare toxică, exantem intens cu caracter hemoragic și manifestări sistemice severe: encefalită, hepatită, nefrită, miocardită, șoc septic.

Complicații

1. *toxice* (precoce): erupția hemoragică, nefrita toxică, artrita toxică, șocul toxic, encefalita toxică (encefalopatie cu convulsii și comă), miocardita toxică, hepatita toxică

2. *septice*: flegmon paraamigdalian, al planșeului bucal, sinuzite și otite acute, mastoidite, meningite, septicemii, endocardite, abcese metastatice, artrite septice, osteomielită, pneumonii și bronhopneumonii, peritonită, pericardită, endocardită, meningită purulentă, abces cerebral, abces hepatic, septicemie cu șoc toxico-septic etc.

3. *imunologice* (tardive) și corespund afecțiunilor poststreptococice: reumatism articular acut, cardita reumatismală, glomerulonefrita difuză acută, eritemul nodos, uveită, vasculite, coreea Sydenham, Purpura Henoch-Shönlein etc.

- complicațiile au devenit rare în era antibioticoterapiei

Diagnostic pozitiv

- **date epidemiologice**: context epidemiologic, focar de infecție streptococică, contact infectant recent cu un bolnav de scarlatină

- **date clinice**: triada de debut cu febră, angină, odinofagie, disfagie, vărsături

- aspectul caracteristic al exantemului

- ciclul lingual

- masca Filatov, semnul Grozovici-Pastia

- **date de laborator**: - hematologic: leucocitoză cu neutrofilie, moderată eozinofilie

- bacteriologic: exudatul faringian - prezența streptococului β - hemolitic de grup A

- serologic: determinarea titrului antistreptolizinei O (ASLO), cu valori >200 U/ml, pledează pentru o infecție streptococică în antecedente
- testele nespecifice de inflamație acută: creșterea VSH, Fg, CRP, α_1 , α_2 globulinelor
- evidențierea antigenelor streptococilor β -hemolitici de grup A cu teste rapide

Tratament

- **măsurile igienico-dietetice:** scarlatina face parte din grupa A de boli transmisibile cu declarare epidemiologică nominală, *izolare în spital 7 zile*, repaus la pat și regim alimentar.

Recomandări dietetice pe etape

A. Faza acută (odinofagie semnificativă, febră)

Obiective: hidratate, confort alimentar, proteine ușor digerabile.

Recomandat:

- Lichide calde, neiritante: ceai slab, apă, supă strecurată
- Piureuri fine: cartofi, morcovi, dovlecel
- Cereale moi: griș cu lapte, orez cu lapte
- Iaurt, lapte la temperatura camerei
- Smoothie-uri din fructe fără semințe (banană, piersică)
- Supe cremă (dovleac, morcov, cartofi)

De evitat:

- alimente acide (citric, roșii), picante, foarte fierbinți

- chipsuri, pâine prăjită, alimente crocante
- băuturi carbogazoase

B. Perioada de recuperare (simptome în regresie)

Obiective: normalizarea alimentației, suport proteic și vitaminic.

Recomandat:

- Ouă fierte moi/omletă la aburi
- Pește slab (cod, păstrăv) gătit la abur
- Carne albă tocată mărunt sau foarte bine frăgezită
- Paste cu sosuri blânde (fără roșii)
- Cartofi copti/ fierți, legume sotate ușor
- Fructe coapte sau moi (banană, măr copt)
- Brânză de vaci, iaurt probiotic

De evitat:

- carne roșie greu digerabilă
- prăjeli
- condimente intense
- sucuri acide

- **tratament etiologic:** Penicilina G reprezintă antibioticul de elecție,

- doza la copii 50 000 U.I/kg/zi, intramuscular la 6-8 ore, 6 zile
- doza la adulți 3 M UI/zi, intramuscular la 6-8 ore, 6 zile
- în zilele 7, 14 și 21 se continuă cu administrarea i.m. a unei peniciline retard (benzatinpenicilina), Moldamin, în doză de 600.000 UI pentru vârstele <12 ani și 1.200.000 UI pentru cei >12 ani

La cei alergici se administrează Eritromicina, 2 g/zi la adult, la 6-8 ore interval, 30-50 mg (în medie 40)/kg/zi la copil, la 6-8 ore interval, 10 zile sau Claritromicina, Azitromicina, Clindamicina, Cefaclor.

- **tratament simptomatic**: antitermice (paracetamol, algifen, algocalmin), antiinflamatorii (Ibuprofen) și capilarotonice (vitamina C, vitamina P).

- **tratament patogenic** pentru formele severe, hipertoxice care necesită terapie intensivă completă, corticoterapie (hemisuccinat de hidrocortizon 10 mg/kg/zi, i.v., sau dexametazonă 0,4-0,5 mg/kg/zi i.m. sau prednison 1 mg/kg/zi pe cale orală)

- **dispensarizarea** convalescenților de scarlatină este obligatorie timp de 3 săptămâni, pentru depistarea sindroamelor poststreptococice: examenul clinic, examenul de urină săptămânal și exudatul faringian la persoanele cu risc.

6. Interacțiunea dintre nutriție, bolile diareice și agenții patogeni enterici

Diareea este definită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca *„eliminarea a trei sau mai multe scaune moi sau lichide pe zi (sau o frecvență mai mare decât cea considerată normală pentru individ) (54).* Aceasta reprezintă unul dintre cele mai frecvente simptome ale infecțiilor gastrointestinale, fiind adesea cauzată de bacterii, virusuri și paraziți.

Din punct de vedere clinic, diareea este clasificată în mai multe tipuri: **diareea acută apoasă**, cu durată de la câteva ore până la câteva zile, care include și holera; **diareea acută cu sânge**, denumită și dizenterie; **diareea acută prelungită**, cu o durată de 7–13 zile; și **diareea persistentă**, care durează 14 zile sau mai mult. Termenul de „*boli diareice*” este utilizat pentru a descrie ansamblul afecțiunilor cauzate de agenți infecțioși care se manifestă frecvent prin diaree (55).

Epidemiologie

Datele privind impactul infecțiilor enterice, furnizate de proiectul *Global Burden of Disease*, indică pentru anul 2017 peste 6,3 miliarde de episoade diareice la nivel global, soldate cu aproximativ 1,7 milioane de decese. Copiii cu vârsta sub 5 ani au prezentat 1,1 miliarde de episoade, care au dus la 589.000 de decese (56). Deși

în ultimul deceniu s-a înregistrat o reducere semnificativă a mortalității și morbidității prin diaree ca urmare a implementării unor intervenții eficiente, acestea continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică.

Etiologie

Au fost identificați treisprezece agenți patogeni implicați în producerea episoadelor diareice (57). Luând în considerare toate grupele de vârstă, rotavirusul, *Shigella* și *Salmonella spp.* reprezintă primele trei cauze principale de deces asociat diareei. Totuși, etiologia bolilor diareice diferă ușor la copiii sub 5 ani, la care rotavirusul este responsabil pentru 29,3% dintre decese, *Cryptosporidium spp.* pentru 11%, iar *Shigella spp.* pentru 5,5%. Tabelul 2 prezintă lista agenților microbieni care contribuie semnificativ la decesele asociate infecțiilor enterice.

Tabelul 2. Agenți microbieni frecvent implicați în infecțiile enterice

Bacterii	Virusuri	Paraziți protozoari
<i>Campylobacter spp.</i>	Adenovirusuri	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	Rotavirus	<i>Cryptosporidium spp.</i>
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigen (ETEC)	Norovirus	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Escherichia coli</i> enteropatogen (EPEC)		
<i>Shigella spp.</i>		
<i>Salmonella spp.</i>		
<i>Aeromonas spp.</i>		
<i>Clostridioides difficile</i>		

Implicații imunologice și alterarea barierei intestinale în malnutriție

Dincolo de factorii comportamentali și de mediu, malnutriția determină modificări profunde ale homeostaziei intestinale, cu impact direct asupra susceptibilității la infecții enterice. Disfuncția barierei mucoase, alterarea microbiomului și compromiterea imunității mucozale reprezintă mecanisme centrale în acest proces.

6.1. Disfuncția barierei epiteliale intestinale

Integritatea barierei intestinale depinde de structura vilozitară, de joncțiunile strânse intercelulare (tight junctions), de secreția de mucus și de producția de peptide antimicrobiene. În malnutriție, în special în formele severe, se observă:

- atrofie vilozitară și reducerea suprafeței de absorbție;
- creșterea permeabilității intestinale prin alterarea proteinelor joncționale (occludină, claudine, zonula occludens);
- reducerea secreției de mucus și a expresiei peptidelor antimicrobiene (defensine, catelicidine)

Consecința directă este fenomenul de „leaky gut”, care facilitează translocația bacteriană și a produselor microbiene (lipopolizaharide, flageline) în circulația sistemică, contribuind la inflamație cronică de grad scăzut și la agravarea statusului nutrițional.

6.2. Disbioza intestinală și pierderea rezistenței la colonizare

Malnutriția este asociată cu modificări semnificative ale compoziției microbiomului intestinal, caracterizate prin:

- reducerea diversității microbiene;

- scăderea bacteriilor comensale cu rol protector (de exemplu, producătoare de acizi grași cu lanț scurt);
- creșterea proporției de specii potențial patogene sau oportuniste.

Această disbioză compromite rezistența la colonizare, mecanism esențial prin care microbiota normală împiedică multiplicarea patogenilor enterici. Reducerea producției de butirat și alți acizi grași cu lanț scurt afectează suplimentar integritatea epitelială și reglarea răspunsului imun local.

În acest context, copilul malnutrit devine mai susceptibil la infecții cu enteropatogeni bacterieni, virali sau parazitari, iar clearance-ul acestora este adesea întârziat.

6.3. Alterarea imunității mucozale și sistemice

Malnutriția proteino-calorică și deficitul de micronutrienți (zinc, vitamina A, fier) determină o afectare complexă a răspunsului imun:

- scăderea producției de IgA secretorie, esențială pentru neutralizarea patogenilor la nivel mucosal;
- reducerea funcției celulelor T helper și a răspunsului celular mediat Th1;
- afectarea funcției macrofagelor și neutrofilelor;
- diminuarea producției de citokine protective.

Deficitul de zinc, de exemplu, este asociat cu afectarea regenerării epiteliale și cu alterarea funcției barierei intestinale, în timp ce deficitul de vitamina A compromise integritatea epitelii și diferențierea limfocitară. Rezultatul este un răspuns imun inefficient la infecțiile enterice, cu durată prelungită a episoadelor diareice, încărcătură microbiană crescută și risc sporit de complicații sistemice.

6.4. Enteropatia asociată malnutriției și inflamația cronică

În multe regiuni cu resurse limitate, malnutriția coexistă cu ceea ce este descris drept enteropatie ambientală (environmental enteric dysfunction – EED), caracterizată prin inflamație intestinală subclinică, infiltrat limfocitar, hiperplazie criptică și permeabilitate crescută.

Această condiție perpetuează un cerc vicios: inflamația cronică reduce absorbția nutrienților, agravează deficitul nutrițional și menține un status proinflamator sistemic care favorizează susceptibilitatea la infecții.

Integrare patogenică: cercul vicios malnutriție–infecție

Prin cumularea acestor mecanisme — expunere crescută la patogeni, disfuncție de barieră, disbioză și imunodeficiență funcțională — se conturează un model

patogenic integrativ în care malnutriția și infecția enterică se auto-potentează reciproc. Fiecare episod infecțios agravează deficitul nutrițional prin anorexie, malabsorbție și hipercatabolism, iar deteriorarea statusului nutrițional amplifică vulnerabilitatea la noi infecții.

În consecință, abordarea clinică eficientă a copilului malnutrit trebuie să includă nu doar reabilitare nutrițională, ci și intervenții orientate către: restaurarea microbiomului intestinal, suplimentarea micronutrienților esențiali, reducerea expunerii la patogeni prin măsuri de igienă și siguranță alimentară, prevenția și tratamentul precoce al infecțiilor enterice.

Componentele imune ale barierei intestinale: celulele Paneth, IgA secretorie și GALT

Funcția de barieră a epitelului intestinal nu este exclusiv structurală, ci reflectă o interacțiune complexă între mecanisme epiteliale, microbiene și imunologice. În acest context, celulele Paneth, imunoglobulina A secretorie (sIgA) și țesutul limfoid asociat mucoasei intestinale (gut-associated lymphoid tissue – GALT) joacă roluri esențiale în menținerea homeostaziei și în prevenirea invaziei patogenilor.

Localizate la baza criptelor lui Lieberkühn, celulele Paneth reprezintă un element central al imunității înnăscute intestinale. Acestea secretă un repertoriu bogat de peptide antimicrobiene, incluzând α -defensine, lizozim,

fosfolipaza A2 secretorie și alte molecule cu activitate bactericidă directă. Peptidele antimicrobiene contribuie la limitarea proliferării bacteriilor patogene, menținerea echilibrului microbiotei comensale, prevenirea penetrării bacteriene către stratul epitelial profund. Disfuncția celulelor Paneth, descrisă în diverse condiții inflamatorii și nutriționale, este asociată cu alterarea compoziției microbiotei și creșterea susceptibilității la infecții enterice.

Imunoglobulina A secretorie (sIgA)

IgA constituie principala imunoglobulină a suprafețelor mucozale și un pilon al imunității adaptive intestinale. Sintetizată de plasmocitele din lamina propria și transportată activ prin celulele epiteliale către lumen, sIgA: neutralizează virusuri și toxine, inhibă aderența bacteriilor la epiteliu, facilitează „immune exclusion” prin agregarea și eliminarea microorganismelor.

Un nivel adecvat de sIgA este esențial pentru menținerea toleranței față de microbiota comensală și pentru prevenirea inflamației excesive. Deficitele nutriționale pot compromite producția și secreția de IgA, reducând eficiența apărării mucozale.

Țesutul limfoid asociat mucoasei intestinale (GALT)

GALT reprezintă cea mai extinsă componentă a sistemului imun al organismului și include: plăcile Peyer,

foliculii limfoizi izolați, limfocitele intraepiteliale, celulele dendritice și macrofagele din lamina propria. Aceste structuri permit recunoașterea antigenică, inducerea toleranței orale și generarea unui răspuns imun adaptativ eficient. Celulele dendritice captează antigene din lumen și le prezintă limfocitelor T, orchestrând echilibrul între răspunsul proinflamator și toleranța imunologică.

Integrare funcțională

Bariera intestinală trebuie înțeleasă ca un sistem format din trei părți: componenta fizică (epiteliu și joncțiuni strânse), componenta chimică (mucus și peptide antimicrobiene), componenta imunologică (sIgA și GALT).

Interacțiunea armonioasă dintre aceste componente asigură o permeabilitate selectivă optimă — permițând absorbția nutrienților și menținând în același timp separarea eficientă între mediul intern și încărcătura microbiană luminală.

În contextul malnutriției, perturbarea oricăreia dintre aceste componente compromite echilibrul delicat al ecosistemului intestinal, favorizând translocția microbiană, inflamația și infecțiile recurente. În consecință, integritatea barierei mucozale reprezintă o țintă terapeutică majoră în strategiile moderne de prevenție și tratament al complicațiilor infecțioase asociate malnutriției.

Impactul deficitelor nutriționale specifice asupra barierei mucoase gastrointestinale

Deficitele anumitor nutrienți pot determina modificări semnificative ale barierei mucoase gastrointestinale influențând direct susceptibilitatea copilului la infecții enterice. Integritatea acestei bariere depinde de un proces continuu de reînnoire epitelială: celulele epiteliale sunt eliminate constant și înlocuite prin proliferarea și diferențierea celulelor stem localizate în criptele colonice.

Vitamina A, prin intermediul acidului retinoic, joacă un rol esențial în diferențierea adecvată a acestor celule astfel deficitul determină pierderea mai multor tipuri celulare epiteliale, inclusiv a celulelor caliciforme producătoare de mucus, conducând la degradarea stratului mucos protector. În plus, deficitul de vitamina A este asociat cu reducerea populației de celule limfoide înnăscute de tip 3 (ILC3), ceea ce determină scăderea producției de interleukine IL-17 și IL-22. Consecința este diminuarea funcției antimicrobiene la nivelul stratului de mucus și compromiterea apărării mucozale.

Zincul reprezintă un alt micronutrient esențial pentru menținerea sănătății mucoasei intestinale. Deficitul de zinc este asociat cu disfuncția celulelor Paneth, caracterizată prin reducerea activității antimicrobiene, precum și cu atrofia vilozitară și a țesutului limfoid intestinal. Aceste modificări afectează capacitatea barierei epiteliale de a preveni invazia agenților patogeni (58).

Deficitele anumitor aminoacizi par, de asemenea, să contribuie la alterarea funcției de barieră. Suplimentarea cu L-arginină și alanil-glutamină a demonstrat îmbunătățirea funcției barierei intestinale atât în modele animale, cât și la sugari, sugerând un rol metabolic și trofic esențial al acestor substraturi în regenerarea și menținerea integrității epiteliale (59).

7. INFECȚII CU POARTA DE INTRARE DIGESTIVĂ

7.1. ENTEROCOLITELE ACUTE ȘI TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE

Termenul de enterocolite acute se referă la un grup de afecțiuni diareice acute, rapid instituite și de cele mai multe ori complet reversibile, ce afectează persoanele de orice vârstă. Mecanismul care stă la baza acestei patologii implică perturbări majore în ceea ce privește secreția, absorbția și transportul lichidelor în tubul digestiv.

ETIOLOGIE

-virală: rotavirusuri (mai ales la copii), enterovirusuri, virusurile hepatitice;

-bacteriană: *E. Coli*, *Shigella*, *Campylobacter*;

-parazitară: *Giardia lamblia*, *Trichinella spiralis*;

-alimentară: alimente neadecvate la sugar, consumul excesiv de fructe crude la copii mai mari sau consum excesiv de fibre la adulți (varză, fasole etc);

-iatrogenă: postmedicamentoasă (intoleranță după unele medicamente sau ca efect advers la unele antibiotice).

EPIDEMIOLOGIE

Enterocolitele acute sunt cele mai frecvente cauze de morbiditate și mortalitate la nivel global, mai ales în țările în curs de dezvoltare. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), diareea acută, un simptom central al enterocolitei acute, reprezintă a doua cauză de deces la copiii sub 5 ani. Anual, apar peste 1,7 miliarde de cazuri de boală diareică, ducând la aproape 500.000 de decese în rândul copiilor din această categorie de vârstă [21].

În țările în curs de dezvoltare, enterocolitele sunt în principal de natură infecțioasă, determinate de condiții de igienă precară, acces limitat la apă potabilă și salubritate deficitară. În țările dezvoltate, cazurile sunt asociate contaminării alimentare, focarelor nosocomiale sau infecțiilor virale sezoniere (de exemplu, norovirus, rotavirus).

TABLOUL CLINIC

De multe ori diareea reprezintă unica manifestare a bolii, alteori scaunele diareice sunt precedate de manifestări precum epigastralgie, grețuri, vomismente.

Durerile abdominale au caracter colicativ (intermitente, migratorii, calmare spontană în câteva minute și reinstalare la intervale variabile), pot avea legătură cu emisia de scaune și sunt difuz proiectate la nivelul abdomenului. La palpare, tonusul și mobilitatea sunt normale, durerile putând fi provocate la o apăsare

ușoară pe o zonă nedelimitată strict, aproximativ în cadranul central abdominal (mezogastric).

Alte semne și simptome clinic includ halenă neplăcută și limbă saburală, semne specifice pentru deshidratare (sete persistentă, ochi înfundați, tegumente și mucoase uscate) iar în cazurile mai avansate, pliu cutanat persistent, hipotensiune arterială, tahicardie, oligoanurie.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul cuprinde totalitatea datelor epidemiologice, a datelor clinice prezentate și se sprijină pe datele de laborator, prin efectuarea analizelor de sânge și a examenelor din scaun (coprocultură, coproparazitologic).

Prima regulă pentru recoltarea corectă a coproculturii implică ca aceasta să aibă loc înaintea administrării antibioticelor. Se folosește tamponul din kit pentru a preleva din porțiunile semnificative – mucopurulente sau sanguinolente sau, dacă acestea lipsesc, se recoltează prin rotirea tamponului în trei zone diferite ale bolului fecal, până când fibrele acestuia sunt complet acoperite de produs. În cazul probelor lichide se imersează tamponul în scaunul lichid până când acesta este complet îmbibat. După recoltare, se introduce tamponul în interiorul recipientului, se rupe codița acestuia în dreptul semnului și se înfiletează capacul cât mai etanș, se va asigura că mediul de transport lichid nu se varsă în timpul

acestor manevre și nu se introduce o cantitate mai mare de fecale în recipient, deoarece doar proba imersată în lichid este stabilă. Transportul către laborator se poate face în aceeași zi cu recoltarea sau a doua zi de dimineață, fără a depăși însă 24h de la recoltare și nu se păstrează la frigider. Pentru a preveni contaminarea probei se evită contactul probei cu urină, apă din toaletă sau hârtie igienică.

7.2. DIZENTERIA BACTERIANĂ

Dizenteria bacteriană este o boală infecțioasă acută cu manifestări în sfera digestivă determinată de specii de *Shigella*.

ETIOLOGIE

Cei mai frecvenți agenți etiologici implicați în dizenterie sunt bacteriile din genul *Shigella* (dizenteria bacilară) și protozoarele *Entamoeba histolytica* (dizenteria amibiană).

Genul *Shigella* include mai multe specii patogene: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* și *Shigella sonnei*. Aceste bacterii produc toxine și distrug mucoasa intestinului gros, ducând la inflamație severă și ulcerații.

EPIDEMIOLOGIE

Sursa de infecție este omul iar calea de transmitere este fecal-orală, prin apă sau alimente contaminate. Receptivitatea este generală iar boala nu lasă imunitate.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic și severitatea bolii depind de serotipul care a determinat infecția dar mai ales, de vârsta și statusul imunologic al gazdei. Astfel, dizenteria îmbracă de la forme clinice ușoare, cu tablou de gastroenterocolită acută, până la severă (toxică) și colită hemoragică.

Forma comună evoluează cu o incubăția scurtă (ore-zile) și debut brusc. În perioada de stare, apare febra, frisonul, alterarea stării generale, inapetență, vărsături, dureri abdominale intense, colicative, uneori cu tenesme și scaune dizenteriforme caracteristice (muco-pio-sanguinolente). În evoluție, simptomatologia se atenuează, dar pot persista colicile abdominale și scaunele dizenteriforme, în cantitate redusă, cu aspect de „*sputa rectală*” .

Formele clinice severe evoluează cu tablou clinic grav, stare general alterată, colaps și semne de deshidratare severă, însoțite de dureri abdominale intense și emiteră continuă de scaune dizenteriforme sau rectoragie. Prognosticul în această formă de boală este rezervat.

DIAGNOSTIC

Se bazează pe date epidemiologice și clinice dar este confirmat prin probe de laborator. Epidemiologic, este sugestiv contactul cu persoanele bolnave de dizenterie sau purtătoare de bacilli dizenterici precum și prezenta unor focare (grădinițe, școli, unități militare etc). Clinic, este susținut de tabloul clinic tipic (febră, scaune muco-pio-sanguinolente, dureri abdominale, tenesme, coardă colică stângă, stare general modificată). Probele de laborator implică prezența leucocitozei cu neutrofilie, markerii de inflamație crescuți iar procalcitonina poate fi pozitivă. De asemenea, pot fi prezente tulburări hidro-electrolitice și acido-bazice. Examenul bacteriologic confirmă prezența bacililor dizenterici în scaun.

TRATAMENT

Tratamentul dizenteriei constă în principal din reechilibrarea hidro-electrolitică prin soluții de rehidratare orală sau în cazuri mai severe, hidratare intravenoasă, simptomatice, cu antispastice și antidiareice, antibioticoterapie (Ciprofloxacină, Azitromicină, Ceftriaxonă);

Tratamentul dizenteriei amebiene (cauzată de *Entamoeba histolytica*) include administrarea de metronidazol sau tinidazol, utilizate pentru a elimina infecția activă.

7.3. BOTULISMUL

Boală infecțioasă acută rară, gravă, manifestată printr-un sindrom neuromuscular descendent determinat de neurotoxina botulinică.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic responsabil de apariția bolii este *Clostridium botulinum*, un bacil gram pozitiv, ubicuitar, al cărei formă de rezistență sunt spori, deosebit de rezistenți (ani de zile). Aceștia sunt prezenți pe sol, vegetale descompuse și în intestinal unor animale. Pentru a distruge spori este necesară o încălzire de 120°C timp de 4 minute.

Toxina botulinică este una din cele mai puternice toxine naturale cunoscute, fiind considerată ca o potențială armă de bioterrorism și poate fi transformată în anatoxină în anumite condiții de pH, temperatură și durată, pierzând astfel puterea patogenă și conservând puterea antigenică, fiind utilizată ca vaccin. Antitoxina este obținută prin injectarea anatoxinei la cal și poate neutraliza toxina fiind utilizată în tratamentul bolii.

EPIDEMIOLOGIE

Botulismul este o boală rară, cu o incidență mai ridicată în emisfera nordică corelându-se cu obiceiurile populației generale de a conserva hrana. În România, alimentele incriminate au fost în principal carnea de porc,

urmate de preparatele pe bază de pește și legume, majoritatea din gospodăria proprie. Receptivitatea este generală și nu lasă imunitate. Nu se transmite interuman.

Procesul epidemiologic în cazul botulismului prezintă anumite particularități legate de sursa și modul de transmitere a infecției, care influențează și forma clinică a bolii:

- Botulismul alimentar – forma comună de boală care apare prin consumul de alimente care conțin toxina preformată, apare sporadic sau în mici focare intrafamiliale.
- Botulismul sugarului – o formă rară de boală, cauzată de ingestia sporilor și producerea toxinei în intestinul nou-născutului fiind incriminate mierea sau siropurile;
- Botulismul intestinal al adultului – prin ingestia se spori, urmată de germinare și producerea intestinală a toxinei;
- Botulismul plăgilor – este produs prin contaminarea plăgilor cu spori, care prin germinare produc forme vegetative toxigene la nivelul leziunilor unde sunt prezente condiții de anaerobioză (fracturi deschise, plăgi înțepate, utilizarea de droguri intravenoase);
- Botulismul de inhalare – posibil prin bioterorism sau inhalarea sporilor prin cocaină contaminate, administrată intranazal;
- Botulismul iatrogen – extrem de rar, prin administrarea de toxină botulinică în doze mult prea mari (scop cosmetic, blefaroblastom, strabism).

TABLULU CLINIC

Se manifestă prin debutul brusc al unei paralizii de nervi cranieni cu evoluție descendentă însoțit de păstrarea stării de conștiență, în absența febrei.

Incubația este de scurtă durată și depinde de poarta de intrare, tipul și cantitatea toxinei, fiind de ordinul orelor în cazul botulismului alimentar sau a zilelor în botulismul plăgilor.

Debutul este brusc, cu instalarea rapidă a tabloului neuroparalitic și simptome digestive inaugurale: grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree.

În perioada de stare, pacienții prezintă paralizii de tip flasc, cu evoluție descendentă, simetrică care afectează rapid nervii cranieni (III, IV, VI, VII, IX) progresând spre faringe, torace, membre superioare și inferioare. Se constată ptoza palpebrală, bilaterală, pupilele dilatate (midriază), cu reactivitate lentă la lumină. Ulterior, apare afectarea orofaringiană cu tulburări de deglutiție, dizartrie, disfagie, abolirea reflexului velopalatin, mucoasa orofaringiană fiind extrem de uscată.

Alte manifestări includ paralizia mucoasei respiratorii cu instalarea progresivă a insuficienței respiratorii acute, paralizia mușchilor membrelor, diminuarea reflexelor tendinoase, afectarea sistemului nervos vegetativ determină scăderea secrețiilor salivare și lacrimare, atonie esofagiană, ileus paralitic, retenție urinară, constipație și hipotensiune arterială;

DIAGNOSTIC

Botulismul reprezintă o urgență medicală, cu internare și declarare obligatorie, imediat ce a fost ridicată suspiciunea. Diagnosticul se bazează pe datele epidemiologice și clinice iar investigațiile de laborator au rol de confirmare.

Datele epidemiologice trebuie să includă sursa de proveniență a toxinei (consum de alimente conservate, consum de miere la sugari, consum de droguri intravenoase). Datele clinice care sugerează botulismul sunt: paralizii simetrice cu evoluție descendentă, cu debut brusc în afebrilitate și păstrarea stării de conștiență. Biologic, boala se confirmă prin identificarea toxinei (de elecție) sau izolarea *C.Botulinum* din fecale, plăgile devitalizate, conținut alimentar sau aspirat gastric. Prelevarea probei biologice din ser se face înaintea administrării tratamentului cu imunoglobuline.

TRATAMENT

Reprezintă o urgență medicală și necesită internarea pacientului într-un serviciu care dispune de secție de Anestezie și Terapie Intensivă. Nu sunt necesare măsuri speciale de izolare.

Tratamentul specific cu antitoxină constă în administrarea de imunoglobuline specifice antibotulinice, care trebuie administrate cât mai precoce (primele 24 h) deoarece acestea neutralizează doar toxina circulantă,

nefixată de terminațiile nervoase, prevenind progresia paraliziiilor. Doza recomandată la adult este de un flacon/zi, intravenos asociat cu un flacon intramuscular. În cazurile severe, doza se poate repeta în următoarele zile.

Alte măsuri cu caracter general includ suportul vital cardio-vascular (în unele cazuri se impune ventilația mecanică), tratamentul antibiotic cu Penicilină G (10 MU/zi) sau Metronidazol, acesta fiind activ pe formele vegetative. Antibioticele sunt contraindicate în botulismul infantil deoarece duc la liza bacteriei și cresc eliberarea de toxină. Debridarea și asanarea plăgilor se impun când poarta de intrare este cutanată iar spălătura gastrică și clisma înaltă sunt indicate în primele 24 h de la debut pentru eliminarea aliamentelor ingerate și a toxinei preformate.

7.4. TRICHINELOZA

Trichineloză este o zoonoză care apare în urma ingestiei de alimente bazate pe carne crudă sau insuficient preparată termic, contaminată cu un parazit denumit *Trichinella spiralis*.

ETIOLOGIE

Boala este cauzată de un nematod (vierme cilindric), ubiquitar pe glob, care poate infesta porcii, mistreții, caii, vulpile și șobolanii.

EPIDEMIOLOGIE

Trichineloză apare sub forma unor mici focare epidemice, legate de consumul aceluiași aliment de către mai multe persoane. Există riscul infectării inclusiv prin gustarea unor cantități mici de carne nepreparată.

Rozătoarele reprezintă principalul rezervor, acestea fiind consumate de către animalele carnivore/omnivore. Omul reprezintă o gazdă accidentală iar infestațiile survin de obicei în sezonul rece datorită obiceiurilor locale și culturale dintr-o anumită zonă („tăierea porcului”).

TABLOUL CLINIC

Trichinella este ingerată o dată cu carnea care conține chiști. Sub acțiunea sucului gastric, larvele vii conținute în chiști sunt eliberate în intestinul subțire unde se vor transforma în viermi maturi. Femelele depun larve care vor circula pe calea sistemului venolimfatic spre mușchii striati urmând închistarea acest fenomen fiind complet în 4-5 săptămâni.

Primele manifestări care apar sunt cele de tip gastrointestinal, manifestate prin grețuri, vărsături, diaree și dureri abdominale, cu o durată medie de o săptămână. În a doua săptămână apar semnele și simptomele sistemice, care corespund migrării larvelor și localizarea acestora în viscere. În general, sunt prezente febra, edemul periorbital al cefei („boala capetelor umflate”), mialgiile,

cefalee, eritem cutanat de tip urticarian, pruriginos, tuse, hemoragii subconjunctivale.

În funcție de mărimea inoculului infectant, simptomatologia poate varia de la forme clinice ușoare până la forme severe, fulminante, cu hipereozinofilie, manifestări neurologice sau miocardită.

DIAGNOSTIC

Criteriile epidemiologice includ un istoric recent de consum de carne crudă sau insuficient preparată termic. Cel mai frecvent este incriminată carnea de porc provenită de la animale fără aviz veterinar, de obicei în perioada sărbătorilor de iarnă.

Criteriile clinice sunt sugerate de simptomatologia sugestivă compusă din edem cefalic, febră, mialgii și erupții urticariene care survin după un prodrom digestiv.

Criteriile de laborator includ hipereozinofilia importantă, creșterea enzimelor hepatice, a creatinfosfokinazei și a troponinei. Diagnosticul serologic presupune identificarea anticorpilor specifici *anti-Trichinella*. Biopsia musculară este o metodă invazivă de diagnostic care nu se utilizează de rutină.

7.5. ENTEROCOLITA CU CLOSTRIDOIDES DIFFICILE

Infecția cu *Clostridioides difficile* (ICD) reprezintă una dintre cele mai importante cauze de diaree asociată asistenței medicale și principala cauză de enterocolită infecțioasă asociată administrării de antibiotice. În ultimele două decenii, această patologie a dobândit o relevanță deosebită atât prin creșterea incidenței și severității cazurilor, cât și prin impactul său semnificativ asupra morbidității, mortalității și costurilor sistemelor de sănătate. Deși inițial era considerată o infecție predominant nozocomială, în prezent sunt raportate tot mai frecvent cazuri comunitare, inclusiv la persoane fără expunere recentă la antibiotice sau spitalizare, ceea ce sugerează implicarea unor mecanisme epidemiologice și ecologice mai complexe.

Clostridioides difficile este un bacil Gram-pozitiv, anaerob, sporulat, capabil să formeze spori extrem de rezistenți la factorii de mediu și la numeroși dezinfectanți utilizați în practica medicală. Această capacitate explică persistența microorganismului în mediul spitalicesc și contribuie la transmiterea sa facilă între pacienți. Colonizarea intestinală cu *C. difficile* nu este întotdeauna sinonimă cu boala clinică; dezvoltarea enterocolitei apare în principal atunci când echilibrul microbiotei intestinale este perturbat, iar mecanismele naturale de rezistență la colonizare sunt compromise.

Patogeneza infecției este strâns legată de modificările compoziției și funcției microbiotei intestinale. În condiții fiziologice, comunitățile microbiene

intestinale exercită un efect protector împotriva microorganismelor patogene prin competiție pentru nutrienți și receptori celulari, producerea de metaboliți antimicrobieni și stimularea mecanismelor imune locale. Administrarea antibioticelor cu spectru larg, în special a cefalosporinelor, fluorochinolonei, clindamicinei și penicilinelor cu spectru extins, reduce diversitatea microbiotei și creează condiții favorabile germinării sporilor de *C. difficile*. Odată instalată disbioza, bacteriile vegetative se multiplică și produc principalele toxine implicate în patogenie, toxina A (TcdA) și toxina B (TcdB).

Aceste exotoxine determină alterarea citoscheletului enterocitelor prin inactivarea proteinelor G din familia Rho, ceea ce conduce la pierderea integrității joncțiunilor intercelulare, creșterea permeabilității intestinale și inducerea unui răspuns inflamator intens. Eliberarea de citokine proinflamatorii, recrutarea neutrofilelor și lezarea epiteliului intestinal favorizează apariția diareei, a inflamației mucoasei și, în cazurile severe, formarea pseudomembranelor caracteristice colitei pseudomembranoase. În formele fulminante, inflamația extensivă poate evolua către megacolon toxic, perforație intestinală, sepsis și insuficiență multiplă de organ.

Din punct de vedere epidemiologic, riscul de dezvoltare a infecției cu *C. difficile* este influențat de numeroși factori. Vârsta înaintată, spitalizarea prelungită, utilizarea repetată a antibioticelor, administrarea inhibitorilor pompei de protoni, bolile inflamatorii

intestinale, insuficiența renală cronică, neoplaziile și stările de imunodepresie reprezintă factori de risc bine documentați. În ultimii ani, tot mai multe date au evidențiat și rolul statusului nutrițional ca determinant important al susceptibilității la infecție și al evoluției clinice. Malnutriția proteico-calorică, sarcopenia și hipoalbuminemia sunt asociate cu o frecvență crescută a formelor severe, a complicațiilor și a recurențelor.

Manifestările clinice ale infecției cu *C. difficile* prezintă un spectru larg de severitate, variind de la colonizare asimptomatică și diaree autolimitată până la colită fulminantă cu risc vital. Forma clinică tipică se caracterizează prin diaree apoasă, de obicei cu mai mult de trei scaune neformate pe zi, asociată cu crampe abdominale, febră și leucocitoză. În cazurile severe pot apărea deshidratare, hipotensiune arterială, ileus paralytic și distensie abdominală marcată. Diagnosticul se bazează pe asocierea tabloului clinic cu demonstrarea prezenței toxinelor bacteriene sau a genelor codificatoare ale acestora în materiile fecale.

Din perspectiva nutrițională, infecția cu *C. difficile* constituie un model relevant al interacțiunii bidirecționale dintre nutriție, microbiotă și răspunsul imun. Pe de o parte, statusul nutrițional precar favorizează alterarea mecanismelor de apărare ale gazdei și crește susceptibilitatea la colonizare și infecție. Pe de altă parte, enterocolita determină pierderi importante de apă, electroliți și nutrienți, contribuind la agravarea malnutriției preexistente sau la instalarea acesteia. Inflamația sistemică

asociată infecției induce un răspuns catabolic caracterizat prin creșterea degradării proteinelor musculare și mobilizarea rezervelor energetice, ceea ce poate conduce la scădere ponderală semnificativă și sarcopenie, în special la pacienții vârstnici.

Terapia nutrițională are un rol esențial în managementul pacienților cu enterocolită cu *C. difficile*. Obiectivele principale sunt menținerea hidratării, prevenirea dezechilibrelor hidroelectrolitice, asigurarea necesarului energetic și proteic și susținerea regenerării mucoasei intestinale. Rehidratarea orală sau intravenoasă reprezintă prima măsură terapeutică în cazul pacienților cu diaree importantă. În ceea ce privește aportul alimentar, recomandările actuale susțin reluarea precoce a alimentației, adaptată toleranței individuale, evitându-se perioadele prelungite de restricție alimentară.

Proteinele au o importanță deosebită în perioada de recuperare, fiind necesare pentru repararea țesuturilor lezate, sinteza proteinelor implicate în răspunsul imun și prevenirea pierderii masei musculare. Sursele proteice cu valoare biologică ridicată, precum carnea slabă, peștele, ouăle și produsele lactate fermentate bine tolerate, sunt preferate în alimentația acestor pacienți. În anumite situații, suplimentarea cu aminoacizi specifici, în special glutamină, poate contribui la susținerea funcției enterocitelor și la menținerea integrității barierei intestinale.

Micronutrienții joacă, de asemenea, un rol important în evoluția și recuperarea după infecția cu *C.*

difficile. Zincul participă la regenerarea epiteliului intestinal, la menținerea joncțiunilor intercelulare și la funcționarea optimă a sistemului imun. Deficitul de zinc a fost asociat cu alterarea răspunsului imun și cu prelungirea episoadelor diareice. Vitamina D exercită efecte imuno-modulatoare complexe și influențează producția de peptide antimicrobiene la nivelul mucoasei intestinale; numeroase studii au evidențiat o asociere între deficitul de vitamina D și riscul crescut de infecții recurente cu *C. difficile*. Vitamina A contribuie la integritatea epiteliului intestinal și la funcționarea imunității mucosale, în timp ce vitaminele antioxidante și oligoelementele, precum seleniul, participă la limitarea stresului oxidativ asociat inflamației intestinale.

Un aspect deosebit de important în patogeniza și tratamentul infecției cu *C. difficile* este reprezentat de microbiota intestinală. Disbioza constituie atât factorul favorizant principal pentru apariția bolii, cât și una dintre consecințele acesteia. Restaurarea diversității microbiene intestinale reprezintă o țintă terapeutică majoră. Probioticele au fost evaluate în numeroase studii pentru prevenirea și tratamentul diareei asociate antibioticelor și al infecției cu *C. difficile*, însă rezultatele rămân heterogene și insuficiente pentru recomandări universale. În schimb, transplantul de microbiotă fecală a demonstrat rate remarcabile de succes în tratamentul recurențelor multiple, prin restabilirea rapidă a ecosistemului microbial intestinal și a mecanismelor naturale de rezistență la colonizare.

Una dintre caracteristicile definitorii ale infecției cu *C. difficile* este tendința crescută la recurență. Aproximativ un sfert dintre pacienți dezvoltă un nou episod după tratamentul inițial, iar riscul crește semnificativ după fiecare recurență ulterioară. Persistența disbiozei intestinale, răspunsul imun insuficient față de toxinele bacteriene și prezența sporilor rezistenți sunt principalii factori implicați în acest fenomen. Din acest motiv, strategiile moderne de management depășesc simpla eradicare a bacteriei și urmăresc restabilirea echilibrului microbiotei și optimizarea statusului nutrițional și imunologic al pacientului.

PLANUL ALIMENTAR ÎN INFECȚIILE INTESTINALE

Indiferent de etiologie – infecțioasă, inflamatorie, medicamentoasă sau asociată altor afecțiuni digestive – managementul nutrițional constituie o componentă esențială a tratamentului, având rolul de a susține funcția de barieră intestinală, de a preveni dezechilibrele hidroelectrolitice și de a asigura aportul adecvat de nutrienți necesari proceselor de regenerare tisulară și răspunsului imun.

În trecut, se recomanda frecvent restricționarea alimentației în timpul episoadelor acute de enterocolită, însă dovezile actuale susțin reluarea precoce a alimentației orale, adaptată toleranței digestive a pacientului. Menținerea aportului nutrițional contribuie la conservarea

integrității mucoasei intestinale, reduce riscul de malnutriție și accelerează recuperarea funcțională a tractului gastrointestinal.

Rolul macronutrienților

Carbohidrații

Carbohidrații reprezintă principala sursă de energie în perioada de convalescență și sunt, în general, bine tolerați atunci când provin din surse ușor digerabile. În faza acută a enterocolitei sunt recomandate alimente precum orezul, cartofii fierți, pâinea prăjită, grișul, pastele simple și bananele, deoarece furnizează energie fără a stimula excesiv motilitatea intestinală.

În schimb, consumul excesiv de zaharuri simple, băuturi carbogazoase, sucuri concentrate sau produse bogate în fructoză poate agrava diareea prin mecanisme osmotice. De asemenea, în unele situații poate apărea un deficit tranzitoriu de lactază secundar afectării enterocitelor, ceea ce determină intoleranță temporară la lactoză și necesită limitarea produselor lactate obișnuite.

Un rol important îl au fibrele alimentare. În perioada acută sunt preferate fibrele solubile (pectinele din mere și banane, beta-glucanii din ovăz), care absorb apa și contribuie la formarea unui scaun mai consistent. Fibrele insolubile, prezente în cerealele integrale, legumele crude și anumite fructe, pot accentua simptomele digestive și sunt introduse progresiv după remiterea episodului acut.

Proteinele

Proteinele sunt indispensabile pentru repararea țesuturilor afectate, regenerarea epitelului intestinal și sinteza proteinelor implicate în răspunsul imun. În timpul enterocolitei, necesarul proteic poate crește ca urmare a procesului inflamator și a pierderilor digestive.

Se recomandă surse proteice cu digestibilitate crescută, precum carnea slabă de pui, curcan, pește, ouăle și produsele lactate fermentate bine tolerate. Aportul adecvat de aminoacizi contribuie la refacerea joncțiunilor intercelulare ale epitelului intestinal și la menținerea funcției de barieră.

Anumiți aminoacizi, precum glutamina, au o importanță deosebită deoarece reprezintă principala sursă energetică pentru enterocite și celulele sistemului imun asociat mucoaselor. În condiții de stres metabolic și inflamație intestinală, necesarul de glutamină poate crește, iar suplimentarea acesteia a fost investigată în numeroase studii pentru potențialul său de a susține integritatea mucoasei intestinale.

Lipidele

Grăsimile constituie o sursă concentrată de energie și furnizează acizi grași esențiali necesari funcționării normale a organismului. Totuși, în perioada acută a enterocolitei, digestia și absorbția lipidelor pot fi

compromise, iar mesele bogate în grăsimi pot accentua simptomele digestive.

Se recomandă limitarea alimentelor prăjite, a preparatelor bogate în grăsimi saturate și a produselor ultraprocesate. Sunt preferate sursele de grăsimi ușor digerabile, precum uleiul de măsline, peștele gras consumat în cantități moderate și produsele care conțin acizi grași polinesaturați.

Acizii grași omega-3, prezenți în peștele oceanic și anumite uleiuri vegetale, exercită efecte antiinflamatorii prin modularea producției de citokine și eicosanoizi, putând contribui la reducerea inflamației intestinale și la susținerea proceselor de vindecare.

Rolul micronutrienților

Zincul

Zincul este unul dintre cei mai importanți micronutrienți implicați în recuperarea după enterocolită. Acesta participă la proliferarea celulară, regenerarea epiteliului intestinal și funcționarea sistemului imun. Deficitul de zinc este asociat cu creșterea susceptibilității la infecții și prelungirea duratei episoadelor diareice.

Numeroase studii au demonstrat că suplimentarea cu zinc reduce severitatea și durata diareei, motiv pentru care este recomandată în special la copii, conform ghidurilor Organizației Mondiale a Sănătății.

Vitamina A

Vitamina A contribuie la menținerea integrității mucoaselor și la funcționarea optimă a imunității înnăscute și adaptive. Deficitul său favorizează alterarea barierei epiteliale și crește susceptibilitatea la infecții gastrointestinale.

Vitamina D

Pe lângă rolul său clasic în homeostazia calciului și sănătatea osoasă, vitamina D exercită efecte imunomodulatoare importante. Receptorii pentru vitamina D sunt exprimați la nivelul numeroaselor celule imune și intestinale, iar deficitul acestora a fost asociat cu alterarea răspunsului imun și susceptibilitate crescută la infecții.

Vitaminele din grupul B

Vitaminele B1, B2, B6, B9 și B12 sunt implicate în metabolismul energetic, sinteza ADN-ului și funcționarea sistemului nervos. În contextul diareei prelungite și al malabsorbției intestinale, rezervele acestora pot fi diminuate, necesitând monitorizare și, uneori, suplimentare.

Fierul

Infecțiile intestinale și inflamația cronică pot favoriza apariția deficitului de fier și a anemiei. Totuși, în faza acută a enterocolitei infecțioase, suplimentarea cu fier trebuie evaluată individual, deoarece excesul de fier liber

poate favoriza proliferarea anumitor microorganisme patogene.

Seleniul și alți antioxidanți

Seleniul, vitamina C și vitamina E participă la mecanismele antioxidante care limitează efectele stresului oxidativ asociat inflamației intestinale. Menținerea unui aport adecvat susține procesele de reparare tisulară și funcționarea optimă a sistemului imun.

Hidratarea și echilibrul electrolitic

Un aspect central al terapiei nutriționale în enterocolită îl reprezintă prevenirea și corectarea deshidratării. Diareea și vărsăturile determină pierderi importante de apă și electroliți, în special sodiu, potasiu, clor și bicarbonat.

Soluțiile de rehidratare orală reprezintă standardul de îngrijire, deoarece asigură înlocuirea eficientă a lichidelor și electroliților pierduți. În formele severe sau atunci când aportul oral nu este posibil, poate fi necesară rehidratarea intravenoasă.

Rolul microbiotei intestinale și al alimentelor funcționale

Microbiota intestinală joacă un rol fundamental în digestie, metabolism și apărarea împotriva agenților

patogeni. Enterocolita este frecvent asociată cu modificări ale compoziției microbiotei, fenomen cunoscut sub denumirea de disbioză.

Probioticele, în special speciile de *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, pot contribui la restabilirea echilibrului microbiotei și la reducerea duratei unor forme de diaree infecțioasă. Prebioticele și alimentele fermentate pot susține dezvoltarea bacteriilor benefice și refacerea ecosistemului intestinal după episodul acut.

Dieta în enterocolită trebuie să urmărească simultan asigurarea necesarului energetic, menținerea hidratării, susținerea funcției de barieră intestinală și optimizarea răspunsului imun. Macronutrienții furnizează substratul necesar regenerării tisulare și recuperării metabolice, în timp ce micronutrienții, în special zincul, vitaminele A și D, vitaminele din grupul B, fierul și seleniul, participă la procesele de reparare a mucoasei și la apărarea antiinfecțioasă. O abordare nutrițională individualizată, adaptată severității bolii și statusului nutrițional al pacientului, reprezintă o componentă esențială a managementului modern al enterocolitei.

8. NUTRIȚIA ȘI INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE

Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) este asociată frecvent cu modificări nutriționale semnificative care contribuie la progresia bolii și la creșterea morbidității și mortalității. De-a lungul evoluției epidemiei, s-a observat că persoanele care trăiesc cu HIV pot prezenta un spectru larg de complicații nutriționale, variind de la deficiențe de micronutrienți până la forme severe de pierdere ponderală și cașexie. Aceste tulburări apar mai ales în stadiile avansate ale bolii sau la pacienții netratați. Relația dintre HIV și malnutriție este bidirecțională. Pe de o parte, malnutriția compromise funcția imună și crește susceptibilitatea la infecții oportuniste, inclusiv la tuberculoză iar pe de altă parte infecția HIV favorizează apariția dezechilibrelor nutriționale prin mecanisme precum inflamația cronică, creșterea necesarului energetic, malabsorbția și reducerea aportului alimentar. Această interacțiune complexă este deosebit de evidentă în regiunile cu resurse limitate, unde povara combinată a infecțiilor și a insecurității alimentare amplifică impactul clinic al bolii. Astfel, evaluarea și intervenția nutrițională reprezintă componente esențiale în managementul pacienților cu infecție HIV.

Istoria infecției cu HIV poate fi împărțită în două perioade majore: era pre-terapie antiretrovirală și post-introducere a terapiei antiretrovirale combinate, care a

devenit larg utilizată începând cu anul 1996. În perioada pre-ART, evoluția infecției era rapid progresivă, iar majoritatea pacienților dezvoltau sindromul imunodeficienței umane (SIDA) caracterizat prin infecții oportuniste severe, neoplazii și alterări nutriționale marcate.

Cașexia asociată infecției cu HIV

Cașexia a reprezentat una dintre cele mai frecvente complicații ale infecției HIV/SIDA în perioada pre-ART. Cașexia asociată infecției cu HIV, cunoscută și sub denumirea de „sindrom de wasting”, a fost inițial definită de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) din Statele Unite ca pierdere involuntară în greutate de cel puțin 10%, însoțită de diaree sau febră care nu poate fi atribuită unei alte afecțiuni decât infecția HIV. Pe baza acestei definiții, CDC a estimat că aproximativ 21% dintre persoanele care au decedat între anii 1992 și 1997 având diagnosticul principal SIDA prezentau concomitent wasting (60).

Limitările acestei definiții au determinat ulterior propunerea unor criterii mai cuprinzătoare. Wanke și colaboratorii au investigat prevalența cașexiei la persoanele care trăiesc cu HIV în cadrul cohortei *Nutrition for Healthy Living* (n = 633), utilizând următoarele criterii de definire: (1) pierdere neintenționată a peste 10% din greutatea corporală față de valoarea inițială; (2) indice de masă corporală $<20 \text{ kg/m}^2$; sau (3) pierdere neintenționată

a peste 5% din greutatea corporală în decurs de 6 luni, care a persistat cel puțin un an. Autorii au constatat că 33,6% dintre participanți îndeplineau cel puțin unul dintre aceste criterii pentru wasting. Peste 50% dintre membrii coortei se aflau sub tratament antiretroviral (ART), iar scăderea ponderală a fost observată independent de administrarea ART: atât la pacienți tratați eficient, cât și la cei cu eșec terapeutic, precum și la cei care nu inițiaseră încă tratament antiretroviral (61).

Tulburări gastrointestinale și enteropatia asociată infecției cu HIV

Afecțiunile gastrointestinale au fost observate de mult timp la pacienții cu infecție HIV și pot afecta orice segment al tractului digestiv (62). Persoanele care trăiesc cu HIV (PLWH) pot prezenta unul sau mai multe simptome gastrointestinale, precum: diaree, greață și vărsături, disfagie, odinofagie, dureri și disconfort abdominal, hemoragie digestivă, icter și hepatomegalie.

În perioada pre-ART, malabsorbția și diareea erau frecvent asociate cu infecții oportuniste ale intestinului subțire. Cu toate acestea, modificări structurale și funcționale ale tractului gastrointestinal au fost observate chiar și în absența infecțiilor oportuniste. Modificările morfologice descrise includ atrofia vilozitară, hiperplazia criptelor și hipoproliferarea epitelială la nivelul intestinului subțire și colonului precum și depleția limfocitelor CD4+ din lamina propria. Aceste alterări

gastrointestinale sunt mai pronunțate atunci când coexistă o infecție oportunistă (63).

Patologia așa-numitei „**enteropatii HIV**” implică efecte directe și indirecte ale virusului și include: inflamație gastrointestinală crescută, creșterea permeabilității intestinale, diaree și malabsorbție. Tractul gastrointestinal reprezintă o țintă primară a infecției HIV și un important loc de replicare virală, ceea ce determină o depleție masivă a sistemului imun mucosal unde se află majoritatea limfocitelor T ale organismului astfel există o reconstituire incompletă a imunității mucoale chiar și în condițiile supresiei virale obținute prin ART.

Statusul nutrițional, deficiențele de micronutrienți și progresia infecției cu HIV

La nivel global, până în anul 2018, aproximativ 67% dintre persoanele care trăiesc cu HIV aveau acces la terapie antiretrovirală (ART) iar 58% atinseseră supresia virală (64). Deși aceste date reflectă progrese importante în controlul epidemiei HIV, o proporție semnificativă de persoane fie nu are acces la tratament, fie nu este integrată în programe de îngrijire, chiar dacă terapia este disponibilă. În consecință, replicarea virală persistentă, progresia bolii și riscul continuu de transmitere a infecției rămân probleme relevante de sănătate publică.

Niveluri plasmatice scăzute ale unor micronutrienți esențiali – precum vitamina B12, seleniul,

zincul, vitamina B6, alte vitamine din complexul B, precum și vitaminele liposolubile A și D – au fost descrise frecvent în infecția HIV netratată (65). Niveluri crescute de stres oxidativ au fost de asemenea raportate la persoanele care trăiesc cu HIV și au fost corelate cu epuizarea funcțională a limfocitelor T și cu diminuarea capacității sistemului imun de a controla replicarea virală.

Căile de transmitere ale infecției HIV

1. Transmiterea sexuală - cea mai frecventă cale de transmitere este prin contact sexual neprotejat (vaginal, anal sau oral) cu o persoană infectată, HIV fiind prezent în spermă, secrețiile vaginale și fluidele rectale. Riscul de transmitere este mai mare în cazul prezenței altor infecții cu transmitere sexuală (BTS), cum ar fi herpesul genital, sifilisul sau gonoreea, care pot compromite integritatea mucoaselor.

2. Transmiterea prin sânge -transfuzia de sânge și produse sanguine contaminate, rară în zilele noastre, posibilă în absența testării, însă screening-ul donatorilor a redus semnificativ acest risc în majoritatea țărilor. Folosirea în comun a echipamentului injectabil contaminat în cazul persoanelor care își administrează droguri injectabile folosind ace sau seringi utilizate anterior de alte persoane infectate sunt expuse unui risc crescut. Instrumentele medicale sau chirurgicale contaminate prin utilizarea echipamentelor nesterilizate poate reprezenta o cale de transmitere deși această situație este rară.

3. Transmiterea materno-fetală (verticală) - HIV se poate transmite de la mamă la copil în timpul sarcinii, nașterii (perinatal) sau alăptării. Riscul de transmitere perinatală este semnificativ redus prin administrarea terapiei antiretrovirale mamei și nou-născutului și prin evitarea alăptării în contextul unui tratament adecvat.

Etiologie

Virusul imunodeficienței umane este un lentivirus care face parte din familia retrovirusurilor. Există două tipuri, HIV-1 și HIV-2, infecția cu HIV-1 fiind întâlnită cel mai frecvent la nivel global. Retrovirusurile se caracterizează prin prezența enzimei revers-transcriptaza, care permite ARN-ului viral să fie transcris în AND și apoi încorporat în materialul genetic al celulei gazdă.

Tabloul clinic

Manifestările clinice pot fi împărțite în funcție de cele două faze ale infecției: primoinfecția și faza de latență. Primoinfecția se referă la primele 6 luni de la dobândirea virusului, cu replicarea virală rapidă ceea ce duce la o contagiozitate înaltă. După un interval cuprins între 3-6 săptămâni poate să apară o boală virală acută, auto-limitată, cu simptome asemănătoare mononucleozei infecțioase: febră, astenie, fatigabilitate, poliadenopatii, odinofagie. Acesta reprezintă un moment crucial pentru diagnosticul infecției însă, de cele mai multe ori, nu este

luat în calcul pentru diagnosticul diferențial. Perioada de latență clinică precede faza simptomatică severă, este variabilă ca și perioadă de timp, însă, pe tot acest parcurs, virusul continua să se replice iar persoanele sunt contagioase. La pacienții netratați, faza de latență clinică durează, în medie, între 5 și 10 ani, dar aceasta variază semnificativ în funcție de factori individuali, cum ar fi vârsta, starea generală de sănătate și tulpina virală. La pacienții care primesc terapie antiretrovirală (ARV), această perioadă poate fi prelungită considerabil, menținând sistemul imunitar funcțional pentru zeci de ani. În această etapă, majoritatea pacienților sunt asimptomatici sau pot prezenta doar simptome ușoare, nespecifice, cum ar fi: adenopatii generalizate persistente, oboseală ușoară, scădere ponderală minoră. Pe parcursul progresiei infecției, replicarea virală continuă, viremie urmează un parcurs ascendent, numărul de limfocite T CD4 scade iar pacientul începe să prezinte simptome. Virusul imunodeficienței umane are efecte complexe asupra organismului uman, cu implicații multisistemice. HIV afectează predominant sistemul imunitar prin depleția celulelor T CD4+: virusul infectează și distruge celulele T helper CD4+ esențiale pentru coordonarea răspunsului imun ducând la imunodeficiență progresivă și depresia imunologică: Activarea cronică a sistemului imun și inflamația persistentă contribuie la epuizarea altor componente imune, inclusiv a celulelor T citotoxice, limfocitelor B și a celulelor dendritice.

Afectarea sistemul nervos central duce la demența asociată HIV, polineuropatie senzitivă sau meningită aseptică. Sistemul cardiovascular este afectat prin apariția dislipidemiei și a hipertensiunii arteriale esențiale care poate fi și secundară tratamentului antiretroviral, cardiomiopatie și insuficiență cardiacă congestive. Sistemul gastrointestinal este compromis prin afectarea barierei mucoase prin pierderea celulelor CD4+ din țesuturile limfoide asociate intestinului (GALT), ducând la translocatie microbiană și inflamație sistemică. Diareea cronică și malabsorbția sunt frecvente, fie din cauza infecțiilor oportuniste, fie ca efect direct al virusului. Cașexia, sindromul de „wasting” este caracteristică stadiilor tardive.

Tulburări metabolice asociate atât infecției HIV cât și terapiei asociate pot duce la rezistență la insulină și redistribuirea țesutului adipos (lipodistrofie). Disfuncții hormonale apar prin scăderea nivelului de testosteron și funcționarea anormală a glandelor suprarenale. La nivelul sistemului osos și muscular este frecvent întâlnită osteoporoza și osteopenia care pot fi secundare și terapiei antiretrovirale. Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) reprezintă stadiul avansat al infecției cu HIV, caracterizat prin imunodeficiență severă și susceptibilitate crescută la infecții oportuniste. Afecțiunile asociate SIDA sunt definite prin prezența unor infecții și boli clasificate drept "indicatori ai SIDA".

1. Infecții oportuniste

a) Infecții bacteriene

- ***Mycobacterium tuberculosis*** – determină apariția tuberculozei pulmonare sau extrapulmonare și reprezintă frecvent o reactivare a unei infecții tuberculoase latente. Diagnosticul se pune prin evidențierea bacteriei în probele biologice recoltate. Tratamentul implică administrarea regimurilor standard de tuberculostatice însă trebuie ținut cont de interacțiunile medicamentoase dintre acestea și terapia antiretrovirală.

- **Complexul *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI)** infecția apare în stadiile avansate de boală, determină bacteriemie diseminată și leziuni organice multiple. Manifestările clinice constau în febră, astenie, fatigabilitate, scădere ponderală, anorexie, diaree. MAI este rezistent la tratamentul clasic cu tuberculostatice.

b) Infecții fungice

- ***Pneumocystis jirovecii*** determină pneumonie severă la pacienții cu $CD4 < 200/mm^3$. Debutul bolii este lent, pe o perioadă de săptămâni și se caracterizează prin febră, stare de rău general și tuse seacă. Diagnosticul este susținut de apariția infiltratelor interstițiale perihilare bilaterale pe radiografia de torace și este confirmat prin detecția microorganismului prin tehnici de amplificare a acidului nucleic la nivel pulmonar

prin lavaj bronhoalveolar. Tratamentul se inițiază cât mai precoce cu cotrimoxazol, 120 mg/kg/zi în doze divizate, intravenos, 21 zile. Profilaxia secundară implică administrarea de Cotrimoxazol 960 mg, oral, de 3 ori pe săptămână, la pacienții cu un număr de CD4 sub 200/mm³.

- ***Candida albicans*** afectează mucoasa orală cu aspectul caracteristic de plăci cremoase la nivelul cavității orofaringiene. Tratamentul de elecție implică administrarea de Fluconazol, 100 mg/zi, 7-21 zile. Doza profilactică este de 100 mg/zi oral, administrată pe termen lung, de obicei până la restabilirea funcției imunitare (număr de celule CD4+ > 100/mm³ timp de cel puțin 6 luni).

- ***Cryptococcus neoformans***: Meningită criptococică este cea mai frecventă formă de manifestare a infecției în SIDA. Calea de transmitere este aeriană, prin inhalare. Clinic, sunt prezente febra, grețurile și vărsăturile, cefaleea. Redoarea de ceafă și fotofobia pot să lipsească deoarece aceste semne depind de reacția inflamatorie a gazdei. Diagnosticul se face prin efectuarea puncției lombare și analiza LCR. Tratamentul constă în administrarea amfotericinei B liposomale (4 mg/kg/zi) intravenos, cu sau fără flucitozină ulterior urmează faza de consolidare cu Fluconazol, 8 săptămâni.

c) Infecții virale

- **Citomegalovirus (CMV):** afecțiunile cel mai des întâlnite sunt: retinită, colită, esofagită, encefalită, pneumonia. Pentru diagnosticul retinitei se efectuează examenul fundului de ochi unde se evidențiază hemoragii și exudate la nivelul zonelor de vascularizație ale retinei. Tratatamentul constă în administrarea de valganciclovir per os (900 mgx2/zi), ganciclovir (5 mg/kg x2/zi) sau foscarnet (90 mg/kg x 2/zi) cel puțin 3 săptămâni. Colita CMV se diagnostichează prin efectuarea colonoscopiei și a biopsiei din mucoasa colonică, unde se prezintă incluziuni citoplasmatice caracteristice „în ochi de bufniță”.
- **Virusul herpes simplex (HSV):** se manifestă prin ulceratii cutaneo-mucoase localizate sau diseminate.
- **Virusul varicelo-zosterian (VZV):** determină apariția herpes zoster, uneori pe mai multe dermatoame, cu forme clinice severe.
- **Virusurile papilomatoase umane (HPV):** asociate cu displazia cervicală și carcinomul anal.
- **Virusul Epstein-Barr (EBV):** reactivarea duce la apariția leucoplaziei păroase a limbii și apariția de limfoproliferări maligne

d) Infecții parazitare

- *Toxoplasma gondii* determină cel mai frecvent encefalită, ca urmare a unei reactivări dobândite anterior. Clinic sunt prezente semnele neurologice focale, convulsiile, febra, cefaleea. Investigațiile imagistice de tipul computer tomograf cerebral relevă multiple leziuni cu priză de contrast periferică, inelare, cu edem perilezional și efect de masă. Tratamentul constă în administrarea de pirimetamină pentru cel puțin 6 săptămâni (200 mg doza de încărcare, apoi 50 mg zilnic) asociată cu sulfadiazină și acid folinic.
- *Cryptosporidium parvum* provoacă diaree apoasă severă și persistentă însoțită de epigastralgie, grețuri și vărsături. Diagnosticul implică efectuarea examenului coproparazitologic.

2. Neoplasme asociate SIDA

SIDA este asociată cu o incidență crescută a unor cancere specifice, numite "neoplasme definitorii SIDA":

- **Sarcomul Kaposi:** Cancer vascular asociat cu infecția cu virusul herpes uman 8 (HHV-8), caracterizat prin leziuni cutanate violacee, circumscrise care apar în mai multe regiuni ale corpului. Pe lângă leziunile cutanate, mai pot fi afectați ganglionii limfatici, plămânii și tractul gastro-intestinal.

- **Limfoame non-Hodgkin (NHL):** De tip limfom difuz cu celule mari B sau limfom primar al sistemului nervos central.
- **Cancerul de col uterin invaziv:** Asociat cu infecția persistentă cu HPV oncogene. Se recomandă efectuarea anuală a citologiei cervicale pentru monitorizarea modificărilor pre-neoplazice. 3. Manifestări neurologice
- **Encefalopatia HIV:** Declanșată de replicarea virală în SNC, determinând deteriorare cognitivă și motorie.
- **Leucoencefalopatie multifocală progresivă (PML):** Infecție cu virusul JC, caracterizată prin demielinizare cerebrală.
- **Neuropatii periferice:** Polineuropatii asociate cu HIV sau terapia antiretrovirală.

Diagnostic

Testarea anticorpilor anti-HIV și antigenului p24 - testele combinate de generația a patra detectează simultan antigenul viral p24 (apare precoce în infecție) și anticorpul produs de organism împotriva HIV. Acestea sunt recomandate ca primă linie de diagnostic. Testele rapide - folosesc probe de sânge sau salivă și pot detecta anticorpi anti HIV, dar au sensibilitate mai mică în faza acută a infecției. Confirmarea prin teste suplimentare implică

efectuarea testului Western Blot sau a testului de amplificare a acizilor nucleici (NAATs) – detectează ARN-ul HIV și sunt utile pentru confirmarea precoce a infecției, mai ales în cazurile cu rezultate neconcludente sau în faza acută. Monitorizarea infecției prin efectuarea viremiei (ARN-HIV) pentru a determina încărcătura virală și evaluarea eficacității tratamentului antiretroviral și a numărului de limfocite CD4 pentru a evalua statusul imunologic și riscul de progresie a bolii.

Evaluarea antropometrică și biochimică la persoanele cu HIV

Evaluările antropometrice reprezintă un instrument esențial în aprecierea statusului nutrițional. Istoricul ponderal este deosebit de important, deoarece scăderea în greutate constituie un criteriu major de diagnostic pentru sindromul de wasting asociat infecției HIV, afecțiune considerată definitivă pentru stadiul SIDA. Totuși, utilizarea exclusivă a indicelui de masă corporală (IMC) poate fi limitată la pacienții cu lipodistrofie asociată HIV, deoarece acesta poate masca reducerea masei musculare și poate subestima acumularea de grăsime viscerală. De asemenea, studiile au demonstrat că evaluarea simplă a greutateii corporale nu detectează întotdeauna pierderea masei celulare corporale (body cell mass), un marker al masei corporale slabe, a cărei reducere este asociată cu progresia bolii și cu creșterea mortalității.

Circumferința taliei, frecvent utilizată pentru estimarea riscului cardiometabolic în populația generală, nu are încă valori prag validate pentru persoanele cu HIV astfel au fost propuse modele specifice sexului bazate pe parametri antropometrici pentru predicția lipodistrofiei la persoanele cu HIV. Metodele de analiză a compoziției corporale, precum analiza impedanței bioelectrice, pot oferi estimări ale masei celulare și a masei adipoase, însă acuratețea acestora depinde de utilizarea unor ecuații predictive adecvate populației cu HIV. Alte tehnici, precum absorptiometria duală cu raze X (DXA), tomografia computerizată (CT) sau elastografia prin rezonanță magnetică, oferă evaluări mai precise ale compoziției corporale, dar sunt utilizate mai frecvent în cercetare din cauza costurilor și a resurselor necesare.

Evaluarea biochimică completează analiza statusului nutrițional și permite identificarea deficiențelor nutriționale sau a comorbidităților metabolice. În practica clinică, albumina serică este frecvent utilizată ca indicator al statusului nutrițional. Albumina, având un timp de înjumătățire de aproximativ 20 de zile, reflectă în general modificări nutriționale cronice.

Determinarea nivelurilor plasmatice ale micronutrienților este o componentă importantă a evaluării nutriționale, deoarece multe deficiențe pot fi corectate terapeutic. În mod particular, este recomandată testarea vitaminelor A, E și D, precum și a fierului, zincului și seleniului. Alte micronutrienți pot fi investigați în funcție de manifestările clinice, de exemplu vitamina

B12 la pacienții cu neuropatie periferică. În cazul malabsorbției lipidice, evaluarea deficiențelor de vitamine liposolubile poate include determinarea timpului de protrombină (indicator al statusului vitaminei K) și a concentrațiilor serice de 25-hidroxivitamina D, α -tocoferol (vitamina E) și β -caroten (marker pentru vitamina A).

La pacienții cu infecție HIV, evaluarea biochimică a statusului nutrițional trebuie să includă analize de laborator standard precum: hemoleucograma completă cu formulă leucocitară, profilul lipidic à jeun, glicemia à jeun, testele funcției hepatice și renale, precum și nivelul seric de testosteron. Albumina serică s-a dovedit a fi un predictor important al progresiei bolii HIV și al evenimentelor non-SIDA (93). Având în vedere tulburările metabolice care pot apărea atât ca urmare a infecției HIV, cât și a terapiei antiretrovirale, monitorizarea profilului lipidic și a glicemiei este recomandată la toți pacienții.

9. CONSIDERAȚII NUTRIȚIONALE ÎN HEPATITELE VIRALE

Ficatul joacă un rol central în metabolismul intermediar, fiind implicat în reglarea metabolismului glucidic, lipidic și proteic, precum și în sinteza proteinelor plasmatică și detoxifierea compușilor endogeni și exogeni. În contextul hepatitelor virale, procesele inflamatorii hepatice determină alterări semnificative ale acestor funcții, cu impact direct asupra statusului nutrițional. Relația dintre nutriție și boala hepatică este bidirecțională, statusul nutrițional influențând evoluția bolii, iar afectarea hepatică contribuind, la rândul său, la apariția dezechilibrelor nutriționale.

Hepatitele virale acute, reprezentate în principal de infecțiile cu virusurile hepatice A și E, sunt caracterizate prin transmitere enterală și printr-o evoluție, de regulă, autolimitată. După infectarea hepatocitelor, replicarea virală determină activarea răspunsului imun mediat celular, responsabil atât de clearance-ul viral, cât și de leziunile hepatice. Din punct de vedere nutrițional, aceste infecții se asociază frecvent cu anorexie, greață, vărsături și scăderea aportului alimentar, în contextul unui status inflamator acut care poate induce un grad moderat de hipermetabolism. În acest cadru, obiectivul principal al intervenției nutriționale îl reprezintă menținerea unui aport caloric adecvat și prevenirea deshidratării. Se recomandă o alimentație echilibrată, ușor digerabilă, fracționată în

mese mici și frecvente, adaptată toleranței digestive a pacientului. Aportul proteic nu necesită, în general, restricții, iar suplimentarea nutrițională este rareori necesară în absența unor factori de risc suplimentari. Este esențială evitarea consumului de alcool și a substanțelor cu potențial hepatotoxic pe toată durata bolii.

În contrast, hepatitele virale cronice, produse de virusurile B, C și D, se caracterizează prin persistența infecției și printr-un proces inflamator de durată, asociat cu activare imună continuă și progresie către fibroză hepatică. Remodelarea arhitecturii hepatice și alterarea funcțiilor metabolice conduc, în timp, la apariția unor dezechilibre nutriționale complexe. Pacienții cu hepatite cronice prezintă frecvent risc crescut de malnutriție proteic-calorică, chiar și în stadiile precoce ale bolii, ca urmare a scăderii aportului alimentar, a modificărilor metabolice și a creșterii consumului energetic. Sarcopenia reprezintă o complicație importantă, reflectând perturbarea metabolismului proteic și având implicații prognostice semnificative.

De asemenea, sunt frecvente tulburările metabolismului lipidic și glucidic, inclusiv insulinoresistența, în special în infecția cu virusul hepatitic C. Deficitele de micronutrienți, precum vitamina D, zincul sau seleniul, sunt frecvent întâlnite și pot contribui la disfuncția imună și la progresia bolii hepatice. În acest context, managementul nutrițional trebuie să fie individualizat și să urmărească prevenirea și corectarea malnutriției, menținerea masei musculare și optimizarea

aportului de nutrienți esențiali. Aportul proteic adecvat este esențial și nu trebuie restricționat de rutină, inclusiv la pacienții cu ciroză compensată.

În stadiile avansate ale bolii, în special în prezența cirozei și a complicațiilor acesteia, intervenția nutrițională necesită adaptări specifice. Restricția de sodiu este indicată în cazul ascitei, în timp ce în encefalopatia hepatică aportul proteic trebuie ajustat individual, evitându-se restricțiile excesive care pot agrava sarcopenia. Suportul nutrițional devine o componentă esențială a managementului terapeutic, contribuind la îmbunătățirea calității vieții și la reducerea complicațiilor.

9.1. HEPATITA VIRALĂ A

Virusul hepatitei A este un virus de tip ARN, neanvelopat, rezistent la căldură, care se transmite în principal pe cale fecal-orală și apare datorită ingestiei alimentelor și a apei contaminate.

Pe lângă calea de transmitere clasică, fecal-orală, virusul se poate transmite și prin contact direct cu o persoană infectată, mai ales în condiții de igienă precară, fiind frecventă răspândirea intrafamilială și intrainstituțională. Printre grupele de risc se numără persoanele care călătoresc în zone endemice, bărbații care au relații sexuale cu bărbați (MSM), persoanele care consumă droguri și persoanele care trăiesc în comunități cu acces limitat la apă potabilă sau cu igienă precară. În zonele cu prevalență mare, copiii sunt adesea expuși

virusului la o vârstă fragedă și dezvoltă imunitate fără simptome severe. În țările cu prevalență scăzută, boala este mai frecventă la adulți, care pot prezenta simptome mai severe (66). Virusul se replică la nivelul ficatului, este excretat în bilă și apoi în fecale timp de aproximativ 2 săptămâni anterior debutului icterului și până la 3 luni după, excreția virală fiind intensă, ceea ce explică contagiozitatea înaltă.

Hepatita acută A este o infecție virală care afectează ficatul și se manifestă printr-o gamă variată de simptome, de la forme clinice asimptomatice până la forme severe. Simptomele apar de obicei după o perioadă de incubație de aproximativ 15 până la 45 de zile.

Perioada prodromală (faza preicterică) durează de la câteva zile până la o săptămână și este caracterizată de simptome nespecifice care pot fi ușor confundate cu cele ale unei gripe sau ale unei alte infecții virale: febră, astenie, anorexie, grețuri și vărsături, epigastralgie, artralgie, mialgie, cefalee. Urina hipercromă și scaunele acolice pot fi observate de pacient cu 1-5 zile înaintea instalării icterului care odată apărut duce la regresia simptomelor prodromale.

Perioada icterică durează între 2 până la 6 săptămâni și se manifestă prin icter (colorarea galbenă a pielii și a sclerei datorită acumulării de bilirubină în sânge), urina închisă la culoare (datorită eliminării bilirubinei prin rinichi), scaune decolorate (din cauza lipsei de bilirubină în tractul intestinal), prurit (datorită

acumulării de săruri biliare), hepatomegalie și disconfort abdominal.

În perioada de convalescență, simptomele se ameliorează treptat dar recuperarea completă poate dura de la câteva săptămâni până la câteva luni, cu redobândirea treptată a apetitului, dispariția icterului și normalizarea valorile transaminazelor.

Diagnosticul clinic acordă o atenție sporită semnelor și simptomelor precum: febră, icter, astenie marcată, hepatomegalie, dureri abdominale, urină hipercromă și scaune acolice. Este important de menționat istoricul recent de călătorii în zone endemice, posibilele expuneri la surse de infecție (ex. apă contaminată, alimente) și contact apropiat cu persoane infectate. Diagnosticul specific al hepatitei A se bazează pe teste serologice pentru a detecta prezența anticorpilor specifici împotriva virusului VHA:

- **Anticorpi anti-VHA de tip IgM** sunt markerii serologici principali ai infecției acute. Prezența anticorpilor IgM anti-VHA confirmă infecția recentă. IgM sunt prezenți la scurt timp după apariția simptomelor și rămân detectabili timp de câteva luni.
- **Anticorpi anti-VHA de tip IgG** apar mai târziu în cursul infecției și persistă pe viață, oferind imunitate pe termen lung. Prezența anticorpilor IgG și absența anticorpilor IgM indică o infecție în trecut sau imunitate datorată vaccinării.

Pentru a evalua severitatea bolii și afectarea hepatică se vor solicita analize biologice: ALT (alanin-aminotransferază) și AST (aspartat-aminotransferază): nivelurile acestor enzime hepatice sunt semnificativ crescute în hepatita acută, reflectă inflamația și leziunea hepatica, bilirubina totală și direct, fosfataza alcalină (FA) și gamma-glutamil transferaza (GGT) sunt utile pentru monitorizarea sindromului de colestază.

În România, hepatita acută A este o boală cu declarare și internare obligatorie într-un spital de boli infecțioase. Pacientul se izolează singur în salon timp de 2 săptămâni (67). După externarea la domiciliu, pacientul trebuie să implementeze norme de igienă a mâinilor, o atenție sporită în ceea ce privește utilizarea toaletei și a preparării hranei minim 3 luni.

Tratamentul hepatitei virale A se axează pe ameliorarea simptomelor și susținerea funcției hepatice deoarece nu există un tratament antiviral specific pentru acest virus. În majoritatea cazurilor, boala este autolimitantă, iar pacienții se recuperează complet în câteva săptămâni.

Profilaxia specifică include vaccinarea anti-VHA, vaccin care conține virusul inactivat, cu administrare intramusculară (regiunea deltoidiană). Schema de vaccinare cuprinde două doze, efectuate la un interval de 6-12 luni. Vaccinarea anti-VHA nu se efectuează de rutină populației generale ci este recomandată grupelor populaționale expuse unui risc crescut prin profesie

(îngrijirea copiilor, a bătrânilor, în centre de îngrijiri a persoanelor cu nevoi speciale, salubritate, sectorul alimentar), călătorii în zone endemice, pacienții cu hepatite cronice, persoanele infectate cu virusul imunodeficienței umane, homosexuali. Vaccinarea este recomandată a fi efectuată într-un interval de 14 zile și în cazul membrilor familiei unui pacient diagnosticat cu hepatită A (68).

9.2 HEPATITA ACUTĂ VIRALĂ E

Hepatita E este cauzată de virusul hepatitic E (VHE), un virus de tip ARN, cu răspândire globală, dar care afectează predominant zonele în care există condiții igienico-sanitare deficitare. Virusul hepatitic E este asociat cu focare epidemice în țările în curs de dezvoltare, în timp ce în țările dezvoltate, hepatita virală E apare sub formă de cazuri sporadice.

Hepatita acută E este endemică în multe părți ale lumii fiind responsabilă de aproximativ 20 de milioane de infecții anuale și aproximativ 70.000 de decese (69).

Există mai multe genotipuri virale (1-8) astfel, genotipul 1 și 2 afectează doar oamenii, transmiterea se face pe cale fecal-orală, în special în timpul epidemiilor hidrice survenite în urma inundațiilor sau a sezoanelor ploioase, Genotipurile 3 și 4 sunt endemice la animalele domestice (ex. porci) de la care VHE se poate transmite la om prin consum de carne insuficient preparată termic.

Durata medie a perioadei de incubație este de la 2 până la 8 săptămâni, cu o medie de aproximativ 5-6 săptămâni.

În faza preicterică (prodromală), care poate dura de la câteva zile până la o săptămână, simptomele generale sunt nespecifice și includ: oboseală și slăbiciune generalizată, subfebrilitate sau febră moderată, anorexie, dureri în hipocondrul drept, mialgii, artralгии.

Faza icterică durează între 1 și 4 săptămâni și sunt prezente următoarele semne: icter, urină hiperchromă, scaunele acolice, hepatomegalie, grețuri, vărsături. VHE pare a fi responsabil și de unele manifestări extraheptice precum: sindromul Guillan-Barre, poliradiculonevrite, encefalite, mielite.

În faza de convalescență, simptomele se diminuează treptat iar funcția hepatică revine la normal. Forme severe și complicațiile pot să apară la femeile însărcinate, în special în al treilea trimestru când boala poate evolua către insuficiență hepatică acută cu o rată de mortalitate semnificativ crescută (până la 25-30%).

Pacienții imunodeprimați (pacienții cu HIV/SIDA sau aflați sub tratament chimioterapic, imunomodulator, terapii biologice) prezintă un risc de evoluție spre cronicizare, aspect pus în evidență prin detectarea viremiei (ARN-VHE) la 3-6 luni de la infecție.

Serologia pentru virusul hepatitic E implică efectuarea anticorpilor anti-VHE. Cei de tip IgM pozitivi

apar în stadiile precoce ale infecției și indică o infecție recentă sau activă. Un rezultat negativ indică absența infecției acute. Anticorpi anti-VHE IgG pozitivi detectează expunerea anterioară la virus sau imunitatea dobândită în urma unei infecții trecute și persista timp îndelungat. Un rezultat negativ semnifică absența expunerii la virus.

Testarea moleculară pentru ARN-ul virusului hepatitic E (viremia) prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru ARN-ul virusului hepatitic E este utilizată pentru detectarea prezenței directe a virusului în sânge sau în fecale. Este un test de confirmare pentru diagnosticul infecției acute și este considerată metoda de elecție. Un test negativ sugerează absența replicării virale deși poate fi negativ și la pacienții la care viremia este scăzută sau infecția este în stadiul final de vindecare.

În hepatitele virale acute de tip A și E, intervenția nutrițională are ca obiectiv principal menținerea unui aport caloric adecvat, prevenirea deshidratării și susținerea funcției hepatice în contextul unui proces inflamator autolimitat. Având în vedere frecvența simptomelor digestive, precum anorexia, greața sau vărsăturile, se recomandă fracționarea aportului alimentar în mese mici și frecvente, adaptate toleranței individuale.

Din punct de vedere compozițional, dieta trebuie să fie echilibrată, normocalorică sau ușor hipercalorică, cu un aport proteic adecvat (aproximativ 1–1,2 g/kgc/zi), în absența contraindicațiilor. Proteinele vor proveni

preferențial din surse ușor digerabile, precum carnea slabă (pui, curcan), peștele, produsele lactate degresate și ouăle. Lipidele vor fi administrate în cantitate moderată, evitându-se grăsimile saturate și alimentele prăjite, în favoarea grăsimilor nesaturate provenite din uleiuri vegetale sau pește. Aportul de glucide trebuie să fie predominant sub formă de carbohidrați complecși, din cereale, legume și fructe, contribuind la menținerea rezervelor energetice hepatice.

Se recomandă consumul de alimente ușor digerabile, preparate prin fierbere, coacere sau gătire la abur, evitându-se alimentele iritante, condimentate excesiv sau greu digerabile. Hidratarea adecvată este esențială, fiind indicat un aport suficient de lichide sub formă de apă, ceaiuri sau supe clare, în funcție de toleranța pacientului.

Este esențială evitarea consumului de alcool și a substanțelor cu potențial hepatotoxic pe toată durata bolii. În absența complicațiilor, nu este necesară restricția proteică sau utilizarea de rutină a suplimentelor nutriționale, acestea fiind rezervate cazurilor cu aport alimentar insuficient sau risc de malnutriție.

9.3. HEPATITA VIRALĂ B

Virusul hepatitic B (VHB) este un virus de tip ADN care produce atât hepatită acută cât și hepatită cronică. Se estimează că aproximativ 296 de milioane de persoane trăiesc cu infecția cronică cu HBV și în jur de

786.000 de decese sunt atribuite anual complicațiilor hepatitei virale B (ciroza și hepatocarcinomul) (71).

Virusul hepatitic B este extrem de contagios și se transmite prin contactul cu fluidele corporale ale unei persoane infectate. Principalele moduri de transmitere sunt perinatal, de la mamă la copil în timpul nașterii, fiind cel mai comun mod de transmitere în zonele cu prevalență ridicată, parenteral, prin expunerea la sânge sau produse de sânge contaminate, cum ar fi: utilizarea de ace și seringi nesterile, transfuzia de sânge (rară în zilele noastre) sau contactul cu rănilor deschise și contactul sexual neprotejat.

Tabloul clinic este asemănător celui din hepatita A și variază de la forme clinice asimptomatice până la manifestări severe, inclusiv insuficiență hepatică acută. Incubația este mai lungă decât în hepatita acută A, fiind cuprinsă într-un interval de 1-4 luni. Simptome prodromale includ oboseală și slăbiciune generală, anorexie, grețuri și vărsături, dureri articulare și musculare, subfebrilități, disconfort în hipocondrul drept. Faza icterică debutează cu apariția icterului, a urinii hipercrome, a scaunelor acolice, a hepatomegaliei (ficatul este la 1-3 cm sub rebordul costal, moale, sensibil la palpare) și a pruritului. Un procent mic dintre adulți (5-10%) pot dezvolta hepatită cronică B, cu risc de ciroză și cancer hepatic. Riscul de cronicizare este cu atât mai mare cu cât infecția a fost dobândită mai devreme (sugari, copii mici) sau după vârsta de 50 de ani precum și la persoanele imunocompromise.

Teste serologice sunt esențiale pentru a identifica markerii specifici infecției cu HBV:

- Antigenul de suprafață al virusului hepatitic B (AgHBs) semnifică infecția activă cu HBV. În hepatita acută B, AgHBs este detectabil în timpul perioadei acute și dispare pe măsură ce pacientul se recuperează;
- Anticorpul împotriva antigenului de suprafață (anti-HBs) apariția anticorpilor anti-HBs sugerează recuperarea și imunitatea față de HBV. Acești anticorpi apar și după vaccinarea împotriva HBV;
- Anticorpul împotriva antigenului core al HBV (anti-HBc) semnifică infecția acută recentă, fiind prezenți în faza acută a bolii. Anticorpul anti-HBc IgG: apar în infecțiile cronice sau în faza de recuperare;
- Antigenul "e" al virusului hepatitic B (AgHBe) prezența Ag-HBe sugerează o replicare virală activă și un risc crescut de transmitere a virusului. Dispariția Ag-HBe și apariția anticorpilor anti-HBe indică un control mai bun al replicării virale.

Testarea moleculară - ADN-HBV (viremia) este efectuat prin tehnica de amplificare a acidului nucleic și cuantifică încărcătura virală (numărul de copii de ADN viral în ser). Este cel mai important test pentru evaluarea activității replicative a virusului și pentru monitorizarea răspunsului la tratament antiviral. Un rezultat **pozitiv** semnifică prezența ADN-ului HBV, o infecție activă și replicare virală susținută. Un rezultat negativ înseamnă

absența ADN-HBV și o infecție inactivă. Riscul de cronicizare al hepatitei B variază semnificativ în funcție de vârsta la care se dobândește infecția și de sistemului imunitar al persoanei infectate.

În România, hepatita acută virală B este o boală cu declarare și internare obligatorie într-un spital de boli infecțioase. Momentul externării este determinat de evoluția pacientului și valorile serologice ale markerilor hepatici.

Tratamentul pentru hepatita virală B variază în funcție de stadiul infecției (acută sau cronică) și de gradul de afectare hepatică. Scopul tratamentului este de a reduce încărcătura virală, a riscului de complicații și de a preveni deteriorarea funcțională hepatică.

Tratamentul hepatitei acute B presupune tratament suportiv cu protectoare hepatice (Aspatofort fiole II/zi administrat intravenos în soluție de glucoză 5%), antiemetice și antalgice. În majoritatea cazurilor, infecția se vindecă de la sine fără tratament antiviral specific. Se recomandă odihnă, hidratare adecvată și dietă echilibrată.

Tratamentul formelor fulminante de hepatită acută B includ administrarea de Hepa-merz (pentru detoxifierea amoniacului), depletive osmotice (manitol, diuretice) pentru reducerea edemului cerebral în formele clinice cu encefalopatie prezentă, antibiotice neresorbabile (Normix 200 mg, 2x2 cpr/zi, po) pentru scăderea hiperamoniemiei, lactuloză, clisme înalte, soluții de glucoză hipertona (10%) pentru hipoglicemie, vitamino-terapie (B1, B6),

tratamentul tulburărilor de coagulare cu plasmă proaspătă, sânge integral, hemostatice și controlul diurezei.

Tratamentul hepatitei B cronice presupune administrarea de medicație antivirală:

- Tenofovir disoproxil fumarat (TDF)
 - Entecavir
 - Tenofovir alafenamidă (TAF)
 - Lamivudina
 - Adefovir
- Interferon, utilizat anumite cazuri, sub formă de interferon alfa pegylat, cu rol imunomodulator, utilizat mai rar din cauza efectelor secundare și a duratei lungi a tratamentului.

Tratamentul este individualizat, iar decizia de a începe terapia antivirală depinde de factori precum gradul de inflamație hepatică, nivelul de viremie (AND-VHB ≥ 2000 UI/ml) și prezența cirozei.

Profilaxia specifică implică administrarea vaccinul împotriva hepatitei B. Majoritatea vaccinurilor disponibile sunt realizate din antigenul de suprafață al virusului hepatitei B, obținut prin tehnologie ADN recombinantă (Engerix-B, Recombivax HB, Hexacima-vaccin combinat pentru copii).

Vaccinul este inclus în programele naționale de vaccinare și se face la scurt timp după naștere. Schema

standard de administrare implică 3 doze, prima doză la naștere, a doua la o lună distanță iar a treia doză la 6 luni după naștere, intramuscular, la sugari și copii mici în zona coapsei, la adolescenți și adulți- mușchiul deltoid. Nu se administrează subcutanat sau intradermic, deoarece eficacitatea este redusă.

Contraindicațiile vaccinării includ alergiile severe la componentele vaccinului (ex. drojdia de bere) și reacțiile anafilactice la doze anterioare de vaccin. Amânarea temporară se face în caz de febră sau infecții acute severe. După finalizarea schemelor de vaccinare, peste 90% dintre persoanele sănătoase dezvoltă imunitate.

Testarea anticorpilor anti-HBs este recomandată pentru grupurile la risc (de exemplu, pacienți imunocompromiși) pentru a verifica eficacitatea vaccinului.

Precauțiile speciale vizează persoanele imunocompromise la care există posibilitatea necesității mai multor doze pentru a asigura protecție. La nou-născuți prematuri (<2 kg) vaccinarea poate fi întârziată până la atingerea greutateii, dar dacă mama este purtătoare de VHB, vaccinul se administrează imediat. La gravide vaccinul este considerat sigur și poate fi administrat la femeile însărcinate în caz de risc crescut de infectare.

Expunerile care necesită profilaxie cu imunoglobuline anti-HBs post-expunere împreună cu vaccinarea anti-HBs, preferabil în primele 24 de ore sunt: expunerea unui cadru medical nevaccinat/neimunizat (de

ex. înțepătura într-un ac utilizat la un pacient cu VHB și viremie detectabilă), doza fiind 500 UI, IM, profilaxia transmiterii infecției de la mamă la făt, 30 UI/kg, IM, la naștere, pacienții care efectuează hemodializă, 8 UI/kg, IM, după transplantul hepatic efectuat unui pacient cu AgHBs pozitiv, 7 zile post-transplant și efectuarea ulterioară a titrului de anticorpi anti-HBs, contact sexual cu un pacient Ag-HBs pozitiv și viremie detectabilă (72).

Protecția oferită de imunoglobuline este temporată (maxim 6 luni), ulterior pacientul redevine susceptibil la infecția cu VHB.

Pacienții cu hepatită cronică B necesită monitorizare constantă pentru a evalua nivelul viremiei, a funcției hepatice și pentru a depista complicațiile precoce. Persoanele expuse riscului de hepatită B, inclusiv membrii familiei unui pacient infectat, trebuie să fie vaccinate profilactic.

Profilaxia nespecifică a hepatitei B constă în respectarea unor serii de măsuri generale: instruirea personalului medical în vederea respectării măsurilor de prevenție și protecție personală prin utilizarea echipamentului adecvat și cunoașterea statusului pacienților, sterilizarea corectă a instrumentalului utilizat, screening-ul complet al gravidelor, utilizarea prezervativelor și practicarea contactului sexual protejat, respectarea măsurilor de asepsie în ceea ce privește manevrele efectuate pentru piercing-uri sau tatuaje.

9.4. HEPATITA VIRALĂ D (DELTA)

Boala este cauzată de infecția cu virusul hepatitei D (VHD sau virusul delta), un virus foarte mic, defectiv, lipsit de anvelopă, având ca material genetic o particulă ARN incompletă inclusă într-un înveliș de AgHBs. Practic, infecția cu VHD nu poate avea loc în absența infecției cu VHB, ceea ce duce la două situații distincte: co-infecție sau supra-infecție.

Se estimează că între 15 și 20 de milioane de persoane la nivel mondial sunt co-infectate cu virusul hepatitic B și virusul hepatitic D. Prevalența infecției cu VHD variază semnificativ de la o regiune la alta, în funcție de prevalența VHB și de factorii locali de risc. Zonele cu prevalență ridicată sunt reprezentate de anumite regiuni, cum ar fi Bazinul Mediteranean, Europa de Est, Rusia și Africa sub-sahariană. În multe țări dezvoltate, cum ar fi Statele Unite, Canada și Europa de Vest, prevalența hepatitei D este scăzută, în mare parte datorită ratei scăzute de infecție cu VHB și a vaccinării extinse împotriva hepatitei B (73).

Calea de transmitere este predominant parenterală, similară cu hepatita B, prin expunerea la sânge infectat sau la alte fluide corporale. Transmiterea poate avea loc și prin transfuzii de sânge (mai rar în prezent datorită screening-ului riguros), utilizarea de ace contaminate (în special printre utilizatorii de droguri injectabile, proceduri medicale sau dentare efectuate de persoane necalificate). Transmiterea de la mamă la făt este posibilă, dar mai puțin frecventă în comparație cu VHB. Calea sexuală este

posibilă, mai ales în cazul contactului cu persoane co-infectate cu VHB și VHD.

Co-infecția apare atunci când o persoană este infectată simultan cu VHB și VHD. Aceasta poate duce la o formă acută de hepatită dar riscul de cronicizare este mai mic decât în cazul suprainfecției.

Suprainfecția apare atunci când o persoană deja infectată cronic cu VHB este ulterior infectată și cu VHD. Suprainfecția este asociată cu un risc mai mare de evoluție rapidă către ciroză și insuficiență hepatică.

Prevenția presupune imunizarea activă împotriva VHB, care previne atât infecția inițială cu VHB cât și infecția cu VHD.

Tabloul clinic al hepatitei virale D poate varia semnificativ în funcție de tipul infecției, stadiul bolii și severitatea afectării hepatice.

Simptomele acute includ: febră, oboseală, icter, greață, vărsături, dureri abdominale, urină hipercromă și scaune acolice. Riscul de cronicizare în cazul co-infecției este mai mic (5-10%) comparativ cu suprainfecția, deoarece ambele virusuri sunt combătute simultan de către sistemul imunitar.

Majoritatea persoanelor care dezvoltă o suprainfecție vor dezvolta hepatită cronică D caracterizată printr-o inflamație persistentă și severă a ficatului, care poate duce rapid la fibroza hepatică și ciroză. Pacienții pot dezvolta complicații precum ascită (acumularea de lichid

în abdomen), encefalopatie hepatică (afectarea funcției cerebrale din cauza toxinelor nedegradate de ficat) și hemoragii digestive superioare sau inferioare (din cauza dezvoltării hipertensiunii portale).

Ciroza hepatică este o complicație majoră a hepatitei cronice D și se dezvoltă mai rapid decât în alte tipuri de hepatită cronică. Simptomele includ: oboseală cronică, scădere în greutate, pierderea masei musculare, icter persistent, edeme la nivelul membrelor inferioare, ascită și dilatarea venelor abdominale (semn de hipertensiune portală). Riscul de carcinom hepatocelular în acest caz este foarte crescut.

Diagnosticul hepatitei D (VHD) necesită o abordare specifică din cauza dependenței sale de prezența virusului hepatitic B (VHB).

Serologia pentru VHD determină anticorpi anti-VHD de tip IgM anti-VHD care indică o infecție recentă sau acută cu virusul hepatitic D și IgG anti-VHD evocatori pentru o infecție cronică sau trecută cu HDV.

Detectarea ARN-ului viral HDV este un test molecular (RT-PCR) care confirmă o infecție activă și replicarea virală. ARN-HDV negativ sugerează absența replicării virale în momentul testării.

Tratamentul hepatitei cronice D (HDV) este complex și dificil din cauza naturii agresive a virusului precum și a lipsei de opțiuni terapeutice. Scopul principal al este de a controla replicarea virală, de a încetini

progresia bolii hepatice și de a preveni complicațiile grave cum ar fi ciroza hepatică și cancerul hepatic.

Opțiunile de tratament pentru hepatita cronică D sunt interferonul alfa 2a pegylat, singurul tratament antiviral care a demonstrat o eficiență, durata minima a tratamentului fiind de obicei de 48 de săptămâni, în funcție de răspunsul pacientului însă recăderile sunt frecvente. Interferonul este asociat cu numeroase efecte secundare, inclusiv simptome asemănătoare gripei, depresie, oboseală, pierderea poftei de mâncare și scăderea numărului de celule sanguine.

Analogii nucleozidici/nucleotidici, cum ar fi Tenofovirul sau Entecavirul, care sunt eficienți în tratarea hepatitei B nu sunt eficienți în mod direct împotriva virusului hepatitic D. Cu toate acestea, pot fi folosiți pentru a suprima VHB în co-infecții, ceea ce poate reduce indirect replicarea HDV și progresia bolii hepatice.

Noile terapii antivirale includ Bulevirtide (Hepcludex) care acționează prin blocarea intrării virusului hepatitic D în celulele hepatice și se administrează sub formă de injecție subcutanată zilnic.

Pentru pacienții care dezvoltă ciroză hepatică, managementul complicațiilor, cum ar fi ascita, encefalopatia hepatică și hipertensiunea portală este essential iar cazurile avansate, poate fi necesar transplantul hepatic.

9.5. HEPATITA VIRALĂ C

Virusul hepatitic C (VHC) este un virus de tip ARN, anvelopat, cu o mare variabilitate genetică, estimându-se că aproximativ 71 de milioane de oameni sunt infectați cronic cu VHC la nivel global.

Aproximativ 75-85% dintre persoanele infectate cu VHC dezvoltă o infecție cronică iar 20-30% dintre pacienți dezvoltă ciroză sau carcinom hepatocelular în decurs de 20 de ani. Sursa de infecție este reprezentată de pacienții cu hepatită acută sau cronică VHC, ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular (74).

Căile de transmitere include transfuzia de sânge, frecventă înainte de introducerea testării sistematice a sângelui donat, utilizarea drogurilor injectabile, transmitere verticală de la mamă la copil în timpul nașterii, contactul sexual neprotejat, proceduri medicale cu echipamente medicale contaminate.

Tablou clinic în hepatita acută virală C poate evolua asimptomatic, astfel, aproximativ 70-80% dintre persoanele infectate recent cu VHC nu prezintă simptome evidente.

În cazul formei acute de boală pacienții acuză oboseală, febră ușoară, dureri articulare sau musculare, greață, vărsături, inapetență, disconfort în hipocondrul drept, icter.

În faza cronică, majoritatea pacienților cu hepatită virală C sunt asimptomatici pe o perioadă extinsă (ani) iar

diagnosticul se stabilește în urma unor investigații de rutină. Simptomele generale care pot fi prezente sunt: astenia persistentă, dificultăți de concentrare, disconfort abdominal. În cazul afectării hepatice avansate sunt prezente: icterul, ascita, edemele periferice, varice esofagiene care pot sângera, encefalopatia hepatică manifestată prin somnolență, confuzie până la comă, eritem palmar (roșeață a palmelor).

Diagnosticul hepatitei C implică determinarea anticorpilor anti-virus hepatitic C (anti-VHC) printr-un test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Un rezultat pozitiv sugerează o infecție virală prezentă sau trecută, însă nu oferă informații referitoare la activitatea curentă a virusului. Un rezultat negativ indică absența expunerii la VHC.

Confirmarea infecției prin testare moleculară pentru ARN-VHC (viremia). Testul de reacție în lanț a polimerazei (PCR) se efectuează în caz de serologie pozitivă pentru anticorpii anti-VHC. ARN-VHC pozitiv indică o infecție activă, confirmând replicarea virală. Dacă ARN-VHC este negativ se exclude infecția activă, fie datorită rezoluției spontane a infecției, fie în urma tratamentului antiviral. Genotiparea virusului hepatitic C deoarece genotipul viral influențează alegerea regimului terapeutic și durata tratamentului.

Tratamentul hepatitei virale C a evoluat semnificativ în ultimele decenii, devenind mult mai eficient, pangenotipic și cu un grad ridicat de tolerabilitate

pentru pacient. Scopul principal al tratamentului este obținerea unui răspuns viral susținut (SVR), care înseamnă absența detecției virusului în sânge la 12 săptămâni sau mai mult după finalizarea tratamentului, aspect echivalent cu vindecarea infecției.

Antivirale cu acțiune directă (DAA - Direct-Acting Antivirals) reprezintă tratamentul standard pentru hepatita cronică C acționând asupra componentelor virale pentru a împiedica replicarea acestuia. Regimurile DAA sunt personalizate în funcție de genotipul virusului (există mai multe genotipuri ale HCV) și de prezența sau absența cirozei hepatice iar tratamentul durează între 8 și 12 săptămâni. Eficacitatea acestor regimuri depășește 95% în majoritatea cazurilor, inclusiv la pacienții cu ciroză hepatică.

Pacienții trebuie să fie monitorizați regulat pe parcursul tratamentului pentru a evalua răspunsul și pentru a identifica posibilele efecte secundare. După obținerea SVR, monitorizarea ficatului continuă, în special la pacienții cu ciroză, din cauza riscului rezidual de cancer hepatic.

În hepatitele virale cronice determinate de virusurile hepatice B, C și D, intervenția nutrițională reprezintă o componentă esențială a managementului pacientului, având ca obiective prevenirea malnutriției, menținerea masei musculare și susținerea funcției hepatice în contextul unui proces inflamator persistent și al progresiei fibrotice. Spre deosebire de hepatitele acute,

aceste forme se caracterizează prin modificări metabolice complexe, care pot evolua în timp către sarcopenie, dezechilibre energetice și deficite micronutriționale.

Aportul energetic trebuie individualizat în funcție de statusul nutrițional, fiind, în general, recomandat un aport normocaloric sau ușor hipercaloric (aproximativ 25–35 kcal/kgc/zi), în special la pacienții cu risc de malnutriție. Aportul proteic are o importanță deosebită, fiind necesar pentru prevenirea degradării masei musculare și pentru susținerea proceselor de regenerare tisulară; în absența encefalopatiei hepatice severe, se recomandă un aport de 1,2–1,5 g/kgc/zi, provenit din surse de înaltă valoare biologică, precum carnea slabă, peștele, produsele lactate și proteinele vegetale.

Aportul lipidic trebuie să fie echilibrat, reprezentând aproximativ 25–35% din totalul caloric zilnic, cu preferință pentru acizii grași nesaturați, în special cei de tip omega-3, și limitarea grăsimilor saturate și a alimentelor procesate. În hepatita C, unde insulinoresistența este frecvent întâlnită, este necesară o atenție suplimentară asupra aportului glucidic, recomandându-se consumul predominant de carbohidrați complecși și evitarea zaharurilor rafinate.

Dieta trebuie structurată în mese mici și frecvente, pentru a optimiza utilizarea substraturilor energetice și pentru a preveni catabolismul proteic, în special în stadiile avansate ale bolii. În cazul pacienților cu ciroză hepatică, este recomandată includerea unei gustări nocturne bogate

în carbohidrați complecși, cu rol în reducerea perioadelor de post și limitarea degradării proteice.

Un exemplu orientativ de plan alimentar zilnic poate include un mic dejun alcătuit din produse lactate (iaurt sau lapte) asociate cu cereale integrale și fructe; o gustare intermediară constând în fructe sau oleaginoase în cantități moderate; un prânz echilibrat, care să includă o sursă de proteine slabe (carne de pui, pește), alături de garnituri de legume și cereale integrale; o gustare după-amiaza, reprezentată de produse lactate sau preparate ușoare; și o cină bazată pe proteine ușor digerabile și legume preparate termic. În stadiile avansate, se poate adăuga o gustare tardivă, de tipul cerealelor sau produselor lactate, pentru a reduce catabolismul nocturn.

În prezența complicațiilor, intervenția nutrițională necesită ajustări specifice. Astfel, în cazul ascitei, se recomandă restricția aportului de sodiu, iar în encefalopatia hepatică, aportul proteic trebuie adaptat individual, evitându-se restricțiile excesive și favorizându-se proteinele vegetale sau suplimentele bogate în aminoacizi cu lanț ramificat. De asemenea, trebuie avută în vedere corectarea deficitelor de micronutrienți, frecvent întâlnite în aceste patologii, în special vitamina D, zincul și seleniul.

Consumul de alcool este strict contraindicat, iar aportul de substanțe potențial hepatotoxice trebuie evitat. Suportul nutrițional, inclusiv suplimentarea orală sau nutriția enterală, poate fi necesar în cazurile cu aport alimentar insuficient sau malnutriție avansată.

Bibliografie

1. Black RE et al. *Lancet*. 2013;382:427–451.
2. Pelletier DL, F. E. (1994). A methodology for estimating the contribution of malnutrition to child mortality in developing countries. *J Nutr.*, 124(10 Suppl):2106S–22S.
3. D’Souza RM, D’Souza R. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001479.
4. Haley KP, Gaddy JA. Nutrition and *Helicobacter pylori*: host diet and nutritional immunity influence bacterial virulence and disease outcome. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:3019362.
5. Li Y, Gao Y, Cui T, Yang T, Liu L, Li T, et al. Retinoic acid facilitates toll-like receptor 4 expression to improve intestinal barrier function through retinoic acid receptor beta. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(4):1390–406.
6. Rytter MJ, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition—a systematic review. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e105017.
7. Gorman S, Buckley AG, Ling KM, Berry LJ, Fear VS, Stick SM, et al. Vitamin D supplementation of initially vitamin D-deficient mice diminishes lung inflammation with limited effects on pulmonary epithelial integrity. *Physiol Rep*. 2017;5(15):e13371.
8. Figueroa-Angulo EE, Rendon-Gandarilla FJ, Puente-Rivera J, Calla-Choque JS, Cardenas-Guerra RE, Ortega- Lopez J, et al. The effects of environmental

- factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. *Microbes Infect.* 2012;14(15):1411–27.
9. Campa A, Baum MK, Bussmann H, Martinez SS, Farahani M, van Widenfelt E, et al. The effect of micronutrient supplementation on active TB incidence early in HIV infection in Botswana. *Nutr Diet Suppl.* 2017;9:37–45.
 10. Lee YK, Yoon I, Lee MG, Choi YH. Effects of cysteine on the pharmacokinetics of tamoxifen in rats with protein- calorie malnutrition. *Xenobiotica.* 2012;42(12):1225–34.
 11. Pelletier DL, Frongillo EA Jr, Schroeder DG, Habicht JP. The effects of malnutrition on child mortality in develop ing countries. *Bull World Health Organ.* 1995;73(4):443–8.
 12. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet.* 2008;371(9608):243–60.
 13. Brown KH, Peerson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull.* 2009;30(1 Suppl):S12–40
 14. Shankar AH, Genton B, Semba RD, Baisor M, Paino J, Tamja S, et al. Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea: a randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9174):203–9.
 15. Paganini D, Uyoga MA, Kortman GAM, Cercamondi CI, Winkler HC, Boekhorst J, et al. Iron-containing micro nutrient powders modify the effect of oral antibiotics on the infant gut microbiome and increase

- post-antibiotic diarrhoea risk: a controlled study in Kenya. *Gut*. 2019;68(4):645–53
16. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Carbohydrates in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. Rome: FAO; 1998. (FAO Food and Nutrition Paper no. 66).
 17. World Health Organization, United Nations Children's Fund. *Clinical management of acute diarrhoeal disease: joint statement*. Geneva & New York; 2004
 18. Peterkofsky B. Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(6 Suppl):1135s–40s.
 19. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*. 2008;453(7198):1051–7.
 20. Koethe JR, von Reyn CF. Protein-calorie malnutrition, macronutrient supplements, and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(7):857–63
 21. Moore SE, Prentice AM, Wagatsuma Y, Fulford AJ, Collinson AC, Raqib R, et al. Early-life nutritional and environmental determinants of thymic size in infants born in rural Bangladesh. *Acta Paediatr*. 2009;98(7):1168–75
 22. Marko MG, Ahmed T, Bunnell SC, Wu D, Chung H, Huber BT, et al. Age-associated decline in effective immune synapse formation of CD4(+) T cells is reversed by vitamin E supplementation. *J Immunol*. 2007;178(3):1443–9

23. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, Dallal GE, Keusch GT, Singh MF, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(7):828–36.
24. Siddiqua TJ, Ahmad SM, Ahsan KB, Rashid M, Roy A, Rahman SM, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy and postpartum improves B12 status of both mothers and infants but vaccine response in mothers only: a randomized clinical trial in Bangladesh. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):281–93
25. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*. 2017;9(11):1211.
26. Washko PW, Wang Y, Levine M. Ascorbic acid recycling in human neutrophils. *J Biol Chem*. 1993;268(21):15531–5.
27. Chang HH, Chen CS, Lin JY. High dose vitamin C supplementation increases the Th1/Th2 cytokine secretion ratio, but decreases eosinophilic infiltration in bronchoalveolar lavage fluid of ovalbumin-sensitized and challenged mice. *J Agric Food Chem*. 2009;57(21):10471–6
28. Munoz C, Rios E, Olivos J, Brunser O, Olivares M. Iron, copper and immunocompetence. *Br J Nutr*. 2007;98(Suppl 1):S24–8. 112.
29. Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *J Med Microbiol*. 2006;55(Pt 3):251–8. 113.
30. Cassat JE, Skaar EP. Iron in infection and immunity. *Cell Host Microbe*. 2013;13(5):509–19.

31. Khan FA, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis.* 2007;11(6):482–7. 115.
32. Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ.* 2002;325(7373):1142.
33. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(4):469–84.
34. Houben, R. M. G. J., & Dodd, P. J. (2016). *The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling.* *PLoS Medicine*, 13(10), e1002152.
35. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The human microbiome and child growth—first 1000 days and beyond. *Trends Microbiol.* 2019;27(2):131–47.
36. Rath S, Rud T, Karch A, Pieper DH, Vital M. Pathogenic functions of host microbiota. *Microbiome.* 2018;6(1):174.
37. Rytter MJ, Namusoke H, Ritz C, Michaelsen KF, Briend A, Friis H, et al. Correlates of thymus size and changes during treatment of children with severe acute malnutrition: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):70.
38. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD008524.

39. Oliveira LM, Teixeira FME, Sato MN. Impact of retinoic acid on immune cells and inflammatory diseases. *Mediat Inflamm*. 2018;2018:3067126.
40. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–3.
41. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*. 2009;4(9):1151–65.
42. Wu HX, Xiong XF, Zhu M, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):108.
43. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD008824.
44. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):624.
45. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD005978.
46. Alker W, Haase H. Zinc and Sepsis. *Nutrients*. 2018;10(8):976.
47. Golonka R, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. The iron tug-of-war between bacterial siderophores and innate immunity. *J Innate Immun*. 2019;11(3):249–62.

48. Parrow NL, Fleming RE, Minnick MF. Sequestration and scavenging of iron in infection. *Infect Immun.* 2013;81(10):3503–14.
49. Holden VI, Breen P, Houle S, Dozois CM, Bachman MA. *Klebsiella pneumoniae* Siderophores induce inflammation, bacterial dissemination, and HIF-1alpha stabilization during pneumonia. *MBio.* 2016;7(5):e01397–16.
50. Van Puffelen E, Hulst JM, Vanhorebeek I, Dulfer K, Van den Berghe G, Verbruggen S, et al. Outcomes of delaying parenteral nutrition for 1 week vs initiation within 24 hours among undernourished children in pediatric intensive care: a subanalysis of the PEPaNIC randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2018;1(5):e182668.
51. Tao W, Li PS, Shen Z, Shu YS, Liu S. Effects of omega-3 fatty acid nutrition on mortality in septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):39.
52. Report to the Secretary-General of the United Nations. No time to wait: securing the future from drug-resistant infections. 2019. Available from: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf.
53. Iken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk and causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9808):2021–7.

54. WHO. Diarrhoeal disease 2017. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
55. Emory Institute of Drug Development. What is Diarrheal Diseases 2019. Available from: <http://www.globalhealthprimer.emory.edu/diseases/diarrheal-diseases.html>.
56. Institute for Health Metrics and Evaluation. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle: IHME, 2018.
57. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381(9875):1405–16.
58. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25(2):136–43.
59. Lima NL, Soares AM, Mota RM, Monteiro HS, Guerrant RL, Lima AA. Wasting and intestinal barrier function in children taking alanyl-glutamine-supplemented enteral formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(3):365–74.
60. Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Suppl*. 1987;36(1):1S–15S.
61. Wanke CA, Silva M, Knox TA, Forrester J, Spiegelman D, Gorbach SL. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of

- highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000;31(3):803–5.
62. Lee CY, Tseng YT, Lin WR, Chen YH, Tsai JJ, Wang WH, et al. AIDS-related opportunistic illnesses and early initiation of HIV care remain critical in the contemporary HAART era: a retrospective cohort study in Taiwan. BMC Infect Dis. 2018;18(1):352.
 63. Francis N. Light and electron microscopic appearances of pathological changes in HIV gut infection. Baillieres Clin Gastroenterol. 1990;4(2):495–527.
 64. UNAIDS. UNAIDS data 2019: reference report. 2019.
 65. Baum MK. Role of micronutrients in HIV-infected intravenous drug users. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000;25(Suppl 1):S49–52.
 66. S. I. J. Miguères M, "Hepatitis A: Epidemiology, High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment," *Viruses*, vol. 13, 2021.
 67. Institutul Național de Sănătate Publică România," [Online]. Available: <https://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/hepatita-virala-a/534-metodologie-de-supraveghere-hepatita-virala-a/file>.
 68. U.S Center for Disease Control and Prevention," 11 Ianuarie 2024. [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/vaccination/index.html>.
 69. Z. X. C. Z. Y. Y. M. B. H. C. L. L. Jian Wu, "Extrahepatic manifestations related to hepatitis E virus infection and their triggering mechanisms," Journal of Infection, vol. 83, no. 3, pp. 298-305, 2021.

70. Y. H. D. & N. M. Hsu, "Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action.," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* , vol. 20, pp. 524-537, 2023.
71. Y. H. D. & N. M. Hsu, "Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action.," *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* , vol. 20, pp. 524-537, 2023.
72. B. S. e. a. Sheena, "Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019," *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 7, no. 9, pp. 796-829, 2022.
73. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-521.
74. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-1218.