MINISTERUL SĂNĂTĂŢII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUŢIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIŢANU”

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.36-002.2-008.9-07-08(043.2)

LUPAŞCO IULIANNA

HEPATITELE CRONICE VIRALE *B* ŞI *C* LA ADULŢI (FACTORII DE RISC, PARTICULARITĂŢILE CLINICO-EVOLUTIVE, HORMONAL-METABOLICE, IMUNOLOGICE ŞI OPTIMIZAREA METODELOR DE TRATAMENT)

321.01. BOLI INTERNE (HEPATOLOGIE; GASTROENTEROLOGIE)

Teză de doctor habilitat în ştiinţe medicale

Consultant ştiinţific: **Anestiadi Zinaida,**
doctor habilitat în medicină,
profesor universitar,
Om Emerit

Autor: **Lupaşco Iulianna**

CHIŞINĂU, 2017

©Lupaşco Iulianna, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (în limbile română, rusă şi engleză)	6
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	11
1. HEPATITELE CRONICE VIRALE B ŞI C LA ADULȚI: FRECVENŢA, FACTORII DE RISC, MODIFICĂRILE METABOLICE ŞI HORMONALE ÎN APARIŢIA ŞI PROGRESAREA BOLII	27
1.1. Răspândirea hepatitelor cronice virale B și C la adulți în cadrul altor boli cronice difuze hepatice în lume şi în Republica Moldova	27
1.2. Factorii de risc în dezvoltarea hepatitelor cronice virale B și C la adulți şi a altor boli cronice difuze ale ficatului	29
1.3. Metabolismul hormonilor în condiţii fiziologice şi în cadrul hepatitelor cronice virale B și C și altor BCDF la adulți	33
1.4. Stresul oxidativ în hepatitele cronice virale B și C și alte BCDF la adulți	44
1.5. Tratamentul antiviral în hepatita cronică virală C la adulți	50
1.6. Concluzii la capitolul 1	57
2. MATERIAL ŞI METODE DE CERCETARE	63
2.1. Descrierea materialului clinic şi designul studiului	63
2.2. Caracteristica metodelor de cercetare	68
2.3. Caracteristica metodelor de prelucrare statistică a materialului colectat	73
2.4.Concluzii la capitolul 2	77
3. FRECVENŢA ŞI CARACTERISTICA HEPATITELOR CRONICE VIRALE ŞI ALE ALTOR BOLI CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI DUPĂ DATELE SCREENINGULUI CLINICO-PARACLINIC AL POPULAŢIEI PRACTIC SĂNĂTOASE (1451)	79
3.1. Caracteristica clinică şi factorii de risc în hepatitele cronice virale şi în alte forme de boli cronice difuze ale ficatului	79
3.2. Principalele sindroame hepatice în hepatitele cronice virale şi în alte forme de patologie hepatică cronică difuză	86
3.3. Profilul hormonal (ACTH, STH, prolactina, cortizolul, TSH, T_3, T_4, insulina,	94

peptida C, HOMA IR) în hepatitele cronice virale şi în alte forme de patologie hepatică studiate	
3.4. Concluzii la capitolul 3	103
4. HEPATITELE CRONICE VIRALE *B* LA ADULȚI ÎN FUNCŢIE DE FORMA BOLII ŞI DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC	105
4.1. Evaluarea funcţiei ficatului determinată în baza simptomelor şi a sindroamelor hepatice (citoliza în dinamica probei cu glucoză şi eufilină) colestază, sindromului imunoinflamator, hepatopriv în hepatita cronică virală B la adulți	106
4.2. Profilul hormonal în hepatita cronică virală B la adulți (hormonii hipofizari, adrenali, tiroidieni şi pancreatici în dinamica probei cu eufilină şi glucoză) în funcţie de forma şi activitatea bolii	116
4.3. Stresul oxidativ în hepatita cronică virală B la adulți în dinamica probei cu eufilină şi glucoză, în funcţie de forma şi activitatea bolii	136
4.4. Concluzii la capitolul 4	144
5. HEPATITELE CRONICE VIRALE *C* LA ADULȚI ÎN FUNCŢIE DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC	150
5.1. Funcţia ficatului pe baza sindroamelor hepatici de citoliză (în dinamica probei cu glucoza şi eufilină), colestază, sindromului imunoinflamator, hepatopriv în hepatita cronică virală C la adulți, în funcţie de activitatea procesului hepatic	150
5.2. Profilul hormonal în hepatita cronică virală C la adulți (hormonii hipofizari, adrenali, tiroidieni şi pancreatici în dinamica probei cu eufilină şi glucoză)	157
5.3. Hepatita cronică virală C la adulți și stresul oxidativ	167
5.4. Aprecierea eficacităţii tratamentului antiviral la pacienţii cu hepatită cronică virală C la adulți pe baza determinării nivelului viremiei	170
5.5. Concluzii la capitolul 5	178
6. CRITERII NOI DE DIAGNOSTIC AL HEPATITELOR CRONICE VIRALE *B* ŞI *C* LA ADULȚI ÎN FUNCŢIE DE FORMA ŞI ACTIVITATEA BOLII.	183
6.1. Diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale cu alte forme de boli cronice difuze ale ficatului, bazat pe sindroamele hepatice de laborator şi pe profilul hormonal	183
6.2. Dagnosticul diferențiat al HCV B şi HCV C la adulți în baza indicilor metabolico- în funcţie de forma bolii și activitatea procesului hepatic patologic	190

6.3. Patogeneza hepatitelor cronice virale HBV și HCV la adulți – o viziune nouă bazată pe interrelații integrale a dereglărilor metabolico-hormonale și stresului oxidativ	201
6.4. Concluzii la capitolul 6	220
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	222
CONCLUZII GENERALE	234
RECOMANDĂRI PRACTICE	236
BIBLIOGRAFIE	237
ANEXE (diagrame, designul studiului, certificate de invenţie şi inovaţie**)**	255
Anexa 1. Tabele şi figuri	255
Anexa 2. Designul studiului	273
Anexa 3. Brevete de invenţie	276
Anexa 4. Certificate de inovator	284
Anexa 5. Acte de implementare	297
DECLARAŢIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	299
CV-ul AUTORULUI	300

ADNOTARE

Lupaşco Iulianna. „Hepatitele cronice virale B şi C la adulţi (factorii de risc, particularităţile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice, şi optimizarea metodelor de tratament)”. Teză de doctor habilitat în ştiinţe medicale, Chişinău, 2017.

Volumul şi structura tezei: introducere, 6 capitole, concluzii de bază şi recomandări, bibliografie din 223 de surse, 203 p. compartimentul de bază, 15 tabele, 106 figuri, 5 anexe. **Rezultatele cercetării** au fost publicate în 200 de lucrări ştiinţifice. **Cuvinte-cheie**: boli cronice difuze ale ficatului, hepatite cronice virale B şi C, factori de risc, sindroame hepatice, hormoni, tratament antiviral. **Domeniul de cercetare**: boli interne, hepatologie.

Scopul cercetării: Studierea frecvenţei hepatitelor cronice virale B și C la adulți în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului prin examen profilactic al populaţiei adulte practic sănătoase a Republicii Moldova, cu elucidarea factorilor de risc, aprecierea statutului metabolic-hormonal, cu elaborarea criteriilor de diagnostic diferenţiat al hepatitelor cronice virale B și C de alte BCDF, în funcţie de forma bolii; optimizarea monitoringului pacienţilor cu hepatită cronică virală C aflaţi la tratament antiviral.

Obiectivele cercetării: Aprecierea frecvenţei HC virale B și C la adulți în cadrul altor forme BCDF prin screening clinico-paraclinic al populației adulte practic sănătoase a Republicii Moldova; determinarea factorilor de risc; caracteristica metabolico-hormonală a hepatitelor cronice virale; elaborarea criteriilor de diagnostic diferenţiat de BCDF. Aprecierea sincronă a indicilor funcţiei hepatice, a profilului hormonal hipofizar-adrenal, tiroid şi pancreatic, precum şi a markerilor sistemelor POL/SAO (în dinamica probei eufilin-glucozice) în hepatitele cronice virale B şi C, în funcţie de forma şi activitatea bolii. Studierea eficacității terapiei antivirale cu optimizarea tratamentului și monitoringului la bolnavii cu hepatită cronică virală C. **Noutatea ştiinţifică**: în premieră în Republica Moldova a fost stabilită frecvenţa a hepatitelor cronice în lotul populaţiei adulte aparent sănătoase (1451 persoane); au fost elaborate criterii metabolico-hormonale de diagnostic diferenţiat al HC de alte forme BCDF. Pentru primă dată în diagnosticul timpuriu al dereglărilor metabolico-hormonale în HC virale B şi C s-a utilizat proba de stimulare cu glucoză şi eufilină, în funcţie de forma şi activitatea bolii. A fost elaborată teoria complexă a patogenezei hepatitelor virale B și C cu elucidarea rolului hormonilor (a sistemelor hipofizar-adrenal, tiroid, pancreatic) şi al stresului oxidativ în dezvoltarea lor. A fost perfecţionată monitorizarea bolnavilor cu HC virale C în timpul tratamentului antiviral. **Direcțiile noi de cercetare**:fundamentarea științifică a platformei noi în domeniu hepatologiei: relații hormonal-metabolice între sindroamele hepatice cheie, reflectând funcția hepatică și modificările endocrine profunde în hepatitele cronice virale B și C și a altor forme de BCDF la adulți, elaborarea metodelor noi de diagnostic şi de diagnostic diferenţiat al dereglărilor metabolico-hormonale în hepatitele cronice virale B şi C la adulți în funcţie de forma şi de activitatea bolii. Optimizarea monitoringului bolnavilor cu hepatite cronice virale C supuşi terapiei antivirale. **Implementarea rezultatelor ştiinţifice**: rezultatele obţinute au fost utilizate în procesul didactic (monografie, ghid) şi în practica medicală (standarde de diagnostic şi tratament, protocoale clinice naţionale). **Valoarea teoretică şi aplicativă**: este recomandată o metodă originală de diagnostic funcţional hepatic şi al statutului hormonal în HC virale la adulți cu proba de stimulare cu glucoză şi eufilină. Au fost elaborate criterii metabolico-hormonale de diagnostic diferenţiat al HC (B, C) la adulți. A fost perfecţionat monitoringul pacienţilor adulți cu HCV C, supuși tratamentului antiviral cu aprecierea markerilor statutului imun umoral, funcției glandei tiroide şi ai sistemului POL/SAO.

ANNOTATION

Lupasco Iulianna. "Chronic Viral Hepatitis B And C In Adults." The thesis for the degree of Doctor Habilitatus of Medical Sciences, Chisinau, 2017.

The volume and structure of the thesis: the introduction, 6 chapters, the main conclusions and recommendations, bibliography of 223 sources, the main body of the text 203 p., 15 tables, 106 figures, 5 appendix. **The results** were published in 200 scientific papers. **Keywords:** chronic diffuse liver disease, viral hepatitis B and C, risk factors, hormones, hepatic laboratory syndromes, antiviral therapy. **Field of the study:** internal medicine, hepatology.

Aim: to study the frequency of chronic viral hepatitis B and C among other forms of CDLD in the course of profilaxy screening of healthy adult population of Republic of Moldova with identification of risk factors, evaluation of metabolic-hormonal profile, elaboration of diagnostic criteria of chronic hepatitis B and C difference from other forms of CDLD, in dependence on the variant and activity of the disease; optimization of monitoring enhancement of patients with CH C who receive AVT.

Objectives: Evaluation of the frequency of chronic hepatitis B and C in adults among the other forms of CDLD during profilaxy screening of population of Republic of Moldova, evaluating risk assessment of their occurrence, metabolic and hormonal characteristics with development of criteria for differential diagnosis of chronic viral hepatitis B and C from other CDLD. Sincronous evaluation of liver function tests, hipofiz-adrenal as well as thyroid and pancreatic hormonal profile, and oxidative stress markers (in dynamics of glucose-euphyllin test) in CH B and C in function of form and activity of the disease. Treatment efficacy studying and monitoring refinement of patients with chronic viral hepatitis C. **Scientific novelty:** for the first time in Moldova was revealed the prevalence of CH and other forms of CDLD, among group of people, considering themselves healthy; were assessed risk factors for their occurrence, are designed metabolic and hormonal criteria for the differential diagnosis of CH from other forms of CDLD. For the first time was used author's euphyllin-glucose test for early diagnosis of metabolic, hormonal disorders in different forms of chronic hepatitis B and C in adults. It was elaborated the complex theory of CH B and C pathogenesis with disclosure of the role of hormones and oxidative stress in their development. It was optimized the monitoring of CH HCV patients receiving antiviral therapy. **New directions of research:** scientific substantiation of new platform in the field of hepatology: hormonal and metabolic relationships between main liver syndromes, reflecting deep hepatic and endocrine changes in chronic viral hepatitis B and C and other forms of CDLD in adults, development of fundamentally new methods of early recognizers and differential diagnosis of metabolic-hormonal disorders in CH B and C in adults, depending on the disease variant and activity. It was mproved monitoring of HCV patients receiving antiviral therapy. **Implementation of scientific results**: in the educational process (chapters in the guide, the monograph) in the practice of the medical institutions of RM (examination and treatment standards, national protocols).**Theoretical and practical significance:** It was recommended a new original method for diagnosis of liver function and hormonal status with CH B and CH C in adults via euphyllin-glucose test. There were developed the metabolic and hormonal criteria for the diagnosis and differential diagnosis of CH B and CH C in adults. It was optimized the monitoring of adult patients with CH C under antiviral therapy includimg an assessment of humoral immunity, thyroid function and POL/SAO system.

АННОТАЦИЯ

Лупашко Юлианна. „Хронические вирусные гепатиты В и С у взрослых (факторы риска, особенности клиники, гормонально - метаболические, иммунологические аспекты и оптимизация методов лечения)”. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинэу, 2017.

Объем и структура диссертации: введение, 6 глав, основные выводы, практические рекомендации, библиография из 223 источников, 15 таблиц, 106 рисунка, 5 приложений. **Полученные результаты** опубликованы в 241 научных работах. **Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, гепатиты вирусной этиологии В, С, факторы риска, гормоны, лабораторные печеночные синдромы, антивирусная терапия. **Область исследования** – внутренние болезни, гепатология.

Цель исследования: изучение частоты ХГ В и С у взрослых среди других форм хронических диффузных заболеваний печени в ходе профилактического скрининга практически здорового населения Республики Молдова, с выявлением факторов риска их возникновения, определение метаболического и гормонального профиля, разработка методов дифференциальной диагностики ХГ В и С от других форм ХДЗП и в зависимости от формы болезни; оптимизация мониторинга больных ХГС находящихся на антивирусной терапии. **Задачи исследования:** выявление частоты ХГ вирусной этиологии В и С у взрослых среди других форм ХДЗП во время клинико-параклинического скрининга практически здорового населения Республики Молдова, оценка факторов риска их возникновения, метаболически-гормональная характеристика и разработка критериев дифференциального диагноза ХГ В и С от других форм ХДЗП. Синхронное определение показателей функции печени, гипофизарно-адреналовых, тиреоидных и панкреатических гормонов, маркеров системы ПОЛ/АОС (в динамике эуфилин-глюкозной пробы) при ХГВ и ХГС в зависимости от фазы вирусной инфекции и активности болезни. Изучение эффективности антивирусной терапии, оптимизация лечения и усовершенствование тактики мониторинга больных ХГС. **Научная новизна:** впервые в Молдове выявлена распространенность хронических вирусных гепатитов В и С и других форм ХДЗП у взрослых жителей, считающих себя здоровыми, разработаны метаболически-гормональные критерии дифференциальной диагностики ХГ от других форм ХДЗП. Впервые для ранней диагностики метаболически-гормональных нарушений при различных формах ХГВ и ХГС использована авторская эуфилин-глюкозная проба в зависимости от формы и активности болезни. Создана комплексная теория патогенеза ХГВ и ХГС с раскрытием роли гормонов (гипофиз-адреналовой, тиреоидной, панкреатической систем) и окислительного стресса в развитии печеночной патологии. Оптимизирован мониторинг больных ХГС, получающих антивирусную терапию. **Новые направления исследований:** создано научное обоснование новой платформы в области гепатологии: наличие гормональных и метаболических взаимосвязей между основными печеночными синдромами, отражающими глубокие изменения в функции печени и эндокринных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С, и других формах ХДЗП у взрослых, разработаны принципиально новые методы ранней диагностики и дифференциальной диагностики метаболически-гормональных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С у взрослых в зависимости от активности и формы болезни. Оптимизирован мониторинг пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, получающих противовирусную терапию.**Внедрение научных результатов:** в учебном процессе (главы в гиде, в монографии) в практике медицинских учреждений Республики Молдова (стандарты обследования и лечения, национальные протоколы). **Теоретическая и практическая значимость:** предложен новый оригинальный метод диагностики нарушений печеночных функций и гормонального статуса при ХГВ и ХГС с помощью эуфилин-глюкозной пробы. Разработаны метаболически-гормональные критерии диагноза и дифференциального диагноза ХГВ и ХГС. В мониторинг больных ХГС, получавших антивирусную терапию, включена оценка гуморального иммунитета, функции щитовидной железы и системы ПОЛ/АОС.

LISTA ABREVIERILOR

Ac	anticorpi
ACTH	adrenocorticotropină
ADN	acid dezoxiribonucleic
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali
AMPc	adenozinmonofosfat ciclic
Anti HBcor	anticorpi către antigenul HBcor
Anti HBe	anticorpi către antigenul HBe
Anti HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-HCV	anticorpi către virusul hepatic C
anti-HDV	anticorpi către virusul hepatic D
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
ATF	Adenozintrifosfat
BCDF/CDLD/ХДЗП	boli cronice difuze ale ficatului
BOC	boceprevir
CAT	catalază
CE	colinesterază
CH	ciroză hepatică
CHVB	ciroză hepatică virală B
CHVC	ciroză hepatică virală C
CI	confidence interval (interval de încredere)
CIC	complexe imune circulante
CPL	ceruloplasmină
EASL	Asociaţia Europeană pentru Studiul Ficatului
FA	fosfatază alcalină
FRO	forme reactive de oxigen
GfR	glutation în formă redusă
GGTP sau γGTP	gamaglutamiltranspeptidază
GLT	glutation
GP	glutationperoxidază
GR	glutationreductază
GSH	grupele sulfhidrilie
GTF	Guanozintrifosfat
HBcoreAg	antigenul core al virusului B
HBeAg	antigenul e al virusului B
HBsAg	antigenul de suprafaţă
HBV	hepatită virală B
HC	hepatită cronică
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C

HCV D	hepatită cronică virală D
HCV	hepatită virală C
HOMA IR	indice de insulinorezistenţă
HP	hepatopatii
Ig	imunoglobuline
IMC	indicele masei corporale
INF	interferon
INF-Peg	interferon pegilat
IP SCR	Instituţia Publică Spitalul Clinic Republican
LM	lot-martor
MDA	aldehidă malonică
MS RM	Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova
NCT	nucleotide
NCZ	nucleozide
OMS	Organizaţia Mondială a Sănătăţii
PCR	reacţie de polimerizare în lanţ
PEG	probă cu eufilină şi glucoză
PEH	patologie extrahepatică
POL	peroxidare lipidică
PRL	prolactină
RBV	ribavirină
RVR	răspuns virusologic rapid
RVS	răspuns virusologic susţinut
RVT	răspuns virusologic timpuriu
SAO	sistem antioxidant
GSH	grupele sulf-hidrilice
SHNA	steatohepatită nealcoolică
SNA	steatoză hepatică nealcoolică
SOD	superoxidismutază
SOF	sofosbuvir
STH	hormon somatotrop
T_3	triiodtironină
T_4	tiroxină
TAV	tratament antiviral
TG	trigliceride
TLP	telaprevir
TNF	factor de necroză tumorală
TP	timpul protrombinic
TSH	hormon tireostimulator (tireotropină)
VHB	virus hepatic B
VHC	virus hepatic C
WGO	World Health Organization/Organizaţia Mondială a Gastroenterologilor

INTRODUCERE

Actualitatea şi importanţa problemei abordate

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF) reprezintă o problemă majoră a medicinei moderne [1]. Cele mai frecvente BCDF cunoscute sunt: hepatitele cronice (HC) şi cirozele hepatice de etiologie virală (B, C, D), afectarea alcoolică a ficatului, steatoza hepatică. Printre factorii de risc cu impact înalt negativ asupra evoluţiei procesului hepatic, cei mai importanţi sunt: consumul de alcool, prezenţa steatozei/steatohepatitei, alimentaţia incorectă, obezitatea, fumatul. În condiţiile diagnosticării tardive şi a tratamentului neadecvat, aceste maladii pot evolua până la ciroză hepatică – maladie progredientă severă, cu posibile complicaţii fatale.

Frecvența BCDF în Europa constituie circa 29 milioane [2] dintre care cele mai frecvente fiind hepatitele cronice de etiologie virală B şi C (HCV B şi HCV C) [3]. Riscul de cronicizare a infecției VHB este de 90% pentru sugari, 30% pentru copii infectați cu vârsta cuprinsă între <5 ani și 2-6% pentru adulți. Infecția cronică cu VHB este rareori simptomatică la adulți din această cauză VHB uneori a fost numit "ucigaș tăcut", deoarece adulții infectați deseori rămân nediagnosticați, prin urmare, netratați până când este prea târziu. Pe teritoriul european,în mediu doar 23% dintre pacienți cunoșteau despre hepatită B la momentul diagnosticului și numai 27% știa că erau expuse riscului contractării. Incidența anuală a cazurilor noi de VHB prezintă o diferență mare de la 0,2 la 11,2 la 100.000 cazuri de locuitori din Franța și Islanda, respectiv. Prevalența pacienților infectați cu VHB cronic a fost estimat conform determinării antigenului superficial al hepatitei B (AgHBs) în seruri colectate din populația generală în câteva proiecte a țărilor europene. Estimările frecvenței variază de la 0,1 pînă la 0,7%, cu excepția României (5,6%) și Greciei (3,4%).

În funcţie de faza virusului hepatic B, actualmente se evidenţiază clasificarea infecţiei cronice VHB pe baza formelor HBeAg+ şi HBeAg- (anti-HBe+) [4; 5]. Aceste forme influenţează evoluţia şi progresarea bolii şi determină necesitatea tratamentului antiviral.

Există o lipsă a datelor epidemiologice fiabile privind VHC în Europa [2, 3]. O rată anuală de incidență medie de 6,19 la 100.000 de locuitori (95% CI 4,90-7,48), poate fi estimată pe baza ratelor raportate din regiunea europeană a OMS [3]. Literatura de specialitate sugerează că frecvența generală în Europa, estimată conform anticorpilor serici, variază între 0,12% și 3,23%. Studii privind istoria naturală a bolii arată că până la 85% dintre pacienții infectați dezvoltă o infecție cronică, cu 10 până la 20% progresează spre ciroză.

Frecvența hepatitei cronice cu virus C variază în diferite ţări de la 0,1% (Oceania) până la 14,7% (Egipt) [6]. Incidenţa infecţiei cu virus hepatic C pe plan global este de 1-8,7 cazuri la 100000 populaţie [7]. A fost stabilit că la circa 20% din pacienţi cu hepatită cronică C boala progresează până la CH [8]. În hepatitele cronice de etiologie virală, evoluţia bolii, în general, este determinată de particularităţile virusului hepatotrop, dar şi de starea organismului infectat cu virusul B sau C, de starea funcţională a sistemului imun al gazdei [9].

În Republica Moldova, în perioada 1997-2014, bolile digestive, în special CH, se plasau pe locul trei în structura cauzelor de deces, conform datelor statistice oficiale, frecvența reprezentînd 4,46% în anul 2010 [6].

Dar aceste rezultate reflectă doar parţial situaţia, deoarece se bazează numai pe cazurile de adresare a persoanelor bolnave la medicii din policlinicile sau staţionarele republicii. Situaţia reală vizând răspândirea HC şi CH în RM nu este cunoscută, deoarece un număr mare de cazuri cu aceste boli au o evoluţie asimptomatică, până la momentul decompensării procesului hepatic. Diagnosticarea timpurie a acestor boli este posibilă numai prin examinare activă a populaţiei.

Evoluţia BCDF depinde atât de factorul etiologic al maladiei hepatice, cât şi de prezenţa multiplilor factori de risc de progresare a bolii (alcoolul, obezitatea, steatoza hepatică, fumatul, alimentaţia incorectă etc.).

Un factor de risc cu rol major în apariţia şi progresarea bolilor cronice difuze ale ficatului este alcoolul [15]. Consumul abuziv de alcool condiţionează, la nivel global, ≈ 3,8% din mortalitatea generală [16]. În cazul consumului cronic al „dozelor nocive de alcool” sporeşte riscul progresării HC, cu dezvoltarea mai rapidă a fibrozei şi a cirozei hepatice [17]. În ultimii ani, în Republica Moldova,volumul alcoolului consumat a crescut până la 20,6 litri pe cap de locuitor [18]. În Europa, impactul excesului de alcool a provocat circa 65% de decese în populaţia adultă (11% bărbaţi, 0,8% femei) [19].

În evoluţia BCDF este necesar de menţionat prezenţa ficatului gras nealcoolic (a steatozei hepatice/steatohepatitei). Mortalitatea prin steatoză hepatică nealcoolică (SHNA) pe globul pământesc, conform datelor WGO (2012), variază între 1,6% şi 6,8%. Ficatul gras nealcoolic este strâns legat de sindromul metabolic (diabet zaharat de tip II, insulinorezistenţă, hiperlipidemie, hipertonie, obezitate) [10; 11; 12]. Sunt dovezi că există corelaţii directe între HCV C, steatoză, apoptoză, fibroză, care contribuie la progresarea bolii [13]. Factori de apariţie şi de progresare a steatozei (pe lângă HC VHC) se consideră: obezitatea, diabetul zaharat tip II, insulinorezistenţa [14]. La persoanele cu obezitate mai frecvent se dezvoltă sindromul metabolic, steatoza/steatohepatita, complicaţii cardiovasculare şi cerebrale. În ţara noastră, ponderea

obezităţii (IMC >25%) la persoanele cu vârsta mai mare de 20 de ani este de 49,2%, iar a IMC>30% – de 20,4% [3].

Conform datelor OMS, fumatul intră în componenţa factorilor de risc ce influenţează asupra sănătăţii populaţiei, inclusiv duce la dezvoltarea şi la evoluţia BCD. OMS a declarat în 2013 că o treime din toţi bărbaţii de pe glob sunt fumători. Fumatul ucide lent 100 milioane de oameni în 20 de ţări studiate [17]. În Republica Moldova, ponderea fumătorilor printre bărbaţii cu vârsta mai mare de 15 ani este de 43%, iar femeile fumează în proporţie de 5% [3]. În cazul bolilor cronice hepatice de origine virală, persoanele care fumează în cantităţi mari şi timp îndelungat dezvoltă mai frecvent cancerul hepatic, comparativ cu nefumătorii. Printre efectele negative ale fumatului se numără apariţia insulinorezistenţei şi a ficatului gras nealcoolic, care contribuie la progresarea fibrozei. La pacienţii cu HCV C care sunt fumători cronici s-a observat un răspuns mai slab la terapia antivirală cu preparate de interferon.

O acţiune nefavorabilă asupra tractului gastrointestinal, a sistemului biliar şi a ficatului o pot avea şi consumul excesiv de sare, alimentaţia neraţională, consumul insuficient de fructe şi legume.

Cu toate că OMS nu clasează pesticidele printre factorii majori de risc cu impact negativ asupra sănătăţii, pentru Republica Moldova însă aceste substanţe sunt importante, deoarece constituie factori de risc suplimentar în dezvoltarea BCDF, inclusiv hepatite cronice [21; 22].

Organismul uman reprezintă un sistem complex multifuncţional, multidimensional de reglare a funcţiilor vitale, inclusiv a ficatului. Dereglarea uneia dintre multiplele verigi reglatoare va conduce la tulburarea funcţionării întregului mecanism. Orice maladie, inclusiv HC virale, în caz de persistenţă a virusului, reprezintă un stres pentru organismul uman [23].

Peroxidarea lipidelor (autooxidarea), condiţionată de stresul oxidativ, este sursa principală şi veriga-cheie în apariţia leziunilor hepatocitare [24]. Modificările morfologice din ficat în hepatitele virale se produc ca urmare a citolizei hepatocitelor şi a progresării proceselor necrobiotice din celulele hepatice [25]. În acelaşi timp, există cercetări limitate consacrate studierii stresului oxidativ în diferite forme de HCV B şi HCV C, dar practic lipsesc în formele cu activitate minimă a procesului hepatic [26; 27]. În literatura mondială sunt puţine cercetări consacrate studierii activităţii aldehidei malonice (markerul principal al peroxidării lipidice) în hepatitele cronice virale HBV, HCV, precum şi lipsesc cercetări în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină la pacienţii cu diferite forme de HCV B şi HCV C. În organismul uman, în special în HC virale, procesul de lezare a ţesutului hepatic de către radicalii liberi este atenuat de sistemul protectiv antiinflamator, antioxidant (SAO) [28; 29].

Lucrările consacrate studierii sistemului antioxidant la bolnavii cu patologie hepatică sunt în număr insuficient [23; 27]. Lipsesc studii de cercetare a markerilor sistemului antioxidant în HCV B şi HCV C în funcţie de forma şi de activitatea bolii în dinamica probei cu glucoză şi eufilină.

Funcţionarea organismului uman depinde, în mare parte, de activitatea sincronizată a sistemelor nervos şi endocrin, interrelaţia cărora poate fi dereglată în hepatitele cronice virale [30]. Principalele funcţii hepatice (reglarea metabolismelor glucidic, lipidic, proteic, vitaminic şi al mineralelor) se realizează cu implicarea hormonilor produşi de glande endocrine [31].

Sistemul ACTH-glucocorticoid este indiscutabil implicat în funcţionarea mecanismelor complexe de adaptare a organismului la stres [32]. Cu toate acestea, sunt foarte puţine publicaţii bazate pe studierea nivelului ACTH şi a cortizolului la pacienţii cu BCDF [33; 34]. În literatura mondială nu există studii consacrate aprecierii hormonilor în HC virale B, C în funcţie de forma şi de activitatea bolii în dinamica probei cu eufilină şi glucoză.

În interrelaţia hormonilor axului hipotalamo-hipofizar-adrenal cu ficatul, un rol deosebit îi revine hormonului somatotrop (STH). Actualmente sunt realizate unele cercetări cu privire la existenţa unor conexiuni între insuficienţa pituitară a somatotropinei şi sindromul metabolic, obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială, steatoza hepatică, insulinorezistenţa [35]. Lucrări consacrate cercetării nivelului STH în concordanţă cu HC virale B, C şi alte forme de BCDF sunt unice [36].

Prolactina este un hormon important pentru organismul feminin. Dar ea are şi o acţiune imunostimulatoare – prin stimularea creşterii markerilor inflamatori [37]. La bolnavii cu patologie hepatică, prolactina accentuează rezistenţa periferică la insulină. Sunt insuficiente studii consacrate aprecierii STH, prolactinei în diferite forme de HC virale (B, C), în funcţie de forma şi de activitatea bolii [38].

Funcţia glandei tiroide în patologia hepatică a fost studiată mai bine [39; 40]. Însă, doar lucrări unice reflectă statutul tiroidian în funcţie de forma HCV B şi HCV C, în special la pacienţii cu activitate minimală a procesului hepatic [41]. Statutul tiroidian în infecţia ocultă HBV a fost reflectat foarte modest până în prezent [42].

În ultimele decenii, graţie cunoştinţelor noi despre sindromul metabolic şi steatoza hepatică nealcoolică, a crescut interesul pentru studierea concentraţiei de insulină şi a peptidei C în HC de etiologie virală [43; 44; 45]. Mai puţin a fost cercetat nivelul glucagonului în HC şi în alte forme de BCDF [46; 47; 48]. Analiza publicaţiilor în acest domeniu atestă, de regulă, studierea unui singur hormon în cadrul bolii hepatice. În literatura contemporană lipsesc lucrări bazate pe

cercetarea integrală, în ansamblu a profilului hormonal în hepatitele cronice (inclusiv HCV B şi HCV C) în interrelaţie cu funcţiile hepatice de bază, cu starea sistemului POL/SAO.

În premieră, aprecierea hormonilor sistemului hipofizar-adrenal, tiroidieni, evaluarea funcţiei endocrine a pancreasului, concomitent cu indicatorii sindromului de citoliză şi stres oxidativ în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină, a permis elucidarea tulburărilor fine, nemanifestate ale statutului hormonal şi ale stresului oxidativ în HC virale (B, C), îndeosebi cu activitate minimă. Datele obţinute au permis îmbogăţirea patogenezei HC de etiologie virală, completând cunoştinţele existente cu informaţii despre rolul important al hormonilor în apariţia stresului oxidativ, cu influenţarea evoluţiei HC şi a altor forme de BCDF.

Scopul principal al tratamentului hepatitelor cronice virale (C) este ameliorarea calităţii vieţii bolnavilor, prevenirea evoluţiei bolii spre ciroză şi cancer hepatic, reducerea mortalităţii cauzate de bolile cronice ale ficatului şi, în final, prelungirea vieţii pacienţilor [49; 50].

În tratamentul HCV C până în prezent sunt utilizate interferonii α2α sau α2β de IFN Peg, dar în asociere cu diferite forme ale nuclerozidelor/nucleotidelor (ribavirină, boceprevir, telaprevir) [7; 50; 51; 52]. În anii 2013-2015, în SUA şi în Europa au fost aprobate preparate noi, eficiente cu acţiune topică asupra diverselor ţinte ale genomului virusului C, care suprimă replicaţia virală în hepatocitele infectate [53]. O parte din preparatele de generaţie nouă sunt înregistrate în Republica Moldova, iar cealaltă parte se află în proces de înregistrare. Actualmente, în Moldova, tratamentul pacienţilor naivi cu HCV C se realizează cu folosirea biterapiei (IFN-Peg α2α, α2β + RBV) sau cu tripla terapie (IFN-Peg + ribavirină + telaprevir) [54]. În monitorizarea pacienţilor cu HCV C aflaţi la tratament antiviral, noi am inclus atât parametrii standardizaţi, cât şi markerii imunităţii umorale şi indicii sistemului POL/SAO. La majoritatea pacienţilor au fost determinate tulburări latente ale funcţiei tiroidiene şi un dezechilibru constant al imunităţii umorale şi al sistemului POL/SAO. Aceste modificări trebuie să fie luate în consideraţie la aplicarea ulterioară a tratamentului şi pentru monitorizarea bolnavilor cu HCV C.

Scopul cercetării

Studierea frecvenţei hepatitelor cronice virale B și C la adulți în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului prin examen profilactic al populaţiei adulte practic sănătoase a Republicii Moldova, cu elucidarea factorilor de risc, aprecierea statutului metabolic-hormonal, cu elaborarea criteriilor de diagnostic timpuriu și diferenţiat al hepatitelor cronice virale B și C de alte boli cronice difuze ale ficatului, în funcţie de forma și activitatea bolii; optimizarea

tratamentului şi monitoringului pacienţilor cu hepatită cronică virală C aflaţi la tratament antiviral.

Obiectivele cercetării:

1. Aprecierea frecvenţei hepatitelor cronice virale în cadrul altor boli cronice difuze ale ficatului prin screeningul clinico-paraclinic al populaţiei practic sănătoase din Republica Moldova, cu determinarea factorilor de risc, aprecierea sindroamelor clinice şi biochimice hepatice de bază (citoliză, colestază, sindromul imunoinflamator, hepatopriv) în grupurile studiate.
2. Studierea profilului hormonal în HC virale comparativ cu alte forme de patologii hepatice depistate pe baza funcţiei axului hipofiz-adrenal (ACTH, STH, prolactină, cortizol), a glandei tiroide (TSH, T3, T4) şi a pancreasului endocrin (insulină, peptida C, glucagon), cu elaborarea criteriilor metabolic-hormonale de diagnostic diferenţiat al hepatitelor cronice virale de alte forme de boli cronice difuze ale ficatului.
3. Elucidarea în hepatitele cronice virale B a funcţiei ficatului pe baza sindroamelor citolitic (în dinamica probei cu eufilină şi glucoză), colestatic, imunoinflamator şi hepatopriv, în funcţie de forma şi activitatea bolii.
4. Aprecierea în hepatita cronică virală B a profilului hormonal (hipofizo-adrenal, tiroidian, pancreatic) în dinamica probei cu glucoză şi eufilină, în funcţie de forma bolii şi activitatea bolii.
5. Studierea la pacienţii cu hepatită cronică virală B a markerilor peroxidării lipidelor (dialdehida malonică) şi a sistemului antioxidant (glutationreductaza, glutationperoxidaza, superoxidismutaza, catalaza, ceruloplasmina), în dinamica probei cu glucoză şi eufilină, în funcţie de forma şi activitatea bolii.
6. Determinarea în hepatita cronică virală C a sindroamelor hepatice: citoliză (în dinamica probei cu glucoză şi eufilină,), colestază, sindromul imunoinflamator, hepatopriv, în funcţie de activitatea procesului hepatic patologic.
7. Caracterizarea, în hepatita cronică virală C, a profilului hormonal: hipofizo-adrenal (ACTH, STH, prolactină, cortizol), al glandei tiroide (T3, T4, TSH) şi al pancreasului (insulină, peptida C, glucagon) în dinamica probei de eufilină şi glucoză, în funcţie de activitatea procesului hepatic patologic.
8. Testarea, în hepatita cronică virală C, a stării peroxidării lipidelor şi a sistemului antioxidant (dialdehida malonică, glutationreductaza, glutationperoxidaza, superoxidismutaza,

catalaza, ceruloplasmina), în dinamica probei cu glucoză şi eufilină în funcţie de activitatea procesului hepatic patologic.

9. Efectuarea diagnosticului diferenţiat al hepatitelor cronice virale, al diferitor forme hepatitelor cronice virale B şi C de alte boli cronice difuze hepatice și în funcție de activitatea bolii în baza indicilor metabolico-hormonali.

10. Studierea eficacităţii terapiei antivirale în hepatita cronică virală C prin aprecierea viremiei, funcţiei hepatice, markerilor statutului umoral, celui tiroidian şi a sistemului POL/SAO, cu optimizarea tratamentului şi perfecţionarea monitoringului pacienţilor supuşi tratamentului antiviral.

Metodologia cercetării ştiinţifice

Studiul a fost unul deschis, prospectiv de cohortă. Pentru analiza eficacităţii tratamentului, au fost efectuate studii clinice controlate. Studiul a fost realizat în diferite etape: acumularea materialului clinic şi investigaţiile au fost efectuate în Republica Moldova, începând cu investigarea persoanelor practic sănătoase la locul lor de trai, în oraşe şi în diferite raioane (în diferite zone ale republicii). Cercetarea s-a bazat pe examenul clinico-paraclinic, pe metode imagistice şi instrumentale moderne. Pentru selectarea subiecţilor incluşi în studiu s-au utilizat criteriile de includere şi de excludere (identificate pentru fiecare etapa de realizare a studiului). Examinările clinice de laborator şi instrumentale ce nu puteau fi realizate la locul de trai al persoanelor examinate au fost efectuate în condiţii de laborator în IP SCR. La toate persoane examinate (1451) au fost studiate sindroamele hepatice de bază: citoliza, colestaza, de inflamaţie imună, hepatorpiv), precum şi funcţia axului hipofizar-suprarenal, a glandei tiroide, a pancreasului.

Ulterior, după stabilirea diagnosticului diferitor BCDF, pacienţii cu hepatite cronice de etiologie B, C (265) au fost cercetaţi, urmăriţi în dinamică în condiţii de policlinică şi în staţionarul de profil hepatologic al IP SCR (or. Chişinău).

Ulterior au fost studiate datele clinico-paraclinice la pacienţii cu hepatite cronice virale B şi C, în funcţie de forma şi activitatea bolii, în dinamica testului original de efort cu glucoză şi eufilină.

Metoda testului constă în evaluarea parametrilor, care reflectă starea ficatului şi a metabolismului hormonal a jeun, şi după administrarea peroral a 50,0g de glucoză şi 0,5g de eufilină peste 60 şi 120min de la începutul testului. În baza acestui test stă metoda de stimulare dublă a mesagerilor intracelulari și ca rezultat al funcţiilor și interrelațiilor metabolice

hormonale. Administrarea simultană a eufilinei cu glucoză contribuie la: stimularea sistemei adenilatciclazei cu creșterea ATF, pe o parte și la inhibarea fosfodiesterazei pe o altă parte, ceea ce are drept consecinţă acumularea în ţesuturi de 3,5-AMFciclic, acesta fiind un conductor intracelular universal, care activează proteinchinaza cu producerea proteinelor și enzimelor specifici fosforilați cu acțiunea asupra hormonilor glucoreglatori. Acest mecanism de stimulare a celulelor este comun la glande endocrine, și la orice celulă funcțională, iclusiv cea hepatică.

În cadrul studiului efectuat a fost realizat diagnosticul diferenţiat între hepatita cronică virală B şi hepatita cronică virală C în funcţie de forma şi activitatea bolii, pe baza probelor funcţionale hepatice, a statutului hormonal, POL/SAO în dinamica probei de efort. A fost realizat tratamentul hepatitelor cronice virale C cu biterapie (IFN-Peg α2β şi ribavirină), cu monitoringul în dinamica tratamentului, cu aprecierea: datelor clinice, probelor hepatice de bază, statutului imunologic umoral, statutului POL/SAO, funcţiei glandei tiroide.

Noutatea ştiinţifică

Pentru prima dată, screeningul complex al persoanelor adulte aparent sănătoase (1451) a permis determinarea răspândirii reale a HC şi a altor forme cronice difuze hepatice întâlnite frecvent în Republica Moldova, cu aprecierea factorilor de risc în dezvoltarea lor. În premieră au fost studiate complex sindroamele hepatice de laborator (citoliza, colestaza, sindromul imunoinflamator, hepatopriv) şi statutul hormonal (hipofizar, adrenal, tiroidian, pancreatic). A fost evidenţiată dependenţa indicilor studiaţi de caracterul bolii hepatice, sexul, vârsta şi masa corporală a pacienţilor, cu determinarea criteriilor de diagnostic diferenţiat al hepatitelor cronice de alte forme de patologie hepatică difuză. Pentru prima dată a fost utilizată proba de stimulare cu glucoză şi eufilină pentru diagnosticul timpuriu al dereglărilor funcţionale şi al profilului hormonal la bolnavii cu hepatitele virale B şi C (autor Lupaşco Iu.). În premieră, în hepatitele cronice virale B şi C s-a efectuat studierea complexă a markerilor funcţiei ficatului concomitent cu aprecierea statutului hormonal în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină (PEG), ceea ce a permis evidenţierea dereglărilor în funcţie de forma şi de activitatea bolii.

A fost efectuată caracteristica complexă metabolico-hormonală a formelor de hepatită cronică virală B cu activitate minimală – forme insuficient studiate în prezent. În premieră, studierea markerilor sistemului POL/SAO în dinamica PEG, concomitent cu aprecierea funcţiei ficatului şi a profilului hormonal în hepatitele cronice virale B şi C, a evidenţiat prezenţa relaţiilor reciproce cu activitatea bolii.

Pentru prima dată a fost completată teoria patogenetică a dezvoltării şi progresării hepatitelor cronice virale B şi C cu participarea hormonilor (ACTH, cortizol, tiroidieni, prolactină, STH) şi a stresului oxidativ.

În premieră a fost identificată prezenţa insulinorezistenţei (în dinamica PEG) în hepatitele cronice virale B, inclusiv în formele HBeAg- şi HBsAg-, cu participarea hormonilor contrainsulinici (STH, prolactină, ACTH, cortizol, tiroidieni).

Pentru prima dată a fost adusă o contribuţie la perfecţionarea monitorizării pacienţilor cu hepatita cronică virală C în timpul tratamentului antiviral cu IFN-Peg şi ribavirină, cu aprecierea markerilor sistemului imun, POL/SAO, a hormonilor tiroidieni, ceea ce a permis aprecierea dezechilibrului în aceste sisteme şi în grupul pacienţilor cu răspuns virusologic susţinut efectiv.

Direcțiile noi de cercetare în ştiinţă şi practică

Prin efectuarea examenului profilactic al populaţiei practic sănătoase (1451 persoane), a fost posibilă *determinarea frecvenţei reale a HC virale şi a altor forme de BCDF* în Republica Moldova. Au fost evidenţiate particularităţile patologiei hepatice în funcţie de sex, vârstă şi masa corporală.

Au fost identificaţi cei mai frecvenţi factori de risc nefavorabili pentru apariția hepatitelor cronice virale B și C la adulți și evoluţia bolii hepatice (sexul m/f, vârsta, obezitatea, consumul abuziv de alcool, fumatul, alimentaţia incorectă, intervenţiile chirurgicale).

Au fost stabilite criteriile principale de diagnostic diferenţiat al hepatitelor cronice virale cu alte forme de BCDF şi cu persoanele sănătoase, conform indicilor sindroamelor hepatice de bază şi profilului hormonal.

Pe parcursul studiului *a fost fundamentată ştiinţific o nouă platformă* de direcţie nouă în hepatologie: relaţii hormonale metabolice între sindroamele hepatice cheie, reflectând funcţia hepatică şi modificările endocrine profunde în hepatitele cronice virale B și C la adulți și alte boli cronice difuze hepatice.

Au fost elaborate metode originale de diagnostic timpuriu al afecţiunilor hepatice şi endocrine în cadrul hepatitelor cronice virale B și C la adulți, inclusiv forme mai puţin cunoscute cu activitate minimală a procesului patologic și în alte boli cronice difuze hepatice.

A fost elucidat rolul major al tulburărilor metabolismului hormonilor în procesul de apariţie a stresului oxidativ şi a mecanismelor de apărare ale sistemelor de peroxidare lipidică şi antioxidant în cadrul hepatitelor cronice virale B și C la adulți și altor boli cronice difuze hepatice.

A fost identificată prezenţa insulinorezistenţiei în hepatitele cronice virale B și C la adulți, indiferent de forma şi activitatea bolii.

A fost creat un algoritm al diagnosticului diferenţiat al hepatitelor cronice virale B şi C în funcţie de forma şi activitatea bolii și cu alte boli cronice difuze hepatice, conform utilizării markerilor funcţiilor hepatice, a statutului hormonal, a indicilor stresului oxidativ.

A fost demonstrată lipsa normalizării indicilor statutului umoral şi ai indicelor stresului oxidativ la pacienţii cu HCV C supuşi tratamentului antiviral cu răspuns virusologic stabil susţinut.

A fost constatat faptul că eliminarea infecţiei virale nu este suficientă pentru încetinirea progresării procesului patologic în ficat la pacienții cu hepatita cronică virală C la adulți.

În contextul examinărilor efectuate, *au fost elucidate interrelaţiile* funcţiei ficatului cu statutul hormonal, stresul oxidativ şi sistemul antioxidant în HC virale B și C la adulți, în funcţie de faza virusului şi de activitatea procesului hepatic.

Au fost evidenţiate şi prezentate factologic dereglările funcţiei ficatului, dezechilibrul în statutul hormonal, stresul oxidativ, ce influenţează evident evoluţia şi finalul patologiei hepatice în cadrul hepatitelor cronice virale B și C la adulți.

A fost reconceptualizată teoria patogenezei hepatitelor cronice virale la adulți, bazându-se pe participarea hormonilor hipofizo-adrenali, tiroidieni şi a markerilor stresului oxidativ în dereglările funcţionale hepatice în cadrul hepatitelor cronice virale de etiologie B şi C.

Valoarea aplicativă a lucrării

A fost stabilită frecvenţa reală (41,01%)) a hepatitelor cronice şi a altor boli cronice difuze hepatice în baza examenului clinico-paraclinic complex profilactic al populaţiei aparent sănătoase (1451 persoane) în Republica Moldova. A fost determinat rolul factorilor de risc exogeni (alcool, fumat, dereglări în alimentaţie, intervenţii chirurgicale, toxice) şi endogeni (vârsta, sexul, masa corporală) în dezvoltarea hepatitelor cronice şi a altor maladii cronice difuze ale ficatului. Au fost determinate criteriile de diagnostic şi de diagnostic diferenţiat (pe baza markerilor funcţiei hepatice şi a profilului hormonal) al hepatitelor cronice cu alte BCDF. A fost confirmată necesitatea utilizării probei de stimulare cu glucoză şi eufilină pentru depistarea timpurie a dereglărilor funcţiei hepatice, hormonale, ale sistemului POL/SAO în diferite forme ale hepatitelor cronice virale B şi C, îndeosebi cu activitate minimală.

A fost evidenţiată dependenţa dereglărilor funcţiei hepatice, hormonale la pacienţii cu hepatitele cronice virale B şi C de forma bolii şi de activitatea bolii.

Datele acumulate au permis elaborarea criteriilor de diagnostic timpuriu al formelor hepatitelor virale B şi C, îndeosebi cu activitate minimă, ceea ce are importanţa nu numai teoretică, ci şi practică.

Pentru diagnosticarea timpurie a insulinorezistenţei în HCV B şi HCV C, a fost confirmată necesitatea aprecierii glicemiei, insulinemiei, peptidei C, indicelui HOMA IR în dinamica PEG.

A fost demonstrată necesitatea optimizării monitoringului pacienţilor cu hepatită cronică virală C în timpul tratamentului antiviral (IFN-Peg şi ribavirină) şi după finalizarea acestuia, cu aprecierea markerilor imuni (IgA, IgM, IgG, CIC), sistemului POL/SAO, hormonilor tiroidieni pentru ameliorarea statutului pacienţilor supravegheaţi.

Aprobarea rezultatelor

Rezultatele studiului ştiinţific au fost prezentate de-a lungul anilor la: mese rotunde, simpozioane, conferinţe, congrese la nivel atât naţional (Republica Moldova), cât şi internaţional, sub formă de prezentări orale, în tipar ca articole, teze şi postere, în România, Marea Britanie, Germania, Turcia, Thailanda, Mexic, Rusia, Ucraina ş.a. (*copiile se anexează*). Materialele monografiei „Hepatitele cronice şi alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului" au fost aprobate pentru publicare de Seminarul de Profil „Medicina Internă", pe lângă Consiliul de Experţi al Ministerului Sănătăţii din Republica Moldova, proces-verbal nr. 3 din 16.06.2014.

Cele mai relevante comunicări orale cu tematica lucrării au fost prezentate la: Congresul al IX-lea Român de Gastroenterologie, Hepatologie şi Endoscopie Digestivă. Craiova, România, 2003; Conferinţa a II-a Republicană "Actualităţi în gastroenterologie: aspecte terapeutice şi chirurgicale". Chişinău, 2003; Zilele Universităţii şi Conferinţa ştiinţifică anuală a colaboratorilor şi studenţilor "Probleme actuale în medicină", consacrată „Anului Ştefan cel Mare şi Sfânt". Chişinău, 2004; Congresul II de Gastroenterologie şi Hepatologie cu participare internaţională. Chişinău; 2008; Conferinţa ştiinţifico-practică "Medicina modernă: actualităţi şi perspective", consacrată aniversării celor 40 de ani ai IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătăţii. Chişinău, 2010; Zilele Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu". 65 ani de învăţământ superior medical în Republica Moldova. Chişinău, 2010; Conferinţa Naţională în Medicina Internă din Republica Moldova cu participare internaţională. Chişinău, 2011; 7th Central European Gastroenterology Meeting CERUGEM 2012. Cluj-Napoca, România, 2012; Workshop "Gasrointestinal disorders in the metabolic syndrome: from empirical observations to evidence-based management". Cluj-Napoca, România, 2013;

Congresul al III-lea de Gastroenterologie şi Hepatologie cu participare internaţională. Chişinău, 2013; Conferinţa Naţională de Gastroenterologie şi Hepatologie cu participare internaţională. Chişinău, 2014; Primul Congres Naţional al Societăţii endocrinologilor cu participare internaţională, dedicat jubileului de 50 de ani de la formarea serviciului endocrinologic din Republica Moldova. Chişinău, 2014; Conferinţa "Abordări contemporane în diagnosticul şi tratamentul maladiilor digestive". Chişinău, 2014; Conferinţa de lansare a Proiectului CHRONEX-RD în Republica Moldova. Reţea de Excelenţă în Cercetare şi Dezvoltare în Domeniul Maladiilor Cronice. Chişinău, 2014; Congresul al XXXV-lea Naţional de Gastroenterologie, Hepatologie şi Endoscopie Digestivă. Iaşi, România, 2015; Congresul al IV-lea de Gastroenterologie şi Hepatologie cu participare internaţională, dedicat jubileului de 70 de ani de la fondarea USMF "N. Testemiţanu". Chişinău, 2015; Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference Focus on the Virus Hepatitis B. Yerevan, Armenia, 2015; Conferinţa ştiinţifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani de la fondarea USMF „N. Testemiţanu”. Chişinău. 2015; Congresul Naţional SANO-HEP “Hepatitele virale cronice – tratamente antivirale moderne” Braşov, Romania, 2015; Conferinţa ştiinţifică „Noi abordări şi perspective în tratamentul hepatitei virale cu VHC”. Chişinău, 2016; Congresul al XXXVI-lea Naţional de Gastroenterologie, Hepatologie şi Endoscopie Digestivă. Cluj-Napoca, România, 2016; Conferinţa naţională de gastroenterologie şi hepatologie cu participare internaţională „Actualităţi în gastroenterologie şi hepatologie”. Chişinău, 2016.

Teza a fost aprobată la şedinţa comună a Laboratorului de gastroenterologie al IP USMF „Nicolae Testemiţanu” şi a Disciplinei de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, proces-verbal nr. 15 din 24.06.2015.

Teza a fost aprobată la Seminarul Ştiinţific de Profil 165.01 – Fiziologia omului şi animalelor şi 161.04 – Sanocreatologia din cadrul Institutului de Fiziologie şi Sanocreatologie al AŞM, proces-verbal nr. 2 din 08.07.2016.

Teza a fost aprobată la Seminarului Ştiinţific de Profil din domeniul Științei medicale 321. Medicina generală Specialitatea: 321.01. Boli interne (gastroenterologie, pulmonologie, hepatologie, nefrologie); 321.02.Endocrinologie; 321.08. Dermatologie şi venerologie din cadrul IP Universitatea de Stat de Medicină ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, proces verbal nr.1 din din 12 septembrie 2016.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă conform cerinţelor CNA, în stil tradiţional, conţine introducere, 6 capitole cu subcapitole, sinteza rezultatelor, concluzii (10), recomandări practice (7), lista surselor bibliografice (223). Teza este ilustrată în textul de bază cu tabele (15) şi figuri/diagrame (106). O parte din tabele şi figuri sunt prezentate în anexe.

Capitolul 1 este dedicat răspândirii hepatitelor cronice virale de etiologie HBV și HCV, cît și a diferitor forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului în lume şi în Republica Moldova, influenţei factorilor principali de risc asupra apariţiei patologiilor de bază ale ficatului. A fost efectuată analiza detaliată a datelor bibliografice privind mecanismele fiziologice ale metabolismului hormonilor sistemului hipofizar-adrenal, sistemului tiroidian şi celui endocrin al pancreasului, în normă şi în cazul patologiilor hepatice. Este elucidat rolul stresului oxidativ şi al mecanismelor de apărare ale sistemelor POL-SAO în normă şi în cazul diferitor patologii hepatice. Este prezentată detaliat evoluţia terapiei antivirale în hepatita cronică virală C în lume şi în Republica Moldova.

Capitolul 2 conţine descrierea materialelor proprii, a etapelor cercetării, criteriile de includere şi cele de excludere în fiecare etapă a studiului, metodele folosite în fiecare etapă de pacienţii incluşi în studiu. În etapa întâi au fost investigate 1451 de persoane, în etapa a 3-a au fost evaluaţi 265 de pacienţi cu diferite forme de hepatită cronică B şi C, în etapa a 5-a sunt prezentate rezultatele tratamentului pacienţilor cu hepatită cronică C, 54 de persoane. În studiu a fot folosită o gamă largă de metode clinice, biochimice, hormonale, care cuprind starea funcţională a ficatului, a sistemului endocrin şi a sistemului POL-SAO în diverse forme de BCDF, inclusiv HC B şi C, în funcţie de forma şi amploarea activităţii procesului hepatic. O caracteristică aparte a acestui studiu este îl reprezintă testul de efort cu eufilină şi glucoză elaborat de autor, test ce oferă o bază teoretică în acest capitol.

În *Capitolul 3* sunt prezentate rezultatele propriilor studii asupra frecvenței hepatitelor cronice virale a unui contingent limitat de persoane care se considerau aproape sănătoase (1451),. Au fost evidenţiaţi factori de risc principali care influenţează dezvoltarea hepatitelor cronice virale și a altor boli cronice difuze hepatice. La toate persoane incluse în studiu a fost studiată simultan acţiunea stării funcţionale a ficatului asupra principalelor sindroame hepatice (citoliza, colestaza, inflamaţia imună şi hepatodepresia). În acelaşi timp, în cazul hepatitelor cronice virale și alte forme BCDF a fost examinat profilul hormonal ce caracterizează funcţia

sistemului hipofizo-adrenal, funcţia glandei tiroide şi a pancreasului endocrin (ACTH, STH, prolactina, cortizolul, TSH, T3, T4, insulina, peptida C, HOMA IR).

În *Capitolul 4* sunt prezentate: examinarea pacienţilor cu hepatită cronică de etiologie virală HBV la adulți, caracteristicile lor clinice, descrise în detaliu, indicatorii de bază ai sindroamelor hepatice pe stomacul gol în dinamica testului cu eufilină şi glucoză. Sunt elucidaţi detaliat indicatorii testelor hepatice în diferite forme de hepatită cronică B, în funcţie de forma bolii şi de activitatea procesului hepatic. Pentru prima dată a fost studiat profilul hormonal, ce reflectă funcţia hipofizară, a glandei tiroide, a glandelor suprarenale, a aparatului insular pancreatic la pacienţii cu diferite forme de hepatită cronică B. Concomitent, în cazul tuturor studiilor clinice ale hepatitelor cronice de etiologie HBV, au fost cercetate peroxidarea lipidelor şi sistemul antioxidant nu numai pe stomacul gol, ci şi în dinamica probei eufilin-glucozice. Această abordare a relevat un dezechilibru ascuns în sistemul POL şi SAO în diferite forme de hepatită cronică B. O atenţie deosebită a fost acordată formelor mai puţin studiate, cu activitate minimă a hepatitelor cronice B (HbeAg-, HBsAg-).

În *Capitolul 5* este prezentată examinarea pacienţilor cu hepatită cronică de etiologie virală HCV la adulți, cu descrierea detaliată a simptomatologiei clinice, cu elucidarea indicatorilor de bază ai sindroamelor hepatice a jeun şi în dinamica testului de efort eufilin-glucozic. Sunt elucidaţi în detaliu indicatorii testelor hepatice în funcţie de activitatea procesului hepatic în hepatita cronică virală C. Pentru prima dată a fost studiat profilul hormonal complex, cu cercetarea funcţiei hipofizare, a glandei tiroide, a glandelor suprarenale, a aparatului insular pancreatic la bolnavii cu hepatită cronică virală C. Totodată, în cazul tuturor studiilor clinice ale hepatitei cronice virale C, a fost analizată peroxidarea lipidelor şi sistemul antioxidant atât pe stomacul gol, cât şi în dinamica probei cu eufilină şi glucoză. Această abordare a depistat un dezechilibru ascuns în sistemul POL şi SAO în formele mai puţin studiate, cu activitate minimă a hepatitei cronice virale C.

La finele capitolului în paragraf separt sunt reprezentate rezultatele tratamentului antiviral (TAV) al pacienţilor cu hepatită cronică C, după cum se reflectă în subcapitolul 5.4. Datele au fost estimate prin studiul clinic şi cel de laborator complex al funcţiei hepatice înainte de iniţierea tratamentului şi la monitorizarea procesului la 12, 24 şi 48 de săptămâni de observaţie şi 6 luni de la finalizarea tratamentului antiviral. Pentru prima dată în monitoringul pacienţilor a fost introdusă evaluarea sistemului de peroxidare a lipidelor şi a SAO împreună cu indicatorii imunităţii umorale, pentru optimizarea tratamentului antiviral. Perfecţionarea monitorizării

pacienţilor supuşi TAV ne-a permis să determinăm o lipsă de normalizare a acestor indicatori la sfârşitul tratamentului la pacienţii cu răspuns viral susţinut.

Capitolul 6 este o continuare logică a cercetărilor efectuate şi prezentate în capitolul 4.

Pe baza datelor obţinute a fost realizat diagnosticul diferenţiat al hepatitelor cronice de etiologie virală cu alte forme de boli cronice difuze ale ficatului (hepatopatie, steatoză, ciroză).

Pe baza analizelor biochimice, a testelor imunologice şi hormonale efectuate, a fost elaborat diagnosticul diferenţiat al diferitor forme de hepatită cronică B în funcţie de forma şi activitatea bolii. O abordare similară a fost făcută şi în hepatita cronică virală C. Conform principalilor indicatori studiaţi, a fost realizat diagnosticul diferenţiat al funcţiei hepatice la pacienţii cu hepatită cronică C cu valorile corespunzătoare ale diferitor forme de hepatită cronică B. Pe baza studiului efectuat a fost elaborată o platforma nouă în patogeneza hepatitelor cronice virale B și C la adulți, care unește mecanisme complicate cu includerea acțiunii hormonilor de stres, hormonilor hipofizei, hormonei glandei tiroide, stresului oxidativ cu activarea răspunsului imun, cu dereglarea metabolismului lipidic, dezvoltarea insulinorezistenței, activarea sistemelor POL/SAO în contextul legăturilor bidirecționale.

Etapa de conchidere a studiului este reprezentată prin paragraful „Sinteza rezultatelor obţinute”, în care sunt oglindite rezultatele respective, cu elucidarea lor ulterioară conform datelor literaturii şi viziunii personale a autorului.

La sfârşitul fiecărui capitol sunt prezentate concluzii ce rezultă din esenţa rezultatelor expuse.

La sfârşitul lucrării sunt prezentate concluzii generale şi recomandări practice, care reflectă esenţa cercetărilor realizate.

Lista bibliografică conţine 223 de surse, dintre care: 190 de lucrări ale autorilor străini, 14 lucrări ale autorilor autohtoni, 19 lucrări ale autorului, ce reflectă esenţa studiului realizat atât la nivel naţional (10), cât şi la nivel internaţional (9).

1. HEPATITELE CRONICE VIRALE B ŞI C LA ADULȚI: FRECVENȚA, FACTORII DE RISC, MODIFICĂRILE METABOLICE ŞI HORMONALE ÎN APARIȚIA ŞI PROGRESAREA BOLII

1.1. Răspândirea hepatitelor cronice virale B şi C la adulți în cadrul altor boli cronice difuze hepatice în lume şi în Republica Moldova

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF), în special hepatitele cronice (HC) şi cirozele hepatice (CH), reprezintă o problemă majoră a hepatologiei moderne [1]. Mortalitatea prin BCDF a constituit în medie în Europa 14,3 cazuri la 100000 populaţie, iar CH ocupă locul cinci în structura cauzelor de deces. În fiecare an, în Europa aproximativ 70000 de persoane decedează din cauza BCDF în stadiul de CH, care şi reprezintă, în majoritatea cazurilor, stadiul final al hepatitelor cronice virale B, C, D.

Numeroase studii epidemiologice, efectuate în diferite zone ale lumii, inclusiv în Europa, au înregistrat o prevalenţă înaltă a infecţiei cronice cu virusul hepatic B [2]. În prezent există date conform cărora circa 2 miliarde din populaţia lumii au suportat în antecedente infecţia cu virusul hepatic B (VHB), dintre care portajul cronic de HBsAg se identifică la 240-400 milioane de persoane [4]. Răspândirea portajului de HBsAg în diferite zone geografice este neuniformă: de la 19% în Africa şi 16% în Filipine până la 2,4-4,7% în India şi 0,2-0,5% în SUA.

O altă cauză a BCDF o reprezintă infecţia cu virusul hepatic C (VHC), cu o răspândire globală de 64-170 mil. sau circa 3% din populaţia lumii (OMS, 2014). Frecvența infecţiei VHC în Europa de Vest constituie 0,4-4,5% [6], fiind mai mare în Europa de Est şi în Orientul Mijlociu.

Actualmente sunt cunoscute şase genotipuri ale virusului VHC cu gradare de la 1 până la 6. Apartenenţa la un anumit subtip se notează cu litere latine ce însoţesc cifra genotipului: HCV 1a, 1b, 1c, 2a etc. La moment se cunosc mai mult de 100 de subtipuri ale VHC [55].

Infecţia cu virusul hepatic C se caracterizează printr-un grad de cronicizare mai înalt, comparativ cu infecţia VHB, şi constituie 80-85% [9; 56]. Decesele prin complicaţiile CH în infecţia VHC constituie anual ≈ 44%, iar dezvoltarea cancerului hepatic primar la acest contingent se estimează în proporţie de 1-5% anual [57].

Evidenţa statistică a bolnavilor cu hepatite virale (înregistrarea HCV B) s-a început pe teritoriul Republicii Moldova în anul 1966. În acea perioadă, răspândirea HCV B constituia 34,3 cazuri la 100.000 populaţie [58]. Treptat, ponderea HC virale B în ţara noastră a crescut, atingând deja în anii 1997-2014 o răspândire înaltă. S-a început înregistrarea HC virale C,

inclusiv a cirozelor virale B, C, D. Din 1997 până în 2014, mortalitatea din cauza CH, preponderent virale B, C, D, ocupă stabil locul trei în structura cauzelor de deces în RM printre persoanele adulte, îndeosebi la cele în vârstă aptă de muncă [59].

Dinamica indicilor mortalităţii din cauza BCDF în perioada 1997-2014 este următoarea: începând cu anul 1997 (81 cazuri la 100.000 populaţie), indici maximali s-au înregistrat în 2005 (101,8 cazuri la 100.000 populaţie), cu o scădere ulterioară din 2006 până în 2009 (97,2 – 96,3 – 91,1 – 91,5 cazuri la 100.000 populaţie), cu o majorare semnificativă în anul 2010 (99,2 cazuri la 100.000 populaţie), urmând apoi o diminuare a indicelui în 2011-2012 (79,8 şi 81,6/100.000 populaţie) şi 2013-2014 (70,7-75,5/100.000 populaţie), toate aceste cifre fiind superioare indicilor din cele 27 de state europene. În ţările vecine (România, Ucraina, Federaţia Rusă), acest indice constituie respectiv 46,7, 40,6, 32,6 cazuri la 100.000 populaţie [31].

În perioada 2002-2012, incidenţa bolilor cronice difuze ale ficatului a crescut de la 183,9 până la 264,39 cazuri la 100.000 locuitori, cu o descreştere nesemnificativă în anii 2013-2014 (226,7–223,9/100.000 populaţie), comparativ cu anul 2012. Prevalenţa este într-o ascensiune continuă: de la 1488,3 (în 2002) până la 2254,07 (2012) şi 2308,8-2349,3 (2013-2014) cazuri/100.000 populaţie. Incidenţa în 2014 a constituit 121,75%, iar prevalenţa – 157,85% din indicii similari în anul 2002. Conform datelor statisticii oficiale a MS al RM, hepatitele cronice de etiologie virală constituie până la 54,76% din totalul hepatitelor cronice, proporţia lor crescând pe parcursul anilor 2002-2014.

Prevalenţa HC de etiologie VHB s-a majorat de la 328,9 (în 2005) până la 454,5 (2009); 588,2 (2012); 654,0 (2013); 709,6 (2014) cazuri la 100.000 populaţie, iar incidenţa – de la 41,9 (în 2005) până la 57,3 (2009); 65,96 (2012); 60,2 (2013); 61,3 (2014) cazuri la 100.000 populaţie.

Respectiv a sporit şi prevalenţa CH VHB de la 30,5 (anul 2005) până la 50,1 (2009); 58,5 (2012); 59,6 (2013); 61,5 (2014) cazuri la 100.000 populaţie. Este în creştere şi incidenţa cirozelor virale B: de la 7,4 (în 2005), 10,8 (2009) până la 10,3 (2012) şi 8,6–9,5 (2013-2014) cazuri la 100.000 [59].

Comparativ cu hepatitele cronice, etiologia virală a cirozelor hepatice (CH) în Republica Moldova, până în anul 2004, era confirmată mai rar şi rata CH virale din totalul de CH nu depăşea 20%. Pe parcursul ultimilor ani se observă o tendinţă de diagnosticare mai frecventă a infecţiilor virale hepatice la bolnavii cu ciroze hepatice, rata atingând 44,95% din contingentul total al pacienților cu BCDF în 2014.

În ţara noastră este înregistrată şi o pondere mare a infecţiei cu VHC printre pacienţii cu HC şi CH. Prevalenţa HC VHC în perioada 2005–2009 se dublează – de la 106,4 (în 2005) până la 210,0 (2009); 313,2 (2012); 335,8 (2013); 364,4 (2014) cazuri/100.000 populaţie. Incidenţa s-a majorat de la 21,6 (anul 2005) până la 31,1 (2009); 36,04 (2012); 34,0 (2013); 37,2 (2014) cazuri/100.000 populaţie.

Prevalenţa CH VHC în aceeaşi perioadă de asemenea creşte: de la 21,4 (în 2005) până la 38,7 (2009); 50,1 (2012); 50,4 (2013); 52,8 (2014) cazuri /100000 populaţie. Incidenţa la fel a sporit de la 6,1 (anul 2005) până la 8,1 (2009); 7,1 (2012); 6,3 (2013); 7,4 (2014) cazuri/100.000.

Prevalenţa CH de etiologie VHC s-a majorat de 2,47 ori, ceea ce este mai mult decât datele privind cirozele hepatice VHB, care au crescut de 2,02 ori în anul 2014, comparativ cu 2005.

Concomitent cu creşterea indicilor de morbiditate prin HC şi CH de etiologie virală B şi C, în Republica Moldova, în anii 2005/2009/2012/2013/2014 se atestă o scădere a indicilor mortalităţii prin CH: de la 101,8 (în 2005) până la 91,5 (2009); 81,6 (2012); 70,3 (2013); 75,2 (2014) cazuri/100.000 populaţie. Tendinţa de reducere a mortalităţii cauzate de CH în ţara noastră, în paralel cu creşterea morbidităţii prin HC şi CH, se explică prin perfecţionarea mecanismelor de asistenţă medicală la toate nivelele – de la MS RM până la medicii de familie – prin existenţa medicamentelor compensate, folosite în hepatologie. Însă cifrele prezentate de statistica oficială nu reflectă situaţia reală privind frecvenţa BCDF în rândurile populaţiei adulte din Moldova, având în vedere evoluţia lor deseori asimptomatică sau cu semne clinice şi paraclinice minore. Bolnavii cu patologie hepatică deseori sunt diagnosticaţi ocazional.

Acest fapt confirmă că sunt necesare studii profilactice complexe asupra persoanelor care se consideră sănătoase, cu cercetarea situaţiei reale a frecvenţei HC şi a altor forme de BCDF. Menţionăm că metodele de diagnosticare a stării funcţionale a ficatului în BCDF, în special în HCV B şi HCV C, sunt bazate pe aprecierea ALT, AST, FA, GGTP o dată, a jeun, ceea ce face dificilă aprecierea hepatitei cronice cu activitate minimă. Totuşi, organismul uman reprezintă un sistem dinamic, iar tulburările minime, mascate, care se produc în celulele hepatice în etapele timpurii de leziune pot fi diagnosticate numai cu ajutorul probelor de stimulare speciale [54].

1.2. Factorii de risc în dezvoltarea hepatitelor cronice virale B și C la adulți şi a altor boli cronice difuze ale ficatului

Evoluţia hepatitelor cronice, inclusiv a celor virale B, C, este dependentă de mulţi factori, şi anume: particularităţile virusurilor, starea pacientului infectat, factorii de mediu, bolile asociate etc. [4; 60].

Cronicizarea infecţiei acute cu VHB este posibilă, dar nu obligatorie şi depinde de o serie de factori condiţionaţi de particularităţile virusului şi ale organismului-gazdă [58; 61] (Tabelul 1.2.1).

Tabelul 1.2.1. Factorii care influenţează asupra cronicizării infecţiei cu VHB

Factorii gazdei	Factori virali
• Susceptibilitate genetică a pacientului; • Acţiune incompletă a IFN asupra hepatocitelor; • Stări imunodeficitare; • Anticorpi faţă de antigenele nucleocapsidice; • Alterarea recunoaşterii imune a AgHBe de către limfocite; • Anomalii ale funcţiei limfocitare şi celei umorale; • Răspuns anti-idiotip; • Sexul, vârsta şi factorii hormonali; • Alcoolismul, tabagismul, utilizarea drogurilor, steatoza hepatică, bolile concomitente grave.	• Sechestrarea VHB în locuri inaccesibile sau greu accesibile pentru celulele sistemului imun; • Integrarea VHB în genomul gazdei; • Producerea de virusuri-mutanţi; • Interferenţă cu prelucrarea antigenelor virale; • Genotipul virusului B; • Producerea în exces a HBsAg; • Sinteza mediatorilor moleculari, • Nivelul înalt de viremie sau infecţia concomitentă cu virusuri hepatotrope (CMV, EVB, HSV).

Aproximativ 25% din adulţii infectaţi cu VHB în copilărie decedează ulterior, din cauza cirozei hepatice sau a cancerului hepatic. Suportarea hepatitei virale acute B la vârsta adultă se soldează cu însănătoşire după şase luni în 75% cazuri [62]. Cel mai frecvent se cronicizează infecţiile cu genotipul B al VHB (Asia de Sud şi de Est, Indonezia, insulele Oceanului Pacific etc.) şi cu genotipul C al VHB (Asia de Sud şi de Est, insulele Oceanului Pacific, Australia, Brazilia, SUA etc.) [63].

Viremia înaltă de asemenea contribuie la progresarea rapidă a HC până la CH. Astfel, la pacienţii cu infecţie VHB forma HBeAg+, nivelul viremiei ADN >20.000 IU/ml corelează cu riscuri crescute de transformare a HCV B în CHV B. Însă, la bolnavii cu infecţie virală B forma HBeAg-, deja la concentraţia ADN >2000 IU/ml există un risc major de progresare a HCV B în CHV B. Frecvenţa şi viteza de dezvoltare a cirozelor hepatice, în caz de infecţie cu VHB, sunt

influenţate şi de persistenţa de durată a următorilor indici: creşterea activităţii enzimelor de citoliză ALT şi AST, gradul înalt de activitate histologică şi fibroză hepatică [4; 62].

La transformarea CH de etiologie VHB în cancer hepatic primar contribuie o serie de factori: vârsta înaintată, sexul masculin, alcoolismul, tabagismul, utilizarea drogurilor, prezenţa în alimentaţie a cerealelor infectate cu aflatoxină, anamneza familială de cancer.

Factorii implicaţi în cronicizarea hepatitelor cronice virale C de asemenea derivă din particularităţile individuale ale persoanei infectate şi depind mult de particularităţile virusului. Prognosticul este cu atât mai nefavorabil, cu cât mai mare este vârsta la care s-a produs infectarea. Bărbaţii sunt mai predispuşi la cronicizare, comparativ cu femeile. Consumul de alcool, de droguri, hipersideremia, diabetul zaharat, sindromul metabolic cu steatoză hepatică şi insulinorezistenţa sunt factori ce contribuie la progresarea HC de etiologie virală C în ciroza hepatică.

Transformarea HC în CH este condiţionată, în mare parte, de activitatea histologică înaltă şi de fibroza extinsă în ficat, de viremia înaltă, de genotipul 1b. Infecţiile concomitente cu alte virusuri hepatotrope de asemenea contribuie la progresarea hepatitelor cronice virale în ciroze hepatice. La 10-40% din pacienţii cu coinfecţii cu VHB, HIV, în lipsa tratamentului antiviral, se dezvoltă CH [64]. Evoluţia nefavorabilă a bolii hepatice virale este influenţată şi de stările imunodeficitare din cadrul bolilor de sistem şi celor autoimune, hematologice, endocrine. Dintre factorii de risc, în progresarea HC virale are o importanţă mai semnificativă prezenţa ficatului gras nealcoolic.

Studierea frecvenţei steatozei hepatice nealcoolice (SNA) şi a steatohepatitei nealcoolice (SHNA) în cadrul populaţiei generale a SUA a evidenţiat prezenţa SNA la 27-34% din persoanele examinate [65]. În Europa, steatoza hepatică a fost determinată la 2,6–10% din populaţia generală. În ţările Europei Occidentale, acest indice a constituit 20-40%, în cele ale Orientului Mijlociu – 20-30%, în Orientul Depărtat – 15%. SHNA a fost depistată în 10-20% cazuri la populaţia generală, iar printre persoanele cu obezitate – în 37% cazuri [66]. În general, prevalenţa ficatului gras nealcoolic a crescut de două ori în ultimii 20 de ani, în special în Orientul Mijlociu şi cel Depărtat, în Africa, America Latină etc. [1; 67].

Ficatul gras nealcoolic se asociază frecvent cu hepatita virală C, provocând accelerarea apoptozei, fibrozei şi, în final, a cirozei hepatice. Se deosebesc două mecanisme distincte de dezvoltare a steatozei în HC virală C: „viral” în genotipul 3a şi „metabolic” în genotipurile non-3 ale VHC [68]. Apariţia steatozei „metabolice” în HC VHC (genotipuri non-3) se produce cu implicarea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor, apariţia dezechilibrului adiponectinei,

leptinei, citokinelor proinflamatoare [68]. La pacienţii cu acest tip de steatoză se determină obezitate visceralǎ, insulinorezistenţă. A fost stabilită o corelaţie directă între activitatea replicativă a virusului şi steatoza hepatică în HC virală C [48; 69]. La apariţia şi progresarea steatozei/steatohepatitei în cadrul infecţiei virale VHC contribuie: obezitatea, diabetul zaharat tip II, insulinorezistenţa [14; 31; 45].

Prevalenţa obezităţii pe glob este neuniformă şi depinde de gradul dezvoltării economice a ţării, de rasă şi sex, de particularităţile de alimentaţie şi de atitudinea tradiţională a populaţiei faţă de suprapondere. La nivel global, prezenţa obezităţii (IMC>25%) se estimează în proporţie de ≈ 42% din populaţia totală; IMC >30% – la 12% din populaţia globului pământesc. La examinarea prevalenţei obezităţii în lume (la 6 milioane 437 mii persoane de ambele sexe cu vârsta > 30 de ani), rata persoanelor cu IMC normal a fost depistată la 24,3% din bărbaţi şi 24,6% din femei. Un IMC >25 s-a determinat la 40% dine bărbaţi şi 43% femei, iar IMC > de 30 – la 9% bărbaţi şi 15% femei. Persoanele cu obezitate suferă mai frecvent de ficatul gras, sindromul metabolic, boli cardiovasculare, precum şi endocrine [70].

Printre factorii de risc, alcoolismul are un rol important în dezvoltarea şi progresarea BCDF [19; 65], fapt confirmat de scorul ETOh (raportul dintre viteza mortalităţii populaţiei şi numărul de trialuri consacrate particularităţilor bolii). Scorul ETOh pentru BCDF condiţionate de alcool (A, B, C, D, F) a constituit 358 de puncte, în comparaţie cu 1,4 puncte în HC VHB, 4,9 în HC VHC şi 15,2 în ciroza biliară primară. Circa 4,6% din decesele timpurii sunt legate de consumul abuziv de alcool [71]. În Europa decesele condiţionate de alcoolism constituie 11,6% din mortalitatea generală. S-a stabilit diferenţa în funcţie de sex privind mortalitatea cauzată de abuzul de alcool: la bărbaţi – 11% şi la femei – 1,8%. Se consideră că doza hepatotoxică pentru bărbaţi constituie depăşirea consumului a 40-80 g de etanol pur pe zi, ceea ce corespunde cu 100-200 ml rachiu (40% tărie) sau cu 400-800 ml vin sec (10% tărie), sau cu 800-1600 ml bere (5%). Doza inofensivă pentru femei nu trebuie să depăşească 20 g etanol pur pe zi [17].

În Republica Moldova, conform datelor OMS (anul 2011), în perioada 2003–2005 s-au consumat 23,39 litri/an pe cap de locuitor (cu vârsta peste 15 ani), inclusiv bărbaţii – 32,04 litri/an şi femei – 13,57 litri/an. Indicele similar la nivel global, în aceeaşi perioadă, a constituit 18,2 litri, iar în medie pe Europa – 12,2 litri. În anii ulteriori în Republica Moldova volumul alcoolului consumat a constituit ≈ 20,6 litri per cap de locuitor [18].

Printre factorii de risc independenţi care accelerează progresarea BCDF un loc important îl ocupă fumatul. Nicotina pătrunde în organism pe căile digestivă, respiratorie şi cutanată. Pe măsură ce nicotina intră în organism, ea este rapid distribuită în sânge, de asemenea poate trece

bariera hematoencefalică. Metabolizarea are loc în ficat (circa 80-90%). În cazul bolilor hepatice de origine virală, la fumătorii inveteraţi, comparativ cu nefumătorii, mai frecvent se dezvoltă steatoza hepatică, insulinorezistenţa, fibroza avansată, precum şi cancerul hepatic. Fumatul are acţiune multiplă asupra diferitor sisteme ale organismului uman (respirator, cardiovascular, osteoarticular, endocrin şi nervos central) [71]. Pentru prima dată, acţiunea stimulatoare a nicotinei asupra axului hipotalamo-hipofizar a fost descrisă de Balfour (1989). Nicotina imită efectele acetilcolinei asupra receptorilor centrali nicotin-acetilcolinergici. În hipotalamus există cel puţin trei tipuri de zone-ligande de nicotină. Acţiunea stimulatoare a nicotinei asupra neuronilor se realizează în mod direct sau pe căi indirecte, provocând eliberarea acetilcolinei sau a neurotransmiţătorilor monoaminergici (dopamină, noradrenalină, serotonină).

Alimentaţia neraţională de asemenea poate provoca o acţiune nefavorabilă asupra stării de sănătate a omului. Alimentaţia incorectă poate duce la dereglarea metabolismului glucidelor şi al lipidelor, care favorizează depunerea grăsimilor la nivel celular, inclusiv hepatocitar, cu dezvoltarea ulterioară a steatozei hepatice, a sindromului de insulinorezistenţă, a sindromului metabolic, care necesită monitoring şi tratament medicamentos la specialiştii în domeniu.

În anii 1950-1990, în sistemul agricol al ţării noastre au fost utilizate pe larg diferite substanţe chimice sub denumirea generală de „pesticide”. Pesticidele au efecte toxice multiple, în special la nivelul ficatului. Până în prezent, aceste substanţe sunt aplicate pe larg în gospodăriile private şi pe terenurile individuale nu doar în Moldova, ci şi în alte ţări [72; 73]. La persoanele cu contact de durată cu pesticidele, mai frecvent sunt diagnosticate diferite maladii, inclusiv hepatice [21; 22].

Datele prezentate denotă existenţa multiplilor factori de risc care contribuie la apariţia (alcoolismul, obezitatea, steatoza hepatică) sau care susţin progresarea hepatitei cronice (inclusiv HCV C şi HCV B) până la ciroză hepatică. Actualmente, în Republica Moldova lipsesc studii detaliate privind factorii de risc pentru populaţia ţării noastre şi impactul lor asupra frecvenţei BCDF, inclusiv în HCV B şi HCV C. Există publicaţii unice consacrate factorilor de risc ce influenţează progresarea hepatitelor virale [31; 74]. Această problemă însă necesită o elucidare mai complexă şi mai detaliată.

1.3. Metabolismul hormonilor în condiţii fiziologice şi în cadrul hepatitelor cronice virale B și C și altor BCDF la adulți

Celula vie a organismului uman, inclusiv hepatocitul, funcţionează similar unei uzine chimice. Această capacitate este susţinută de enzimele celulei, care catalizează doar un tip de reacţie chimică, posedând o specificitate înaltă. Este important faptul că celula posedă capacitatea de autoreglare. Ea poate „deconecta" sinteza enzimelor necesare pentru formarea unui produs din precursori, dacă acest produs nimereşte în celulă din mediul extern. Acest mecanism de autoreglare contribuie la stabilitatea funcţională a celulei şi la activitatea eficientă a mecanismelor ei energetice [75].

Însă, la nivelul întregului organism, mai există şi alte sisteme de autoreglare, destinate să asigure adaptarea individului la condiţiile de mediu şi la cele din interior. Se va ţine cont şi de rolul sistemului nervos central, de mecanismele de reglare hipotalamo-hipofizare, de hormonii produşi de glandele endocrine (glanda tiroidă, suprarenalele, pancreasul, gonadele) [76].

Hormonii influenţează funcţionarea întregului organism, modulează funcţiile specifice (excitabilitate, respiraţie, digestie), dar influenţează şi procesele biologice: creşterea, îmbătrânirea, utilizarea energiei, reacţiile emoţionale, susceptibilitatea la stres. Nivelul final al acţiunii hormonilor este localizat în ţesuturile-ţintă, care conţin formaţiuni specifice pentru legătură – receptori hormonali. Receptorii pentru hormonii proteici şi peptidici sunt situaţi pe partea externă a membranei celulare [77].

Receptorii hormonilor steroizi se găsesc în citoplasma şi în nucleul celulelor. O caracteristică generală a receptorilor este respectarea structurii chimice şi spaţiale strict specifice hormonului. Până în prezent, mecanismele fine ale acţiunii hormonilor încă nu sunt cunoscute pe deplin şi sunt deci în stadiu de cercetare [76; 77; 78].

Ficatul şi hormonii

La nivelul ficatului se produc o serie de modificări esenţiale ale diferitor substanţe – de la moleculele mai simple până la cele mai complexe, hormonale. Procesele se desfăşoară în raport cu necesităţile structurii constitutive şi funcţionale a ficatului şi depind de necesităţile întregului organism [79]. Ficatul participă la asigurarea şi la reglarea diverselor tipuri de metabolism: glucidic, lipidic, proteic, vitaminic, precum şi mineral Este considerabil rolul ficatului în procesele de formare şi de secreţie a bilei, de dezintoxicare, în reglarea proceselor de creştere şi de dezvoltare a organismului, în menţinerea funcţiilor sexuale normale şi a răspunsului

imunologic adecvat. Toate aceste funcţii hepatice se realizează cu implicarea hormonilor produşi de glandele endocrine. Hormonii sintetizaţi de glandele-ţintă endocrine (hormonii steroizi, sexuali, tiroidieni, glucocorticoizii) participă la reglarea sintezei hormonilor tropi omonimi prin mecanisme „feedback". Această legătură poate avea punctul de conexiune situat în hipofiză sau la nivelul hipotalamusului şi poate fi dereglată în patologia hepatică.

Hormonii hipofizari (hormonul adrenocorticotrop, hormonul somatotrop, prolactina) şi ficatul

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) sau *corticotropina* este hormonul hipofizar ce controlează trofica şi activitatea secretorie a suprarenalelor [76; 77]. Sistemul ACTH-glucocorticoid este efectiv implicat în funcţionarea mecanismelor complexe de adaptare a organismului la stres. Orice patologie somatică, inclusiv bolile cronice difuze ale ficatului, reprezintă un stres de durată variată pentru organismul uman.

În baza celor expuse, se poate sugera că în patologia ficatului nivelul ACTH poate fi modificat. Totodată, sunt puţine publicaţii bazate pe studierea ACTH în serul sangvin al pacienţilor cu BCDF [34; 46]. Au fost prezentate date privind cercetarea hormonilor ACTH, STH şi a cortizolului la copii cu hepatite cronice virale B şi C, înainte şi după tratamentul antiviral cu viferon (α-interferon) [33]. Autorul a depistat dereglări evidente în statutul hormonal, îndeosebi în concentraţia ACTH (cortizol, STH) la copiii cu HCV B şi HCV C cu vârsta peste 12 ani.

Printre hormonii axului hipotalamo-hipofizar-hepatic, un rol deosebit îi revine *hormonului somatotrop (STH).* STH are o importanţă majoră pentru stimularea creşterii celor mai multe ţesuturi ale organismului, capabile de creştere. Acţiunile biologice ale hormonului de creştere sunt multiple, nelimitate la un anumit organ-ţintă. Somatotropina afectează semnalul insulinic la nivel postreceptor în ficat, producând efect diabetogen [80]. Efectele STH asupra metabolismului electroliţilor constau în pozitivarea bilanţului Ca, P, Mg şi în retenţia Na, K, Cl.

În pofida existenţei unor relaţii certe între STH şi ficat, există puţine cercetări prin care s-a determinat concentraţia lui în BCDF [81]. În aceste studii a fost apreciată concentraţia STH, în special, în ciroza hepatică şi doar lucrări unice reflectă acest parametru la pacienţii cu hepatite cronice. Majoritatea autorilor au determinat majorarea nivelului STH la bolnavii cu ciroză hepatică şi la cei cu hepatite cronice [82; 83] a jeun, şi mai rar în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină [23].

În ultimele decenii au fost realizate investigaţii ale interrelaţiilor insuficienţei pituitare a somatotropinei cu sindromul metabolic, insulinorezistenţa, obezitatea, dislipidemia, hipertensiunea arterială [35; 36]. La pacienţii cu deficit pituitar al STH mai frecvent se dezvoltă obezitatea centrală şi cea viscerală, bolile cardiovasculare, scade masa musculară [35]. Publicaţiile consacrate insuficienţei somatotropinei acordă o atenţie deosebită apariţiei steatozei hepatice [84].

Analizând publicaţiile precedente consacrate aprecierii nivelului ACTH, STH la pacienţii cu hepatite cronice de etiologie virală B şi C, concluzionăm că ele sunt insuficiente, cu toate că determinarea acestor parametri ar putea elucida unele mecanisme patogenetice fine ale evoluţiei procesului patologic în ficat.

Prolactina (PRL). Pentru organismul feminin, prolactina este indispensabilă. la femeia însărcinată, aceasta se depistează în concentraţii sporite, care sunt menţinute de nivelul estrogenic crescut. După naştere se activează lactaţia. Efectul lactogen la femeile însărcinate blochează estrogenii şi progesteronul. Hiperprolactinemia inhibă sistemul hipotalamo-hipofizar-gonadotrop şi constituie una dintre cauzele care duc la infertilitate. În perioada de post-partum, cantitatea de estrogeni scade, iar secreţia prolactinei este stimulată de excitaţia mecanoreceptorilor mameloanelor glandelor mamare, şi viceversa, lactogeneza este stimulată de prolactină. Prolactina inhibă ovulaţia prin inhibiţia FSH şi a factorului de eliberare a gonadotropinei.

Prolactina posedă efect analgezic, participă la creşterea şi dezvoltarea organismului uman, la formarea mielinei. În inflamaţii şi infecţii, prolactina are acţiune imunostimulatoare, prin stimularea creşterii markerilor inflamatori [37]. Preparatele imunosupresoare, glucocorticoizii scad activitatea prolactinei. Ea are un rol important de osmoreglare, reproducere, posedă efect metabolic şi endocrin. Majorarea cronică a nivelului de prolactină, indusă de antagoniştii dopaminergici, este asociată creşterii aportului alimentar, cu acumularea ţesutului adipos în exces. Prolactina are efect inhibitor asupra adiponectinei, ceea ce cauzează scăderea, disponibilitatea glucozei şi a acizilor graşi liberi la periferie [85]. Prolactina interferează de asemenea cu efectul insulinei la nivelul celulei adipoase. Toate aceste efecte ale sale intensifică rezistenţa la insulină, provocând insulinorezistenţă periferică [86; 87]. Studierea concentraţiei prolactinei în grupul de pacienţi cu hepatită cronică B a relevat valori crescute ale hormonului versus grupul de control [38]. Implicarea prolactinei în mecanismele reglării funcţiei excretorii a ficatului a fost demonstrată în cercetarea efectuată pe şobolani cu colestază experimentală [88].

A fost demonstrată influenţa prolactinei asupra vitezei fluxului bilei şi a concentraţiei bilirubinei în bilă.

Fenomenele descrise confirmă existenţa în organism a unui sistem metabolic-funcţional integral, care cuprinde următoarele niveluri: *hipotalamus – hipofiză – ovare – ficat*, dar există puţine studii în acest domeniu.

Hormonul corticosuprarenalelor (cortizolul) şi ficatul

În prezent se cunosc mai mult de 30 de compuşi izolaţi din cortexul suprarenal, dintre care numai doi sunt de importanţă primordială pentru funcţia endocrină a glandelor corticosuprarenale. Aceştia sunt *cortizolul* (asigură 95% din activitatea hormonilor glucocorticoizi circulanţi), ca principal hormon glucocorticoid, şi *aldosteronul* – ca mineralo-corticoid (acoperă 95% din activitatea mineralo-corticoidă). Concentraţia plasmatică a hormonilor glucocorticoizi se menţine în limite constante printr-un mecanism de autoreglare şi de control, asigurat aproape integral de ACTH adenohipofizar [89; 90].

Acţiunile hormonilor glucocorticoizi sunt predominant metabolice şi se datorează activării transpoziţiilor dintre grăsimi, carbohidraţi şi proteine, implicând în principal ficatul, ţesutul adipos şi muşchiul scheletic. Cortizolul influenţează creşterea depozitelor de glicogen în *metabolismul glucidic* prin gluconeogeneză pe seama proteinelor şi scade utilizarea glucozei la periferie prin scăderea glicogenofosforilării. În consecinţă, creşte glicemia şi cantitatea de glicogen în ficat. Dintre enzimele care participă la conversiunea aminoacizilor în glucoză şi glicogen, activată de glucocorticoizi, fac parte: alaninaminotransaminaza, aldolaza, glicogensintetaza, tirozintransaminaza, triptofanpirolaza etc. [91]. Paralel cu activarea gluconeogenezei, cortizolul inhibă efectele stimulatoare ale insulinei asupra captării glucozei de către ţesutul adipos şi cel muscular. Un efect de inhibare a consumului de glucoză a fost demonstrat la nivel celular, ca urmare a deprimării reacţiei de oxidare NAD (Nicotinamida adenin dinucleotidă), necesară glicolizei [92].

Concomitent cu efectele asupra metabolismului glucidic, hormonii glucocorticoizi influenţează substanţial *metabolismul proteic*. Ei reduc conţinutul în proteine în toate organele, cu excepţia ficatului. Excesul de cortizol provoacă catabolizarea proteinelor din muşchi, cu reducerea masei musculare, însoţite de inhibarea sintezei de colagen şi de ţesut osos. De asemenea, cortizolul reduce absorbţia calciului din intestin şi creşte eliminarea urinară a acestuia, diminuând calcemia, mineralizarea şi rezistenţa osoasă. La nivel hepatic, glucocorticoizii

stimulează sinteza de acizi nucleici şi de proteine, creşterea transportului aminoacizilor, formarea enzimelor hepatice.

Cortizolul participă la menţinerea volumului şi a presiunii sangvine [93]. Sub influenţa glucocorticoizilor, numărul hematiilor creşte, iar migrarea leucocitară la locul agresiunilor tisulare scade. Cortizolul previne apariţia sau împiedică extinderea reacţiei inflamatoare. Acest mecanism cauzează rezoluţia rapidă a inflamaţiei şi accelerează vindecarea. Cortizolul are un rol important în procesul inflamator de tipul reacţiilor alergice, prevenind şocul sau decesul în anafilaxie. De asemenea, el se utilizează în prevenirea rejetului imunologic al organelor transplantate. [94].

Cortizolul modulează activitatea senzorială şi emoţională a creierului. El, de asemenea, participă la fenomenele de activare cortico-subcorticală în cadrul diverselor forme de stres [95]. Secreţia predominantă de cortizol, în asemenea cazuri, determină mobilizarea aminoacizilor şi a grăsimilor labile din celule, în vederea utilizării lor atât ca substrat energetic, cât şi la sinteza unor cantităţi de glucoză şi de alte substanţe utile reconstrucţiei celulare şi menţinerii vieţii.

Studierea concentraţiei cortizolului seric în insuficienţa hepatică acută sau în ciroza hepatică decompensată a relevat scăderea lui semnificativă [96; 97]. Existenţa relaţiilor dintre producerea cortizolului, nivelul lui în sânge şi funcţia hepatică a fost confirmată prin experimente, dar s-a înregistrat şi la persoanele cu obezitate. Insuficienţa producerii cortizolului la bolnavii hepatici agravează funcţia ficatului, provocând la o parte dintre ei chiar şi decesul. Scăderea cortizolului în serul bolnavilor cu hepatite cronice şi acute s-a depistat, în special, în formele grave ale acestor patologii [98]. Tratamentul pacienţilor cu maladiile descrise cu doze mari (suprafiziologice) de corticosteroizi a fost utilizat cu scopul prelungirii vieţii lor [99].

Unii autori propun aprecierea cortizolului la pacienţii cu hepatite în calitate de criteriu suplimentar de prognostic al bolii. Stephan Herzig a lansat ipoteza conform căreia tulburările metabolice (sindromul metabolic, steatoza hepatică) apar cu participarea nemijlocită a cortizolului [100].

Hormonii ce reglează funcţia glandei tiroide (tireotropina, triiodtironina, tiroxina) şi ficatul

Pentru menţinerea unei activităţi metabolice normale în organismul uman, este necesară secreţia permanentă a unei cantităţi precise de hormoni tiroidieni. Rata secreţiei hormonilor tiroidieni este reglată prin mecanisme de feedback specifice, antrenând hipotalamusul şi hipofiza anterioară. În reglarea sintezei şi a secreţiei hormonilor tiroidieni, un rol primordial aparţine

hormonului tireotrop (TSH). Efectele TSH sunt consecinţele activării adenilat-ciclazei membranale şi formării de cAMP, ca mesager biochimic la nivel intracelular [101; 102].

Pe lângă efecte tiroidiene, TSH posedă şi acţiune extratiroidiană, care se exercită asupra ţesutului adipos, în vederea eliberării de acizi graşi liberi [103; 104; 105].

În afară de activarea funcţiei tiroidiene, secreţia TSH este reglată de numeroşi alţi factori nespecifici, atât extero-, cât şi interoceptivi. Cortizolul exercită o acţiune inhibitoare asupra secreţiei de TSH prin efect hipotalamic, care explică inhibiţia secreţiei de TSH în timpul stresului. TSH inhibă atât direct, cât şi indirect efectele stimulatorii ale TRF (factorul de eliberare a tireotropinei) asupra celulelor tireotrope adenohipofizare.

Există lucrări ştiinţifice unice care au apreciat nivelul TSH în patologia hepatică [29; 31].

Hormonii tiroidieni

Conform datelor expuse, observăm că TSH stimulează sinteza hormonilor tiroidieni în glanda tiroidă. Tiroida sintetizează şi secretă doi hormoni iodaţi. *Tiroxina* (T_4) şi *triiodtironina* (T_3) practic au funcţii similare, dar diferite în intensitatea şi în rapiditatea acţiunii lor. T_3 este de patru ori mai puternică decât T_4, dar este prezentă în sânge în cantităţi mai mici şi persistă în el un timp mai scurt decât tiroxina. Secreţia diurnă a hormonilor tiroidieni constă: pentru tiroxină (T_4) – 110 nmol; pentru triiodtironină –10 nmol [101; 102; 106].

Ficatul reprezintă sediul metabolizării hormonilor tiroidieni. El extrage unimomentan din ser 5-10% din T_4 circulant şi o cantitate importantă de T_4 este eliberată în ţesutul hepatic. Concentraţia intracelulară a hormonului liber în hepatocite este mai mare decât în ser şi acest proces necesită energie. A fost identificat un mecanism stereospecific de transport, ce asigură traversarea T_4 şi T_3 prin membrana hepatocitului. Ficatul sintetizează un număr mare de proteine care leagă >99% de hormoni tiroidieni, asigurând un echilibru adecvat între hormonii activi liberi şi cei cuplaţi cu proteinele [106]. Cercetările recente au demonstrat experimental că hormonii tiroidieni stimulează proliferarea celulelor hepatice şi că acest proces se datorează prezenţei receptorilor nucleari specifici β-agonişti GC-1 (TR β GC-1) [107].

A fost subliniată capacitatea hormonilor tiroidieni de a restabili permeabilitatea mitocondriilor hepatice prin intensificarea proceselor reparative [108]. La nivelul ficatului, sub influenţa hormonilor tiroidieni, se activează gena fibronectinei, astfel intervine în metabolismul ţesutului conjunctiv. S-a demonstrat experimental că hipertireoza induce apoptoza în hepatocite [109]. Au fost identificate mai mult de 100 de gene hepatice care participă la metabolismul colesterolului cu implicarea TR β T_3. Graţie participării în procesele de peroxidare lipidică şi

antioxidativă, ficatul este implicat în formarea şi eliminarea metaboliţilor specifici ai hormonilor tiroidieni (izomerii rT_3, T_2, T_1) [110]. Aceşti hormoni activizează la nivelul ficatului diverse sisteme enzimatice şi coenzimatice: lizozomale, microzomale, ale căilor NADH (forma restabilită a NAD) şi α-glicerofosfatului. De asemenea, hormonii tiroidieni sunt modulatori ai expresiei tubulinei în ficat, inclusiv a β-subunităţilor [111].

Este necesar de menţionat că statutul tiroidian în ţesuturi este strâns legat nu numai de secreţia tiroxinei, ci şi de nivelul metabolismului hormonilor tiroidieni, de transportarea T_3 la receptorii specifici, de repartizarea şi funcţionarea lor. În toate aceste procese, ficatul are un rol major [106]. Cele expuse mai sus sugerează existenţa interrelaţiilor activităţii funcţionale a ficatului cu cea a glandei tiroide.

În patologia hepatică, deseori se dezvoltă sindromul de „eutiroidie seacă" („sick euthyroid syndrome"). Dar, în acelaşi timp, se înregistrează şi dereglări specifice caracteristice pentru fiecare boală hepatică [29; 31]. La pacienţii cu hepatite acute (forme uşoare sau de gravitate medie) au fost depistate niveluri majorate de T_4 total şi normale de T_3 liber. Acest fapt poate fi explicat prin sinteza accelerată în ficatul afectat a globulinelor tiroid-ligande. La bolnavii cu forme grave au fost determinate niveluri scăzute de T_4 total, explicabile prin reducerea sintezei de globulină tiroid-ligandă în celula hepatică distrusă [112]. Ratio T_3 liber T_4 are corelaţie negativă cu severitatea bolii şi poate fi folosit ca marker pentru prognosticul maladiei. Autorii au constatat o micşorare a nivelului tiroxinei şi al triiodtironinei (hepatită şi ciroză virală), cu creşterea concomitentă a T_3 reversibil [29]. A fost evidenţiată o creştere a concentraţiei T_3 şi T_4 în hepatitele cronice virale C, din cauza dereglării clearance-ului T_3 şi T_4 din hepatocitele modificate sau ca urmare a degradării sintezei şi a structurii proteinelor de transport [29]. Concentraţia mărită de T_3 poate inhiba sinteza proteinelor membranale, biosinteza fosfolipidelor nucleului hepatocitar, creşte degradarea peptidelor specifice sau depresia genei responsabile de destabilizarea membranei celulare, cu progresarea procesului patologic în ficat [107].

Au fost relevate corelaţii directe între activitatea procesului hepatic şi creşterea concentraţiei T_4 în condiţiile scăderii concomitente a T_3 [113]. La pacienţii cu hepatite cronice, ciroze hepatice şi steatoze hepatice, comparativ cu persoanele sănătoase, s-a determinat majorarea semnificativă a hormonilor T_3 şi T_4 a jeun şi în dinamica testului de stimulare cu glucoză [46]. În patologia hepatică virală B din cercetarea autoarei Iu. Lupaşco (2013) au fost depistate modificări ale funcţiei glandei tiroide în HCV B în funcţie de forma bolii [40, 41]. În monografia [31] (2014) a autoarei au fost demonstrate dereglări în metabolismul hormonilor tiroidieni în diferite forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului.

Există opinii conform cărora concentraţia sporită a T_3 şi T_4 favorizează schimbări morfologice în parenchimul hepatic, influenţând procesele oxidative, cu utilizarea energiei, şi provocând destabilizarea membranei hepatocitare [113]. La pacienţii cu hepatită autoimună sau în caz de sindroame overlap (hepatită cronică autoimună asociată cu ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă) creşte prevalenţa tiroiditei autoimune [39] şi/sau a hipotiroidiei. În hepatitele cronice neautoimune, fără afectarea glandei tiroide, au fost stabilite următoarele modificări: majorarea T_4 total, T_3 total, a globulinei tiroid-ligande. În acelaşi timp, TSH, T_4 liber au fost în limitele normei.

După introducerea terapiei antivirale în tratamentul hepatitei cronice virale C (1980) cu preparate de interferon, suplimentată ulterior cu ribavirină (1990), au apărut cercetări consacrate dereglărilor de funcţie a glandei tiroide la aceşti pacienţi. Studierea loturilor mari de bolnavi cu infecţie VHC a demonstrat că, în timpul tratamentului cu IFNα, la 40-71% cazuri apar anticorpi antitiroidieni [114] şi în 15-19% cazuri se depistează patologia glandei tiroide. Dezvoltarea acestor efecte secundare este posibilă şi la persoanele cu răspuns adecvat la tratamentul antiviral.

Cele expuse anterior sugerează necesitatea stringentă de studiere a hormonilor tiroidieni la persoanele cu patologie hepatică, în special la pacienţii cu hepatite cronice virale, atât înaintea aplicării terapiei antivirale, pe durata tratamentului antiviral, cât şi după aplicarea acestuia, pentru depistarea şi corectarea funcţiei glandei tiroide după necesitate.

Insulina, peptida C şi funcţia ficatului

Insulina reprezintă o polipeptidă cu greutatea moleculară de 5.734, constituită din 51 de aminoacizi, grupaţi în două lanţuri polipeptide (A şi B), legate între ele prin două punţi disulfidice (-S-S-). Insulina este situată în reticulul endoplasmatic al celulelor β, sub forma unei molecule precursoare, denumite *preproinsulină*, din care rezultă proinsulina sub influenţa unei proteaze celulare specifice de tip tripsinic sau kalicreinic [115; 116]. Insulina exercită acţiuni multiple şi complexe asupra tuturor metabolismelor, preponderent din celulele hepatice, adipoase. În consecinţă creşte conţinutul glucidelor şi al lipidelor, din această cauză insulina a mai fost denumită şi „hormonul abundenţei”. Funcţia principală a insulinei constă în reglarea glicemiei.

Acţiunea insulinei de control al nivelului glicemiei se realizează la câteva niveluri [117]. Acţiunea insulinei asupra utilizării glucozei duce la scăderea glicemiei. Aproximativ 50% din glucoză se utilizează la glicoliză, circa 30-40% se transformă în lipide, iar cele 10% rămase se acumulează sub formă de glicogen. Nivelul glucozei şi cel al insulinei, inclusiv la oamenii

sănătoşi, este determinat de vârsta şi de concentraţia acizilor graşi liberi [118]. Ficatul are un rol major în menţinerea glicemiei normale, dar şi a concentraţiei insulinei în sânge. Fazele secreţiei insulinei, în mare parte, sunt determinate de funcţia hepatică. În timpul nopţii, când organismul nu primeşte nutrimente cu alimentaţia, glucoza este sintetizată exclusiv în ficat şi în proporţie maximă este folosită de creier. Din glicogenoliză provin circa 75% din totalul de glucoză nocturnă, formată la nivelul ficatului, gluconeogeneza asigură cele 25% de glucoză rămasă [115; 116; 117].

Scăderea concentraţiei insulinei în sânge serveşte ca semnal hormonal pentru trecerea la starea de foame. Însă, dacă scăderea insulinemiei este rapidă, menţinerea normoglicemiei se realizează datorită activării gluconeogenezei hepatice. Concomitent are loc mobilizarea acizilor graşi din depozitele adipoase, pentru a asigura muşchii şi creierul cu energia necesară. Acizii graşi se oxidează în ficat, cu formarea acetoacetatului şi beta-hidroxibutiratului. Dacă foamea se prelungeşte, se includ mecanisme suplimentare, pentru a păstra structurile proteice, iar creierul începe a utiliza corpii cetonici.

În ultimele decenii au apărut dovezi că virusul hepatitei C poate afecta direct cascada reacţiilor insulinice, inhibând substratul receptor insulinic [119] prin modificarea activităţii funcţionale şi a expresiei receptorilor. Aceste acţiuni se realizează din cauza creşterii nivelului citochinelor proinflamatoare, la care se referă şi factorul de necroză tumorală (TNF-α), leptina, precum şi adiponectina [120]. De asemenea, se pot înregistra dereglări ale mecanismelor la nivelul post-receptor [121]. Unii savanţi au demonstrat că pacienţii cu hepatită virală C avansată sunt mai predispuşi către răspunsul TNF-α şi prezintă un risc mai înalt de dezvoltare a diabetului zaharat de tip II [122]. Creşterea interesului ştiinţific pentru cercetările consacrate concentraţiei insulinei şi peptidei C coincide cu perioada studierii sindromului metabolic (1980-2000), a steatozei hepatice nealcoolice şi a insulinorezistenţei [44; 70; 123].

Virusul hepatitei C poate afecta direct funcţia proteinei de semnalizare ligandă a steroizilor (SREBP-ll), care are rolul central în realizarea cascadei insulinice, participă la reglarea lipogenezei „de novo” [124] şi la inhibarea beta-oxidării. De asemenea, a fost demonstrat că stimularea proteinei SREBP-ll in vitro poate favoriza intensificarea replicării virusului hepatic C [125].

La bolnavii cu HC şi steatoză hepatică a fost depistată sporirea concentraţiei insulinei în dinamica testului de toleranţă la glucoză sau la stimularea cu glucoză şi eufilină [46, 48]. Unii autori au determinat la pacienţii cu HC un hiperinsulinism bazal, steatoză hepatică, ciroză hepatică [82]. Administrarea intravenoasă a glucozei în toate grupurile de pacienţi a condiţionat

creşterea insulinemiei, dar ea fiind mai puţin exprimată comparativ cu persoanele sănătoase. Veriga principală care integrează tulburările metabolice şi hemodinamice apărute este ficatul.

Nu doar insulina, ci şi peptida C participă la dezvoltarea insulinorezistenţei şi a sindromului metabolic. Studierea peptidei C în HC şi CH a relevat creşterea lui a jeun, dar cu menţinerea în limitele normei a acestui parametru la bolnavii cu steatoză hepatică. Administrarea ulterioară de glucoză a fost urmată de scăderea concentraţiei peptidei C în toate grupurile de bolnavi [43].

Insulinorezistenţa

Actualmente se consideră că insulinorezistenţa este un factor patogenetic important, implicat în dezvoltarea steatozei şi a fibrozei, în special în HC virală C [45; 126].

Noţiunea de *insulinorezistenţă* a fost introdusă pentru prima dată în anul 1939 de către H.P. Himsworth. În prezent, insulinorezistenţa este definită ca *scăderea reacţiei la insulină în condiţiile concentraţiei ei normale în sânge*, ceea ce duce la hiperinsulinemie compensatorie. Până când pancreasul este capabil să intensifice secreţia insulinei pentru a depăşi insulinorezistenţa, toleranţa la glucoză rămâne normală şi efectele biologice ale insulinei se realizează normal. Pe măsura progresării insulinorezistenţei, se măreşte şi hiperinsulinemia, atingând cifra de 200 UN de insulină pe zi, ceea ce conduce la epuizarea aparatului beta-insular. Ulterior este posibilă dezvoltarea obezităţii, a steatozei, a sindromului metabolic, a diabetului zaharat de tip II sau combinaţia acestora [127].

Ulterior, termenul „insulinorezistenţă" a fost definit ca scăderea sensibilităţii către insulină a ţesuturilor insulin-sensibile. Pentru determinarea insulinorezistenţei, cel mai des se aplică indicii HOMA şi Quiki [128]. În deceniile următoare au apărut relatări despre influenţa hiperinsulinemiei şi a insulinorezistenţei asupra răspunsului virusologic susţinut la bolnavii cu HC VHC după tratament antiviral [129]. De asemenea, a fost demonstrată creşterea la aceşti pacienţi a concentraţiei TNF-α, care duce la progresarea fibrozei. Toate cele expuse anterior susţin necesitatea cercetării insulinei şi a peptidei C, a insulinorezistenţei la pacienţii cu HC VHC şi VHB în funcţie de forma şi activitatea bolii.

Glucagonul şi ficatul

Un alt hormon implicat în reglarea glicemiei este glucagonul, produs preponderent de celulele alfa-pancreatice. Cea mai importantă funcţie a glucagonului este cea de asigurare cu glucoză a sângelui periferic (creşte glicemia). Acesta activează glicogenoliza hepatică şi

stimulează gluconeogeneza. Cel mai important efect al glucagonului este determinat de glicogenoliza în ficat, care se realizează prin multiple cascade de reacţii. În această cascadă de reacţii fiecare substanţă rezultantă este produsă în cantităţi mai mari decât substanţa precedentă, ceea ce explică mecanismul puternic amplificator al glucagonului. Gluconeogeneza determinată de glucagon [131] rezultă din hiperglicemia de durată şi se realizează prin activarea numeroaselor enzime în ficat, necesare gluconeogenezei.

De asemenea, glucagonul măreşte extracţia aminoacizilor din sânge de către celulele hepatice, ceea ce îi face disponibili pentru a fi convertiţi în glucoză. În fine, glucagonul diminuează sinteza hepatică de acizi graşi, activează lipaza şi intensifică lipoliza în ţesuturile adipoase şi sinteza de corpi cetonici; prin aceste acţiuni se comportă ca un hormon antiinsulinic. Glucagonul în concentraţii foarte ridicate sporeşte inotropismul cardiac, secreţia biliară şi inhibă secreţia gastrică. Aceste efecte se consideră puţin importante la concentraţii normale de hormon în condiţii fiziologice [132].

Între glucagon şi insulină există legături strânse. În membrana hepatocitelor există receptori pentru glucagon – glicoproteide cu masa moleculară ≈190.000 daltoni. Acţiunea glucagonului, la fel ca şi a insulinei, se realizează cu participarea sistemului adenilatciclază-AMPc (adenozinmonofosfat ciclic), care poate fi activat în rezultatul interacţiunii glucagonului cu receptorii [78].

Receptorii către glucagon sunt situaţi în ficat, dar au fost găsiţi, de asemenea, în monocite şi în muşchiul cardiac. Sediul principal al glucagonului este ficatul, unde are loc dezintegrarea dipeptidei caudale sub acţiunea enzimei asemănătoare cu catepsina. Inactivarea glucagonului este cu atât mai slabă, cu cât este mai mare concentraţia insulinei în ficat. Există ipoteza conform căreia de inactivarea insulinei şi a glucagonului ar fi responsabilă aceeaşi enzimă. A fost stabilit faptul că ficatul metabolizează în mod selectiv fracţia de glucagon de 3500 daltoni.

Lucrările consacrate studierii concentraţiei de glucagon la bolnavii cu BCDF nu sunt numeroase. În special, cercetările s-au concentrat asupra pacienţilor cu CH şi mai puţin asupra celor cu HC [46].

Datele obţinute cu privire la nivelul glucagonului la pacienţii cu hepatite cronice sunt contradictorii. Unii savanţi au determinat în HC creşterea concentraţiei de glucagon [46], pe stomacul gol. Alţi autori au constatat mărirea glucagonemiei la intervale de 60-90 de minute după stimulare peroralã cu glucoză, cu toate că în probele prelevate a jeun concentraţia de glucagon a fost normală [132]. Deşi apariţia insulinorezistenţei la bolnavii cu hepatite cronice VHC, în special în genotipul 1b, este un fenomen care necesită a fi studiat şi prezintă interes

ştiinţific (este predictor al răspunsului nefavorabil la tratamentul antiviral), totuşi există prea puţine publicaţii consacrate determinării glucagonului în HC VHC şi VHB [48].

1.4. Stresul oxidativ în hepatitele cronice virale B și C și alte BCDF la adulți

Cele mai universale mecanisme lezionale în bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF) sunt reducerea aportului energetic pentru celula hepatică, modificarea funcţiilor membranale hepatocitare, necroza, apoptoza şi autofagia [133]. Toate aceste leziuni se produc prin activarea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor (POL) în hepatocite.

Până în prezent au fost acumulate materiale ştiinţifice suficiente pentru înţelegerea esenţei stresului oxidativ, în deosebi în reticulum endoplasmatic. [134]. Au fost stabilite interacţiunile acestuia cu producerea de citokine, apoptoza, fibrogeneza [135; 136]. Elaborarea metodelor noi a permis studierea proceselor POL in vivo.

Tabelul 1.4.1. Mecanismele patogenetice de bază în producerea leziunilor celulare şi a morţii celulare (H. Dancygier, P. Schirmacher, 2010) [28]

Epuizarea producerii de ATP	Mărirea în volum a celulei (edem), scăderea sintezei proteinelor, inhibarea sistemelor de transport membranal dependente de energie, suprimarea lipogenezei. Participă la dezintegrarea membranelor plasmatice.
Stres oxidativ	Distrugerea membranei şi a integrităţii celulelor; după acţiunea toxică ischemică provoacă dereglări de integritate a membranei celulare.
Dereglarea homeostazei Ca++	Creşterea concentraţiei intracelulare de calciu şi scăderea concentraţiei lui citozolice contribuie la lezarea membranei plasmatice şi a organelor intracelulare.

Radicalii liberi sunt molecule atomii sau ionii cărora au un electron fără pereche cu legături chimice (ROO; RO; OH), cu un potenţial distructiv pentru celulă [137]. În procesul migrării electronilor, protonii se deplasează din spaţiul mitocondrial în cel membranal. În consecinţă se creează un potenţial electrochimic care induce condiţii pentru fosforilarea ADP, cu formarea ATP. Dar şi în caz de funcţionare normală a lanţului respirator o parte din electroni interacţionează cu O_2, cu crearea formelor reactive de oxigen (FRO). Oxigenul, dar mai ales radicalii, posedă capacitatea de cuplare cu proteinele, lipidele, glucidele şi astfel capătă proprietăţi de oxidare şi lezare a tuturor structurilor moleculare din componenţa hepatocitului.

Cel mai activ din punct de vedere biologic este radicalul hidroxil (OH). Odată iniţiată, reacţia peroxidică va continua într-o serie de reacţii în lanţ potenţial distructiv greu de stopat, rezultând cu moartea celulei hepatice [28]. Dezechilibrarea proceselor de oxidare şi fosforilare are ca efect excesul formelor reactive de oxigen, care cauzează lezarea ADN-ului mitocondrial, cu agravarea dereglărilor lanţului respirator în hepatocite, astfel se formează un cerc vicios. Rolul FRO în calitate de factori de iniţiere şi menţinere a stresului oxidativ este unul complex [25; 138].

Apariţia formelor reactive de oxigen în organism este stimulată de acţiunea factorilor ce dereglează procesele metabolice ale lanţului respirator. Mecanismele patogenetice implicate în lezarea hepatocitelor la nivel molecular de către radicalii liberi includ: peroxidarea lipidelor (POL); modificări de structură proteică; leziuni la nivel de ADN; sunt posibile dereglări în structura glucidelor.

Există dificultăţi de apreciere a activităţii POL ce se desfăşoară în membranele celulare in vivo. Indicatorul cel mai utilizat al activităţii POL în organismul omului bolnav este creşterea nivelului produselor acesteia (cel puţin a unui produs) în obiectele biologice – aldehida malonică (MDA), oferind informaţii despre severitatea procesului patologic în ficat. Dialdehida malonică, fiind un produs al peroxidării lipidelor acizilor graşi polinesaturaţi, se consideră markerul principal ai peroxidării lipidice.

În patologia ficatului de etiologie virală şi alcoolică, procesele de degradare lipidică şi starea biomembranelor hepatocitelor se apreciază prin determinarea MDA în plasmă şi în eritrocite [139]. Se discută şi rolul stresului oxidativ în procesul de formare a corpusculilor Mallory [134]. Cercetările au arătat caracterul multidirecţional şi complex al modificărilor parametrilor POL în bolile cronice difuze ale ficatului. În HC active, în hiperbilirubinemie funcţională neconjugată s-a înregistrat creşterea MDA, iar în CH – scăderea concentraţiei acestui parametru. În opinia savanţilor, la pacienţii cu HC VHC şi VHB creşterea activităţii serice a POL corelează cu forma bolii [140]. A fost stabilită o corelaţie directă între gradul MDA şi severitatea procesului hepatic [141]. Alţi cercetători au concluzionat că în hepatita acută VHB nivelul POL în ser permite prognozarea evoluţiei bolii şi a eventualei insuficienţe hepatocelulare [142]. Sunt dovezi că persistenţa HBsAg poate fi asimptomatică şi în situaţia unei replicări virale active în hepatocite. Există opinii că stresul oxidativ, care decurge latent la nivelul reticulului endoplasmatic în infecţia VHB, are legătură cu portajul virusului şi cu carcinogeneza [143].

Infecţia VHC cronică de durată ar putea induce stresul oxidativ la nivelul reticulului endoplasmatic al hepatocitului şi poate să contribuie la progresarea inflamaţiei şi a apoptozei [143]. A fost apreciat gradul afectării oxidative a ADN-ului în hepatocite la pacienţii cu HC

VHB şi VHC. Autori emit ipoteza existenţei legăturilor între severitatea stresului oxidativ, activitatea procesului inflamator în ficat şi carcinogeneza [144]. Această legătură s-a manifestat cel mai bine în infecţia cronică VHC [145]. În opinia savanţilor, parametrii POL şi ai sistemului antioxidant pot fi utilizaţi în practica medicală în calitate de markeri neinvazivi şi sensibili pentru aprecierea severităţii procesului patologic în ficat, dar şi pentru evaluarea indirectă a gradului încărcăturii virale, în special în VHC. Prezintă interes cercetările efectuate de Bona ş.a. (2006) [146], care au demonstrat că la bolnavii cu VHC în asociere cu steatoza hepatică, stresul oxidativ poate afecta semnalul IFN- α, ducând la dezvoltarea rezistenţei la tratamentul antiviral cu α-IFN. Unii autori propun aprecierea MDA în HCV pentru evaluarea severităţii procesului hepatic [23], iar alţii – în scop de prognozare a evoluţiei hepatitelor cronice virale [140].

Sistemul antioxidant (SAO)

Componentele de bază ale sistemului antioxidant sunt compuse capabile să încetinească şi să diminueze intensitatea oxidării cauzate de radicalii liberi, care sunt neutralizaţi prin substituţia cu atomul de hidrogen (în majoritatea cazurilor) a oxigenului din componenţa acestor radicali.

Efectul de durată al antioxidanţilor este rezultatul încetinirii (nu a întreruperii) lanţului oxidativ. Este de menţionat că antioxidanţii neutralizează radicalii liberi până la producerea leziunilor biomoleculelor. Protecţia antioxidativă este eficientă împotriva tuturor tipurilor de radicali liberi ai organismului. Protecţia împotriva acţiunii distructive a radicalilor liberi se realizează la orice nivel de organizare biologică – de la membranele celulare până la întregul organismul. În sistemul antioxidant evidenţiem următoarele componente:

- *Sistemele enzimatice*: superoxidismutaza (SOD), glutationperoxidaza (GP), catalaza;
- *Sistemele neenzimatice*: glutationul, ceruloplasmina, transferina, feritina, N-acetil-cisteina, bilirubina, albumina, flavonoizii, α-tocoferolul, acidul ascorbic, β-carotina, acidul uric;
- *Mecanisme enzimatice suplimentare*: *enzime ligande*: glutation-S-transferazele, glucuroniltransferazele; *regenerarea glutationului*: glutation-reductazele (GR), NADP-H-chinoin-reductaza, sistemele de transport NADP-H;
- *Sisteme reparative*: reparaţia ADN, degradarea proteinelor şi lipidelor oxidative.

La sistemul enzimatic se referă *superoxidismutaza* (SOD). Aceasta se conţine în toate celulele consumatoare de oxigen. SOD dependentă de Mn are un rol protector în afecţiunile toxice ale ficatului [147]. În experiment pe şobolani a fost demonstrat că scăderea activităţii SOD Mn-dependente în ficat activizează apoptoza hepatocitelor [25]. A fost studiată dinamica MDA şi SOD în hepatitele acute VHB şi a fost înregistrată creşterea MDA şi scăderea SOD, cu

majorarea indicelui MDA/SOD mai accentuată în cazurile de evoluţie severă şi dezvoltarea insuficienţei hepatice. Determinarea concomitentă a acestor parametri (MDA, SOD) poate servi drept indice de prognostic al evoluţiei hepatitei virale acute VHB şi pentru depistarea timpurie a insuficienţei hepatice acute. A fost studiată activitatea antioxidantă totală şi SOD la pacienţii cu hepatite virale acute, cronice şi în ciroza hepatică (110 persoane). Comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor, în patologia hepatică de etiologie virală s-a determinat creşterea activităţii antioxidante totale şi scăderea SOD [148].

Catalaza este enzima ce catalizează reacţiile de inactivare a proceselor de concentraţia intracelulară a H_2O_2 crescută. La fel ca SOD, catalaza este o enzimă foarte activă [149] şi nu necesită cheltuieli energetice pentru activare. Există puţine cercetări care ar aprecia catalaza în bolile cronice difuze ale ficatului [27; 139; 140]. A fost apreciată activitatea SOD, a catalazei în ser şi în bioptatele hepatice la pacienţii cu HC VHB şi VHC, unde s-a înregistrat scăderea valorilor parametrilor studiaţi în corelaţie inversă cu severitatea procesului hepatic. Cele mai importante devieri au avut loc în cazul hepatitelor mixte HBV şi HCV. A fost demonstrată creşterea activităţii MDA şi scăderea catalazei. Aceste devieri au fost mai evidente, odată cu avansarea bolii şi cu creşterea activităţii procesului hepatic, atât în HC şi CH de etiologie virală B şi C, cât şi în cazul hepatitelor mixte (VHB şi VHC). Activitatea catalazei în organismul uman depinde nu numai de existenţa patologiei ficatului, ci şi de factorul alimentar.

Glutationperoxidaza (GP) reprezintă cel mai important component al sistemului antioxidant. Această enzimă transformă peroxidul de hidrogen şi peroxidele lipide în molecule netoxice, până când ele formează radicali liberi cu acţiune toxică [150].

Glutationreductaza (GR) este o flavoproteidă cu masa moleculară 44000-60000. Activitatea acestei enzime scade atunci când în produsele alimentare există un deficit de riboflavină. Glutationperoxidaza (GP) este un antioxidant intracelular, ce scade nivelul glutationului oxidat.

La nivel hepatocitar, GR protejează structurile celulare de acţiunea lezantă a diferitor peroxizi. Sistemul glutationic dezactivează în mod direct formele active de oxigen sau se poate manifesta ca a doua linie de protecţie (după enzimele microzomale şi SOD), completând şi finalizând acţiunea primei linii sau reparând erorile acesteia.

Glutationul (GLT) reprezintă o tripeptodo-d-glutamilcistein-glicină cu rol important în reglarea intracelulară a nivelului produselor intermediare ale procesului de reducere a oxigenului (O_2). Acţiunea sa se datorează grupului GSH, capabil să detaşeze atomul de oxigen. La prima etapă a oxidării GSH intracelulare se produce reacţia de ataşare (cuplare).

Glutationul în forma redusă (GfR) este antioxidantul principal al eritrocitelor şi serveşte drept coenzimă în reacţiile de reducere a methemoglobinei până la hemoglobina funcţional activă. Glutationul redus se conţine în celulele organismului, inclusiv în ficat (în concentraţii măsurate în milimoli), în ser, în căile respiratorii inferioare şi în alte medii biologice. GfR este indispensabil pentru realizarea proceselor hepatice de detoxicare. Fluctuaţiile concentraţiei lui în sânge constituie un parametru de apreciere a gradului de activitate a procesului hepatic la bolnavii cu hepatite cronice virale [151].

Sistemul antioxidant reprezentat de glutation protejează hepatocitele de stresul oxidativ, iar în insuficienţa acestui sistem sunt posibile leziuni hepatice. Sunt puţine publicaţii vizând modificările de concentraţie a GfR şi ale activităţii GR în eritrocite şi în bioptatele hepatice în cazul hepatitelor virale [152]. Studierea GfR şi a enzimelor glutation-dependente – glutationreductazei (GR), glutationperoxidazei (GP), glutationtransferazei – la persoanele cu boli cronice difuze ale ficatului a pus în evidenţă scăderea conţinutului de GfR în ţesutul hepatic la pacienţii cu hepatite cronice şi CH virale cu activitate înaltă şi în ciroza biliară primară în proporţie de 41,7%; 57,34% şi 31,3% respectiv.

Activitatea enzimelor de oxidoreducere, în special a succinat dehidrogenazei şi citocromoxidazei, localizate atât în mitocondriile ficatului, cât şi cu altă localizare (mucoasa uterului, pereţii aortei), este influenţată de diverşi factori: hormoni (estrogeni, tiroxina), hipoxie, foame, îmbătrânire [153].

Ceruloplasmina (CPL) este antioxidantul intracelular de bază, denumit şi „curăţitorul sângelui”. Ceruloplasmina se formează în ficat, mai puţin în muşchiul cardiac, rinichi, creier, şi poate fi depistată în sângele persoanelor sănătoase în concentraţii de 300-400 mg/litru de ser. Ceruloplasmina reprezintă o glicoproteină serică, plasată în fracţia α2-globulinică a sângelui, care posedă proprietăţi multienzimatice. Sinteza CPL se produce în ficat, apoi ea este transportată către ţesuturile organismului ca donator al ionilor de Cu^{2+} pentru proteinele şi enzimele Cu-dependente ale structurilor celulare. Cuprul ceruloplasminei este utilizat de enzimele lanţului respirator şi este indispensabil pentru respiraţia tisulară. CPL circulantă dezactivează şi previne apariţia radicalilor liberi în situaţii patologice, în special în condiţii de hipoxie. Astfel, CPL este o proteină a „fazei acute” şi un factor adaptiv de protecţie în organismul uman. Participarea CPL în metabolismul Fe se explică prin activitatea ei ferooxidazică. Datorită acestei enzime, oxidarea Fe^{2+} până la Fe^{3+} devine de 10-20 ori mai eficientă, comparativ cu reacţiile neenzimatice, din această cauză CPL se consideră „donatorul”

principal de Fe^{3+}. Ulterior, Fe^{3+} se cuplează cu apotransferina şi este transportat spre măduva osoasă – locul de sinteză a hemoglobinei.

A fost descrisă modificarea activităţii CPL în bolile de ficat, inclusiv în hepatita cronică virală C [23;27]. Cercetarea bolnavilor cu HCV C a arătat creşterea valorilor de CPL, dar cele mai înalte valori s-au înregistrat la pacienţii cu HCV C cu activitate moderat maximală, cu creşterea concomitentă a nivelului de Cu şi tendinţă de micşorare a SOD.

Datele prezentate cu privire la dezechilibrul din parametrii sistemului POL/SAO la pacienţii cu BCDF sunt foarte importante pentru aprecierea activităţii procesului hepatic. În acelaşi timp, studiile efectuate anterior sunt contradictorii. Până în prezent nu a fost cercetat sistemul POL/SAO în HCV B şi HCV C în formele diferite ale bolii, în special în dinamica PEG.

1.5. Tratamentul antiviral în hepatita cronică virală C la adulți

Scopul tratamentului este ameliorarea calităţii vieţii, eradicarea virusului hepatitei C (VHC) pentru stoparea progresării fibrozei, a procesului imunoinflamator din ficat, prevenirea cirozei hepatice şi a cancerului hepatic, cu reducerea mortalităţii cauzate de boala hepatică.

În tratamentul hepatitelor virale C, la fel ca în hepatita de etiologie VHB, se foloseşte interferonoterapia şi analogii săi cu nucleozide (NCZ) / nucleotide (NCT) de diferite generaţii [154].

Interferonii reprezintă o clasă eterogenă de proteine determinate genetic, care sunt produse de celulele cu nucleu ale omului şi ale animalelor (fibroblaste, epiteliocite, hepatocite, monocite, B-limfocite, dendrocite) ca răspuns la acţiunea diferitor agenţi (inductori) – virusuri şi alţi antigeni – şi sunt capabile să inhibe nespecific etapele intracelulare de reproducere a multor agenţi patogeni [155]

Interferonii-alfa, care se folosesc pentru tratamentul hepatitelor cronice virale C şi B, au trei funcţii principale: antivirală, imunomodulatoare şi antiproliferativă (antitumorală). Mai desfăşurat aceste efecte au fost prezentate anterior de autor [156]

Utilizarea clinică şi procesele tehnologice de producţie au evoluat în aspect cronologic. Iniţial, în practica clinică s-au folosit alfa-interferonii standardizaţi. Până în prezent se întrebuinţează două subtipuri de bază ale interferonilor recombinanţi: IFNα2α şi IFNα2β. Se cunosc mai multe tipuri de interferoni-standard: intron A, reaferon, viferon, roferon, realdiron etc. [157]. Printre dezavantajele interferonilor-standard au fost stabilite: durata lor scurtă de acţiune (24 de ore), concentraţia serică fluctuantă, nestabilă, ceea ce impunea necesitatea administrării zilnice a preparatului (5-6 mil.) sau de 3 ori în săptămână (9-10 mil.) la pacienţii cu HCV B sau 3 mil. de 3 ori/săptămână la cei cu HCV C. În Republica Moldova, până în anul 2007 s-au folosit numai interferone-standard (infergen 1998, 2000, intron A 2002-2003), donate prin intermediul MS RM şi repartizate în clinicile hepatologice specializate ale republicii (SBI „Toma Ciorbă”, SCR şi SCR pentru copii „Emilian Coţaga”). Unii pacienţi procurau din cont propriu interferone-standard (realderon, roferon, raferon etc.).

Următoarea etapă a interferonoterapiei în HCV C a cuprins elaborarea şi implementarea interferonilor pegilaţi [7; 52; 157]. Procesul de pegilare a interferonului include adiţioarea covalentă a lanţului molecular de polietilenglicol (polimer netoxic, inert, solubil în apă). Interferonul (IFN) cuplat cu polietilenglicolul (PEG) se reabsoarbe mai lent din locul injectării, micşorând clearance-ul celular şi renal al preparatului, mărind timpul de înjumătăţire, diminuând

proteoliza şi toxicitatea IFN-lui, crescând durata de acţiune până la 48-72 de ore. Datorită acestor efecte, IFN-Peg se administrează o dată în săptămână, fiindcă a fost stabilită eficienţa concentraţiei serice, care se păstrează pe toată durata de acţiune. Actualmente se folosesc două tipuri de IFN-Peg: a) IFN-Peg-α2α (40 kDa) şi b) IFN-Peg-α2β (12 kDa). IFN-Peg-α2α este cuplat cu o moleculă mare ramificată de polietilenglicol, iar IFN-Peg-α2β – cu una liniară mai mică. Proprietăţile metabolismului preparatului se deosebesc în funcţie de tipul moleculei polietilenglicolice [74; 156].

Efectele adverse ale tratamentului cu interferoni sunt:

- *efecte clinice posibile*: sindrom astenic, pseudogripal, febră, insomnie, iritabilitate, depresie, dispnee, reacţii cutanate, leucopenie, trombocitopenie (tranzitorie);

- *efecte adverse severe*: reacţii autoimune, infecţii bacteriene, boli interstiţiale pulmonare, neuroretinită, trombocitopenie idiopatică, aplazia măduvei osoase, convulsii;

- *efect teratogen*: în acest caz este necesară contracepţia în timpul tratamentului şi pe o durată de şase luni după întreruperea medicaţiei antivirale [50].

Din anul 2011, în tratamentul complex al HC VHC se foloseşte tripla terapie cu boceprevir şi telaprevir, datorită căreia rata răspunsului virusologic susţinut (RVS) a crescut până la 67-75% [155].

În perioada de tratament este necesară evaluarea eficacităţii (cu valoare de prognostic) terapiei administrate. Evaluarea se bazează pe monitorizarea ARN-VHC în serul sangvin al bolnavilor în diverse perioade de tratament, comparativ cu viremia iniţială (ante-tratament) [7; 50; 156].

În funcţie de răspunsul virusologic, se disting:

1. Responderi – negativarea ARN-VHC; RVR, EVR complet sau parţial şi RV lent.
2. Neresponderi – nu se obţine negativarea ARN-VHC în timpul tratamentului, răspuns nul sau răspuns parţial.
3. Pacienţi cu răspuns iniţial, dar cu pierderea lui în diferite etape terapeutice: cu dezvoltarea "breakthrough" (în decursul TAV) sau recădere (după finalizarea TAV).

Înainte de iniţierea tratamentului (IFN-Peg şi ribavirină), este necesar de apreciat predictorii răspunsului virusologic susţinut. Cei mai importanţi dintre ei sunt [7; 51, 158; 159]: genotipul şi fenotipul VHC; nivelul iniţial al viremiei; gradul fibrozei, ± ciroza hepatică; prezenţa şi gradul steatozei; prezenţa insulinorezistenţei; sexul; vârsta; obezitatea; apartenenţa etnică; coinfecţiile (HIV); consumul excesiv de alcool; polimorfismul genetic pe cromozomul 19, asociat cu IL-28B (sau IFNλ3); doza şi durata tratamentului; activitatea bolii (ALT, GGTP); bolile asociate.

A fost demonstrat că răspunsul virusologic susţinut în urma tratamentului combinat cu IFN-Peg/RBV se obţine mai frecvent în genotipul 2 sau 3, comparativ cu genotipul 1b. Viremia joasă (<600.000 IU/ml) contribuie la un RVS mai eficient în HCV C [155], posedă valoare predictivă şi măreşte viteza obţinerii aviremiei (răspuns virusulogic rapid – RVR). Cel mai frecvent RVR este posibil în genotipurile 2 şi 3, şi mai rar – în genotipul 1 al VHC. Lipsa răspunsului virusologic timpuriu (EVR) se asociază, de obicei, cu RVS la o proporţie mare de pacienţi trataţi. Femeile cu HCV C au arătat rezultate mai bune la aplicarea tratamentului antiviral IFN-Peg /RBV, comparativ cu bărbaţii. A fost înregistrat un efect terapeutic mai puternic la persoanele de rasă caucaziană, mai tineri de 40 de ani, în lipsa steatozei, insulinorezistenţei, obezităţii (≤75 kg), fibrozei avansate (gr. III-IV), CH şi în caz de ALT de trei ori mai mare comparativ cu norma.

Se consideră eligibili pentru tratamentul cu IFN-Peg/RBV toţi pacienţii cu hepatită cronică virală C cu boală compensată, cu viremie detectabilă, grad de fibroză ≥F2 (Metavir), în lipsa contraindicaţiilor şi care au acceptat terapia [7]. Actualmente se consideră că tratamentul combinat IFN-Peg/RBV poate avea eficienţă economică şi în cazul fibrozei incipiente [160].

Contraindicaţii absolute pentru tratamentul antiviral în HC VHC se consideră [7; 50; 51]: depresia necontrolabilă; psihozele; epilepsia; bolile autoimune necontrolabile; ciroza hepatică în stadiul B, C după Child-Pugh; sarcina; imposibilitatea contracepţiei adecvate; bolile severe ale organelor interne (de ex., insuficienţa cardiacă); hipertensiunea arterială necontrolabilă; bolile pulmonare obstructive cronice; diabetul zaharat necontrolabil; hipersensibilitatea la IFN şi RBV.

Contraindicaţii relative[7]: hemoglobina <13 g/dl la bărbaţi şi <12 g/dl la femei; neutrofile <1500/mm^3; trombocite <90.000/mm^3; clearance-ul creatininei >1,5 mg/dl; patologia tiroidiană netratată; patologia coronariană necontrolată.

Tratamentul cu interferoni pegilaţi a reprezentat medicamentele de prima linie în terapia HCV C până în perioada 2013-2015, cu tactica recomandată în combinaţie cu ribavirină (RBV) 800-1500 mg, în funcţie de masa corporală (IFN-Peg α2α – 180 mcg în săptămână, subcutanat, sau IFN-Peg α2β 1,5 mcg/kg în săptămână, subcutanat).

Ribavirina (1-β-δ-ribofuranosyl-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) este un analog guanozinic sintetic, care inhibă replicarea unor virusuri ADN şi ARN. Mecanismul antiviral se datorează calităţii de analog nucleozidic al purinei, guaninei şi adenotinei. RBV posedă următoarele acţiuni:

1. *Acţiune directă antivirală* contra virusului hepatic C.

2. *Acţiune imunomodulatoare* prin modificarea răspunsului limfocitelor T-helperi în favoarea tipului de răspuns Th1. Ca urmare, creşte producţia IL2 şi IFNγ şi scade concentraţia IL6 şi IL10, cu activarea funcţiei limfocitelor T citotoxice.

3. *Reduce procesele fibrogenetice* mediate de sistemul imun la nivelul diferitor organe, dar în special la nivel hepatic.

4. Are *efect antitumoral,* confirmat pe modele experimentale.

5. *Efect antiapoptotic,* cu inhibarea ARN-VHC: sub acţiunea RBV se ameliorează tabloul histologic în ficat, scade nivelul ARN-VHC, precum şi activitatea ALT.

Pentru prima dată, ribavirina a fost utilizată în tratamentul HCV C din anul 1991 până în 2013, în doză a câte 145 mg/kg corp, în combinaţie cu IFN-Peg, considerată ca o combinaţie a preparatelor antivirale de linia I-a la pacienţii naivi [7; 50; 51; 52].

Tratamentul combinat la persoanele cu genotipul 1 al VHC poate induce un RVS în 42-57,7% cazuri, pe când în genotipul 2 sau 3, şansele pentru obţinerea RVS sunt mai bune – 76-82%. Profesorul autohton V. Pântea (2010) [74] menţionează o pondere mai mare a pacienţilor cu RVS în cazul tratamentului combinat: pegasys 180 mcg/săpt. + copegus 1000 mg/zi (pentru masa corporală ≤75 kg) sau 1200 mg/zi (pentru masa corporală >75 kg). Posibil că aceste rezultate s-au datorat selecţiei minuţioase a pacienţilor pentru tratament, lipsei cofactorilor nefavorabili menţionaţi anterior.

Se presupune că eficacitatea tratamentului depinde şi de alegerea tipului de IFN-Peg – IFN-Peg α2α sau IFN-Peg α2β. În studiul „IDEAL" au fost incluşi 1035 de pacienţi cu HCV C. La administrarea IFN-Peg α2α (180 mcg/săptămână) şi RBV 1000-1200 mg/zi a fost înregistrată o rată a RVS de 41%, iar recăderea a fost prezentă la 32% bolnavi. Eficacitatea combinaţiei IFN-Peg α2β (1,5 mcg/kg/săpt.) şi RBV 800-1400 mg/zi a fost aproximativ similară – RVS în 40% cazuri, dar cu o pondere mai mică a recăderilor [161].

Efectele secundare ale tratamentului cu IFN-Peg α2α sau cu IFN-Peg α2β au fost aproximativ similare, cu toate că sindromul pseudogripal s-a înregistrat mai frecvent la administrarea IFN-Peg α2β, iar neutropenia – la persoanele care au folosit IFN-Peg α2α.

Eficacitatea terapiei combinate a HCV C depinde de prezenţa factorilor predictori pozitivi şi a cofactorilor nefavorabili, inclusiv de alegerea corectă a dozei preparatului. Întreruperea timpurie a tratamentului cu RBV la pacienţii cu HCV C provoacă reactivarea procesului viral şi în condiţii de păstrare a dozelor maxime de IFN-Peg. Scăderea dozelor de RBV este direct proporţională cu creşterea recăderilor [162].

Printre *contraindicaţiile* la administrarea RBV se numără: bolile de sânge (anemii, hemoglobinopatii); maladiile severe pulmonare, renale, cardiovasculare; maladiile autoimune; depresia, tentativele de suicid în anamneză; patologia tiroidiană, diabetul zaharat cu tendinţă spre ketoacidoză; tromboflebita; sarcina, perioada de alăptare. La pacienţii cu vârstă înaintată trebuie monitorizată funcţia renală înainte şi în timpul tratamentului. RBV inhibă procesele oxidative din organism, conducând la hemoliză eritrocitară. Efectele adverse se înregistrează la circa 20% din pacienţii trataţi cu RBV. Anemia hemolitică, leucocitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, scăderea valorilor TSH, hipotonia, reacţiile alergice (edem angioneurotic, bronhospasm, anafilaxie) au fost descrise ca reacţii adverse posibile [155].

Eficacitatea terapiei se apreciază prin cuantificarea ARN-VHC la intervale de timp de 4, 12, 24, 48 de săptămâni ale tratamentului, în paralel cu testarea activităţii ALT. Hemoleucograma va permite monitorizarea cantităţii eritrocitelor, trombocitelor şi a formulei leucocitare în dinamica tratamentului la 1, 2, 4 săptămâni, apoi la fiecare 4-8 săptămâni. Starea funcţională a glandei tiroide (T_3, T_4, TSH, anti-TPO, anti-TG) trebuie apreciată înainte de tratament şi în dinamica acestuia – la fiecare 12 săptămâni. Este importantă vigilenţa pentru depistarea la timp a infecţiilor bacteriene supraadăugate, a bolilor autoimune, afecţiunilor pulmonare interstiţiale, complicaţiilor hematologice (anemie, neutropenie, trombocitopenie). Toţi pacienţii trebuie să fie informaţi despre efectul teratogen al RBV şi despre necesitatea contracepţiei adecvate în perioada tratamentului şi în decurs de şase luni după finalizarea acestuia [7; 50; 51; 156; 160].

Cu toate că succesele de tratament al infecţiei VHC sunt bune, totuşi o parte din pacienţi nu răspund la terapia antivirală [159; 161]. În unele cazuri, lipsa răspunsului este cauzată de rezistenţa primară la tratament. În alte situaţii este posibil un răspuns parţial sau o recădere [162].

Începând cu anul 2011, în SUA şi în Europa a fost acceptată utilizarea a doi inhibitori proteazici pentru tratamentul infecţiei VHC – *boceprevir* (BOC) şi *telaprevir* (TLP), care acţionează asupra replicării virale [51]. Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova a permis, în anul 2012, includerea acestor preparate în ghidul naţional de tratament al HCV C. În secţia de hepatologie a SCR, din 2015 a fost început tratamentul cu telaprevir al pacienţilor cu HCV C.

Boceprevirul (BOC) este un inhibitor peptidomimetic proteazic cetoamidic serinic liniar, care se cuplează reversibil cu componenta nestructurală activă C (NS3) a VHC, fapt ce permite scăderea rapidă a concentraţiei ARN VHC.

Telaprevirul (TLP) este un inhibitor peptidomimetic selectiv serinic proteazic NS3 4A, care duce la scăderea semnificativă a ARN VHC în ser.

Există diferite opinii referitor la administrarea biterapiei (IFN-Peg+RBV) şi a triplei terapii cu telaprevir (IFN-Peg+RBV+telaprevir) sau boceprevir (IFN-Peg+RBV+boceprevir). În Europa este recomandată terapia cu IFN-Peg+RBV în HCV C genotipul I atunci când tripla terapie (cu TVR sau BOC) este contraindicată. Tripla terapie este recomandată pacienţilor naivi cu HCV C genotipul I, iar IFN-Peg+RBV se administrează ca tratament incipient în genotipurile 2, 3, 4, 5, 6 ale virusului hepatic C. Dozele de ribavirină recomandate în caz de genotip 2 sau 3 sunt de 800 mg/zi, iar la bolnavii cu genotipurile 1, 4, 5, 6 – de 15 mg/kg/zi. Preparatele de interferon se administrează în doze de 180 mg/săpt. pentru IFN-Peg α2α şi de 1,5 mcg/kg/săpt. pentru IFN-Peg α2β.

În SUA, biterapia cu IFN-Peg+RBV sau tripla terapie cu IFN-Peg+RBV cu TVR sau BOC nu este recomandată, la fel ca şi monoterapia cu oricare dintre aceste preparate.

Succesele biologiei moleculare, virusologiei şi farmaciei au contribuit la apariţia tehnologiilor noi după anul 2011, când au fost elaborate preparate cu acţiune topică („directă”), pentru care locurile-ţintă de acţiune sunt punctele de inserţie şi de replicare a virusului hepatic C la nivelul hepatocitului uman [51; 163; 164]. În perioada 2013-2015, în Europa şi SUA au fost aprobate preparate noi de acţiune topică cu eficacitate înaltă, care inhibă replicarea VHC în hepatocitele infectate. În decembrie 2013, în SUA, Food and Drug Administration (FDA) a aprobat un preparat nou, eficient pentru tratamentul HCV C – *sofosbuvir* (sovaldi) – analog nucleotidic, inhibitor al ARN polimerazei NS5B ARN dependente. Medicamentul este recomandat în genotipurile 1 şi 4, în combinaţie cu IFN-Peg+RBV+SOF, 24 de săptămâni, sau fără IFN-Peg, numai cu RBV+SOF în genotipurile 2 şi 3, timp de 12 săptămâni la pacienţii naivi cu HCV C. În noiembrie 2014 a fost aprobat un alt preparat antiviral activ pentru tratamentul pacienţilor naivi cu HCV C – *simeprevir* (olysio) în combinaţie cu sofosbuvir. Simeprevirul N33/4A este un inhibitor proteazic, poate fi administrat în combinaţie cu IFN-Peg+RBV în HCV C şi în ciroza hepatică compensată la bolnavii naivi sau la care biterapia IFN-Peg+RBV a fost ineficientă.

Un alt preparat recomandat pentru tratamentul pacienţilor naivi cu HCV C este *ledipasvirul* – NS5A inhibitor, care poate fi administrat în combinaţie cu sofosbuvirul, fără folosirea interferonului (free interferon therapy). În decembrie 2014, FDA aprobă preparatul combinat *viekira pak* (ombitasvir+paritaprevir+ritonavir) împreună cu dasabuvir. Ombitasvirul este un inhibitor NS5a; paritaprevirul – NS3/4A inhibitor proteazic, ritonavirul – inhibitor CYP3A; dasabuvirul – NS5P Palm inhibitor polimerazic. Viekira Pak cu sau fără RBV se recomandă pentru tratamentul HCV C şi al cirozei hepatice compensate în genotipul 1 al VHC [53].

În noiembrie 2014, Agenţia Medicală Europeană (European Medicine Agency) a aprobat două preparate perorale, destinate tratamentului HCV C – *viekirax* (ombitasvir+paritaprevir+ritonavir) şi *dasabuvir* pentru adulţi în combinaţie cu alte medicamente. Toate preparatele de generaţie nouă menţionate [165–168], conform relatărilor din ultimii ani, posedă eficacitate înaltă şi permit eliminarea virusului C timp de 12 săptămâni [169]. Însă costul tratamentului atinge 84-94 mii dolari SUA. În Republica Moldova, unele preparate cu acţiune topică directă asupra genomului virusului C sunt înregistrate, altele sunt pe cale de înregistrare. La moment, utilizarea lor este în stare de aşteptare. Totodată, în lume continuă cercetările interferonilor de generaţie nouă (de ex., infergenul sau interferonul alphacon -1-a, ce a fost aprobat de FDA în anul 2014).

Se încearcă şi elaborarea unui remediu capabil să oprească infectarea „de novo" a hepatocitelor neinfectate (blocarea receptorilor proteinelor E1-E2 ale învelişului viral VHC). Cu acest scop se folosesc anticorpi monoclonali sau policlonali E1-E2 împotriva proteinei VHC-E2 MBL HCV1, care neutralizează genotipurile pseudovirale C, şi în aşa mod ar putea să apere organismul uman de virusul C. Rezultatele cercetărilor in vitro au fost pozitive, cu toate că studiile clinice nu au demonstrat rezultate foarte eficiente [170].

Ultimii ani au fost marcaţi prin interesul savanţilor faţă de particularităţile imunităţii înnăscute şi celei dobândite ale organismului uman, implicate în patogeneza HCV C [171–175]. De pe aceste poziţii se elaborează metode noi de tratament al bolnavilor cu HCV C cu preparate ce restabilesc răspunsul imun deteriorat al organismului infectat. Se studiază vaccinuri terapeutice T-celulare în baza peptidelor sintetice sau a roxivirusurilor recombinante [176–178]. În prezent se efectuează cercetări pentru crearea preparatelor de imunocorecţie a HCV C [179]. Se discută rolul celulelor stem mezenchimale în tratamentul acestei infecţii [180]. În opinia majorităţii savanţilor, e posibil ca în curând să fie elaborat vaccinul profilactic împotriva infecţiei VHC [181–183]. Folosirea pe larg a acestor vaccinuri va permite stoparea răspândirii la nivel global a maladiei condiţionate de virusul hepatic C [184].

1.6. Concluzii la capitolul 1

1. HC de etiologie virală rămâne o problemă actuală a hepatologiei, condiţionând, în lipsa tratamentului antiviral, progresarea spre CH, iar în unele cazuri – dezvoltarea cancerului hepatic, problemă cu impact social şi economic major ce afectează calitatea vieţii pacienţilor. Numărul de persoane infectate cu VHB în lume se estimează la 240-400 milioane, iar infecţia cronică cu VHC se determină la 64-170 milioane persoane infectate. Prevalenţa hepatitelor şi a

cirozelor virale B, C în lume este neuniformă şi depinde de nivelul economic al ţării, de genotipul virusului, de starea pacientului infectat, de posibilităţile de diagnosticare timpurie.

2. În Republica Moldova, datele statistice oficiale oglindesc o creştere continuă a indicilor ce caracterizează morbiditatea prin HC de etiologie virală, în special a celor provocate de VHB şi VHC. În ţara noastră lipsesc date cu privire la frecvenţa reală a BCDF, inclusiv a hepatitelor cronice, în rândurile populaţiei adulte, depistate activ prin examene profilactice clinico-paraclinice.

3. Hormonii modulează funcţiile specifice şi diferite procese biologice. Între funcţia ficatului şi metabolismul hormonilor în ficat există corelaţii strânse. Efectele biologice ale ACTH se datorează efectelor metabolice ale hormonilor glucocorticoizi ce participă în metabolismul glucidelor, lipidelor şi proteinelor. La pacienţii cu patologie hepatică, nivelul ACTH se modifică, dar sunt insuficiente studiile în acest sens, îndeosebi privind hepatitele virale B şi C.

4. Printre hormonii axului hipotalamo-hipofizar-hepatic, hormonului somatotrop (STH) Îi revine un rol deosebit. Efectele STH asupra metabolismului glucidic sunt de tip antiinsulinic. Între nivelul STH în ser şi funcţia ficatului există relaţii reciproce. La pacienţii cu patologie hepatică se dereglează metabolismul somatotropinei. Studiile ştiinţifice cu privire la aprecierea nivelului STH în BCDF şi în hepatitele cronice sunt insuficiente şi majoritatea lor au fost consacrate cirozei hepatice, steatozei şi mai rar hepatitelor cronice virale.

5. Prolactina reprezintă un hormon hipofizar, nivelul adecvat al căruia este indispensabil pentru organismul feminin, mai ales în perioada de sarcină şi de lactaţie. Prolactina are acţiune de reproducere, de imunostimulare, de osmoreglare, posedă efect inhibitor asupra adiponectinei, interferează cu efectul insulinei la nivelul celulei adipoase. Prolactina provoacă rezistenţa la insulina, cauzând insulinorezistenţa. Lucrările ştiinţifice despre prolactina în ser la bolnavii cu hepatite cronice virale sunt unice şi contradictorii.

6. Cortizolul, principalul hormon glucocorticoid, posedă multiple efecte: influenţează substanţial metabolismele glucidic, proteic, lipidic; inhibă efectele stimulatorii ale insulinei asupra captării glucozei de către ţesutul adipos şi cel muscular. Cortizolul are un rol important în reacţiile de adaptare a organismului la stresul de diferită etiologie. La pacienţii cu patologie hepatică concentraţia cortizolului în ser este dereglată, totuşi sunt insuficiente studii cu privire la aprecierea cortizolului în hepatitele virale B şi C.

7. Tireotropina (TSH) controlează toate etapele de sinteză a hormonilor tiroidieni, având efecte specifice asupra tiroidei. Tiroida sintetizează şi secretă doi hormoni iodaţi – tiroxina

(T_4) şi triiodtironina (T_3), cu funcţii similare, dar diferite ca intensitate şi rapiditate a acţiunii. Hormonii tiroidieni au multiple efecte asupra diferitor organe şi sisteme, participând în metabolismele glucidic, lipidic, proteic ş.a. Ficatul reprezintă sediul primordial de metabolizare a hormonilor tiroidieni. Funcţia glandei tiroide în patologia hepatică este puţin elucidată, lucrările ştiinţifice în acest domeniu au fost consacrate preponderent cirozelor hepatice şi puţin reflectă nivelul TSH, T_3, T_4 în hepatitele cronice, îndeosebi virale B şi C, înainte, pe parcursul şi după tratamentul etiologic antiviral.

8. Insulina este secretată de celulele β pancreatice sub formă de proinsulină, care ulterior, cu ajutorul enzimelor, se transformă în insulină şi peptida C. Efectele insulinei sunt multiple. Acţiunea ei principală constă în controlul nivelului glicemiei. Insulina participă activ în metabolismul proteinelor şi al lipidelor. Ficatul joacă un rol important în realizarea diferitor efecte ale insulinei. În patologia ficatului se modifică concentraţia insulinei şi a peptidei C. La pacienţii cu HCV C, cu ficat gras, cu sindrom metabolic, deseori are loc tulburarea secreţiei de insulină şi peptidă C, se dezvoltă insulinorezistenţa, care favorizează progresarea patologiei hepatice, dezvoltarea fibrozei şi a cirozei hepatice. Lucrările consacrate aprecierii insulinei, peptidei C, indicelui HOMA IR în hepatitele virale B şi C sunt contradictorii şi insuficiente.

9. Glucagonul, la fel ca şi insulina, participă în reglarea nivelului de glicemie. Efectele glucagonului sunt opuse cu cele ale insulinei. Organele-ţintă de bază pentru glucagon sunt ficatul şi ţesutul adipos. În patologia ficatului se dereglează metabolismul acestuia, dar studiile efectuate la pacienţii cu HCV B şi HCV C sunt unice.

10. Actualmente au fost descoperite mecanismele de bază în patologiile hepatice de diferită etiologie, printre care un rol primordial îl are stresul oxidativ. Există diferite forme reactive de oxigen, din care peroxidarea lipidică este sursa principală în afectarea hepatocitară, inclusiv în hepatitele virale. Lucrările în acest sens consacrate pacienţilor cu HCV B şi HCV C sunt insuficiente. Sistemul antioxidant participă la neutralizarea radicalilor liberi de oxigen şi protejează celulele hepatice de stresul oxidativ. Sistemul antioxidant enzimatic constă din următorii fermenţi principali: superoxidismutaza, glutationperoxidaza, glutationreductaza, catalaza, funcţia cărora se modifică la pacienţii cu patologie hepatică. Dintre markerii neenzimatici ai sistemului antioxidant, cei mai importanţi sunt glutationul şi ceruloplasmina, rolul cărora în bolile cronice difuze ale ficatului a fost discutat. Aprecierea dezechilibrului în sistemul POL/SAO este foarte importantă pentru diagnosticul timpuriu al diferitor forme de HCV B şi HCV C în funcţie de activitatea bolii şi în dinamică, după tratamentul antiviral.

11. În tratamentul hepatitelor cronice virale C a fost prezentată caracteristica interferonilor de diferită origine: interferonii-standard şi cei pegilaţi (α2α şi α2β), au fost apreciate efectele antivirale, imunomodulatoare şi antiproliferative. În hepatitele cronice virale C au fost reflectate indicaţiile în funcţie de: forma şi activitatea bolii, nivelul viremiei, gradul fibrozei, genotipul virusului, vârsta pacienţilor, polimorfismul genetic pe cromozomul 19 asociat cu IL28β. Au fost discutate efectele adverse ale interferonilor, contraindicaţiile către terapia cu aceste preparate, factorii predictivi pentru tratamentul eficient în HCV C. În terapia hepatitelor cronice virale C, paralel cu interferonii, iniţial a fost recomandată folosirea ribavirinei (biterapia), iar din anul 2011 a început să fie utilizată tripla terapie – cu telaprevir, boceprevir.

12. Actualmente, în ţările dezvoltate (Europa, SUA), în tratamentul HC virale C este recomandată terapia combinată cu sofosbuvir, simeprevir, viekira pak (ombitasvir +paritaprevir+ritonavir) concomitent cu dasabuvirul cu sau fără IFN Peg sau ribavirină. A fost prezentată perspectiva în imunoterapia HC virale C şi succesele în crearea vaccinului pentru profilaxia HC virale C.

Hepatitele cronice virale B și C la adulți deseori au evoluția asimptomatică cu datele de laborator referitor funcției hepatice normale, cauzînd adresarea pacienților în instituții medicale în starea de evoluție și progresarea maladiei hepatice profunde, deseori în ciroza hepatică dezvoltată. În Republica Moldova aceasta situația are o importanța majoră avînd frecvența patologiilor hepatice îndeosebi hepatitelor cronice virale B și C la adulți de vărsta aptă de muncă ridicată cu necesitatea tratamentului adecvat la timp. Reeșind din cele menționate a fost evidențiată importanța frecvenței a hepatitelor cronice virale de etiologie B și C la adulți în contigentul persoanelor care se considerau practic sănătoase. La etapa I al studiului efectuat a prezentat un interes deosebit studierea frecvenței hepatitelor cronice virale în general la adulți, care se considerau practic sănătoși, în comparație cu alte forme de boli cronice difuze ale ficatului fără accent la forma și activitatea procesului patologic hepatic.

Scopul cercetării

Studierea frecvenţei hepatitelor cronice virale B și C la adulți în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului prin examen profilactic al populaţiei adulte practic sănătoase a Republicii Moldova, cu elucidarea factorilor de risc, aprecierea statutului metabolic-hormonal, cu elaborarea criteriilor de diagnostic timpuriu și diferenţiat al hepatitelor cronice virale B și C, în funcţie de forma bolii, şi optimizarea monitoringului pacienţilor cu hepatită cronică virală C aflaţi la tratament antiviral.

Obiectivele cercetării:

1. Aprecierea frecvenţei hepatitelor cronice şi a altor boli cronice difuze ale ficatului prin screeningul clinico-paraclinic al populaţiei practic sănătoase din Republica Moldova, cu determinarea factorilor de risc, aprecierea sindroamelor clinice şi biochimice hepatice de bază (citoliză, colestază, sindromul imunoinflamator, hepatopriv) în grupurile studiate.

2. Studierea profilului hormonal în HC şi în alte forme de patologii hepatice depistate pe baza funcţiei axului hipofiz-adrenal (ACTH, STH, prolactină, cortizol), a glandei tiroide (TSH, T3, T4) şi a pancreasului endocrin (insulină, peptida C, glucagon), în funcţie de forma bolii ficatului, cu elaborarea criteriilor metabolic-hormonale de diagnostic diferenţiat al hepatitelor cronice de alte forme de boli cronice difuze ale ficatului.

3. Elucidarea în hepatitele cronice virale B a funcţiei ficatului pe baza sindroamelor citolitic (în dinamica probei cu eufilină şi glucoză), colestatic, imunoinflamator şi hepatopriv, în funcţie de forma şi activitatea bolii.

4. Aprecierea în hepatita cronică virală B a profilului hormonal (hipofizo-adrenal, tiroidian, pancreatic) în dinamica probei cu glucoză şi eufilină, în funcţie de forma bolii.

5. Studierea la pacienţii cu hepatită cronică virală B a markerilor peroxidării lipidelor (dialdehida malonică) şi a sistemului antioxidant (glutationreductaza, glutationperoxidaza, superoxidismutaza, catalaza, ceruloplasmina), în dinamica probei cu glucoză şi eufilină, în funcţie de forma şi activitatea bolii.

6. Determinarea în hepatita cronică virală C a sindroamelor hepatice: citoliză (în dinamica probei cu glucoză şi eufilină,), colestază, sindromul imunoinflamator, hepatopriv, în funcţie de activitatea procesului hepatic.

7. Caracterizarea, în hepatita cronică virală C, a profilului hormonal: hipofizo-adrenal (ACTH, STH, prolactină, cortizol), al glandei tiroide (T3, T4, TSH) şi al pancreasului (insulină, peptida C, glucagon) în dinamica probei de eufilină şi glucoză, în funcţie de activitatea procesului hepatic.

8. Testarea, în hepatita cronică virală C, a stării peroxidării lipidelor şi a sistemului antioxidant (dialdehida malonică, glutationreductaza, glutationperoxidaza, superoxidismutaza, catalaza, ceruloplasmina), în dinamica probei cu glucoză şi eufilină.

9. Efectuarea diagnosticului diferenţiat al hepatitelor cronice virale B (diferite forme) şi C în baza indicilor metabolico-hormonali.

10. Studierea eficacităţii terapiei antivirale în hepatita cronică virală C prin aprecierea viremiei, funcţiei hepatice, markerilor statutului umoral, celui tiroidian şi a sistemului POL/SAO,

cu optimizarea tratamentului şi perfecţionarea monitoringului pacienţilor supuşi tratamentului antiviral.

Direcţiile noi de cercetare în ştiinţă şi practică

Prin efectuarea examenului profilactic al populaţiei practic sănătoase (1451 persoane), *determinarea frecvenţei reale a HC şi a altor forme de BCDF* în Republica Moldova, evidenţierea particularităţilor patologiei hepatice în funcţie de sex, vârstă şi masa corporală.

Identificarea factorilor de risc cei mai frecvenţi nefavorabili pentru evoluţia hepatitelor cronice virale B și C la adulți (sexul m/f, vârsta, obezitatea, consumul abuziv de alcool, fumatul, alimentaţia incorectă, intervenţiile chirurgicale).

Stabilitrea criteriilor principali de diagnostic diferenţiat al hepatitelor cronice virale B și C la adulți cu alte forme de BCDF şi cu persoanele sănătoase, conform indicilor sindroamelor hepatice de bază şi profilului hormonal.

Fundamentarea ştiinţifică a platformei noi în domeniul hepatologiei: relaţii hormonale metabolice între sindroamele hepatice cheie, reflectând funcţia hepatică şi modificările endocrine profunde în hepatitele cronice virale de etilogie HBV, HCV și altor boli cronice difuze hepatice.

Elaborarea metodelor originale de diagnostic timpuriu al afecţiunilor hepatice şi endocrine în cazul hepatitelor cronice difuze B și C la adulți, inclusiv forme mai puţin cunoscute cu activitate minimală a procesului patologic și altor boli cronice difuze hepatice.

Elucidarea rolulului major al tulburărilor metabolismului hormonilor în procesul de apariţie a stresului oxidativ şi a mecanismelor de apărare ale sistemelor de peroxidare lipidică şi antioxidant în hepatitele cronice virale B și C la adulți și alte boli cronice difuze hepatice.

Identificarea prezenţei insulinorezistenţiei în hepatitele cronice virale B și C la adulți, indiferent de forma şi activitatea bolii.

Crearea unui algoritm de diagnosticul diferenţiat al hepatitelor cronice virale B şi C în funcţie de forma şi activitatea bolii și de alte boli cronice difuze ale ficatului, conform utilizării markerilor funcţiilor hepatice, a statutului hormonal, a indicilor sistemului POL/SAO.

Evaluarea indicilor statutului umoral şi ai proceselor POL/SAO la pacienţii cu HCV C supuşi tratamentului antiviral cu răspuns virusologic stabil susţinut.

Studierea profundă a rezultatelor tratamentului antiviral și indicelor progresării procesului patologic în ficat la pacienții cu hepatita cronică virală C supuși tratamentului antiviral.

E*lucidarea interrelaţiilor* funcţiei ficatului cu statutul hormonal, stresul oxidativ şi sistemul antioxidant în hepatite cronice virale B și C la adulți.

Evidenţierea şi prezentarea factologică a dereglărilor funcţiei ficatului, dezechilibrului în statutul hormonal, stresul oxidativ, ce influenţează evident evoluţia şi finalul patologiei hepatice.

Reconceptualizarea teoriei patogenezei hepatitei cronice virale B şi C la adulți, bazându-se pe participarea hormonilor hipofizo-adrenali, tiroidieni şi a markerilor sistemelor POL/SAO în dereglările funcţionale hepatice în cadrul hepatitelor cronice virale de etiologie B şi C.

2. MATERIAL ŞI METODE DE CERCETARE

2.1. Descrierea materialului clinic şi designul studiului

Acumularea materialului clinic şi investigaţiile s-au efectuat pe teritoriul Republicii Moldova în etape, începând cu investigarea persoanelor la locul lor de trai, în oraşe şi în diferite raioane. Pacienții cu hepatite cronice virale B și C deseori sunt asimptomatici cu probele funcției hepatice normale, ei nu se adresează la medici, nu primesc tratment adecvat la timp. Avînd o evoluția naturală a bolii fără evidențierea medicală specializată pacienții cu formele subclinice ale hepatitelor cronice virale apar la orizontul medical în stările avansate ale patologiei hepatice. Reeșind din cele menționate anterior a fost considerat de efectuat un studiu pe un contigent reprezentabil al populației adulte, aptă de muncă, din Republica Moldova care nu sa adresat la medici, nu a fost la evidența medicală și se considerau practic sănătoși pentru evaluarea hepatitelor cronice virale și alte boli cronice difuze hepatice. Ulterior, după efectuarea diagnosticului și diagnosticului diferențiat pacienţii cu hepatite cronice de etiologie virală (B, C) au fost cercetaţi, urmăriţi în dinamică, în condiţii de policlinică şi în staţionarul de profil hepatologic al IP SCR (or. Chişinău).

Prima etapă a fost realizată pe un contingent vast al persoanelor adulte care considerau practic sănătoase ale Republicii Moldova din diferite regiuni ale țării pentru Prin metode complexe clinice şi de laborator, au fost examinate 1451 de persoane, dintre care 472 (32,53%) bărbaţi şi 979 (67,47%) Femei. Vârsta majorităţii persoanelor examinate era mai mare de 40 de ani – 91,38% (1326), ele fiind apte de muncă. Printre cei investigaţi predominau persoane cu masa corporală normală sau scăzută – 59,82% (868).

Metodele folosite în I etapă de cercetare: Colectarea informaţiei demografice şi clinice a fost efectuată cu ajutorul protocoalelor speciale, care conţineau mai mult de 1000 de parametri, inclusiv date demografice (sex, vârstă, rasă, loc de trai, loc de muncă), caracteristici antropometrice (masă corpului şi talie), presiunea arterială, frecvenţa pulsului, deprinderile vicioase, noxele profesionale, datele anamnezei agravate (maladii suportate anterior, traume fizice, intervenţii chirurgicale, transfuzii de sânge sau preparate de sânge, donarea sângelui, tratament stomatologic, anamneză ginecologică agravată la femei), anamneza bolilor hepatice în familie, factorii de mediu, datele examenului clinic detaliat pe sistemele organelor interne.

Compartimentul clinic al anchetelor conţinea informaţii pentru diagnosticarea celor mai frecvent posibile sindroame clinice în bolile hepatice: astenovegetativ, dispeptic, dolor, icteric, hemoragic, de hipertensiune portală, insuficienţă hepatică etc.

În etapa I, după acumularea informaţiei anamnestice şi clinice, au fost colectate probe de sânge, pentru examinarea lor ulterioară în laboratoarele specializate. După necesitate, au fost efectuate (la locul de trai) ultrasonografia cavităţii abdominale şi FGDS. În această etapă a fost presupus diagnosticul preventiv al patologiei hepatice şi celei extrahepatice.

A II-a etapă a cuprins evidenţierea persoanelor aparent sănătoase, stabilirea diagnosticului definitiv de patologie hepatică (de orice origine, inclusiv HCV C şi HCV B) şi/sau extrahepatică. Etapa a II-a a cercetării s-a desfăşurat în policlinica SCR sau în staţionarul (hepatologia) Clinicii de Gastroenterologie şi Hepatologie din SCR.

Etapa a II-a a inclus examinări clinice de laborator şi instrumentale ce nu puteau fi realizate la locul de trai al persoanelor examinate, conform protocolului. La toate persoanele (1451) din studiu au fost efectuate:

- aprecierea sindroamelor hepatice de bază: citoliză (ALT, AST, histidaza), colestază (GGTP, FA, bilirubina cu fracţiile, colesterol, trigliceride), de inflamaţie imună (IgA, IgM, IgG, IgE, CIC), hepatopriv (proteina totală, albumin-colinesteraza, ceruloplasmina);
- cercetarea profilului hormonal, pentru determinarea funcţiei axului hipofizar-suprarenal (ACTH, STH, prolactina, cortizolul), pentru aprecierea funcţiei glandei tiroide (TSH, T_3, T_4); pentru determinarea funcţiei pancreasului (glucoza, insulina, peptida C, glucagonul) şi aprecierea indicelui HOMA IR;
- la toţi pacienţii cu anamneză hepatică agravată cu modificări în probele funcţionale hepatice au fost determinaţi markerii virali B, C, D; au fost efectuate examenul ultrasonor al cavităţii abdominale, scintigrafia hepatică cu Te^{99}, la necesitatea – puncţia hepatică cu prelevarea histologică a bioptatului ulterior, FGDS;
- la toţi pacienţii cu hepatita cronică virală B şi C a fost efectuată USG glandei tiroide, la necesitate – puncţia tiroidiană.

Criteriile de diagnostic al BCDF în studiul efectuat

Diagnosticul de hepatopatie a fost stabilit (în etapa I) la persoanele *cu/fără anamneză ereditară agravată, cu/fără tablou anamnestic agravat (icterul suportat, cu/fără intervenţii chirurgicale suportate, cu/fără contact cu substanţe toxice profesionale/habituale); cu prezenţa hepatomegaliei, cu modificări ale unora dintre probele hepatice investigate (ALT, AST, bilirubina, GGTP, IgA, M, G, CIC), cu absenţa markerilor virali autoimuni hepatici şi care au avut modificări la ultrasonografie sau scintigrafie în parenchimul ficatului.* Asemenea bolnavi au fost consideraţi ca fiind cu patologie hepatică numită *hepatopatie*, care în viitor necesită investigaţii mai complexe şi detaliate.

Hepatita cronică se definește ca o boală inflamatorie hepatică difuză de etiologie polivalentă cu persistența manifestărilor clinice, de laborator și morfologice cu o durată de cel puțin 6 luni.

Hepatita cronică B este o afecțiune cronică necroinflamatorie, care afectează ficatul ca urmare a persistenței infecției cu virusul hepatic B pe o perioadă mai mare de 6 luni.

Hepatita cronică virală C poate fi definită ca o patologie hepatică care se dezvoltă după suportarea hepatitei virale acute C în lipsa ameliorării simptomelor clinice și indicelor de laborator după 6 luni [31].

Diagnosticul de hepatită cronică a fost stabilit la persoanele cu anamneză agravată (icter, hepatite virale suportate, intervenţii chirurgicale, stomatologice, obstetricale – la femei), cu prezenţa hepatomegaliei, modificărilor în probele hepatice, cu creşterea transaminazelor (ALT, AST), IgG, CIC), prezenţa markerilor virali (B, C), datele caracteristice pentru HC la γ-scintigrafia hepatică cu Te^{99} sau la USG abdominală.

Steatoza hepatică este o noțiune descriptivă, care redă acumularea excesivă a lipidelor (trigliceridelor) sub forma de vezicule în citoplazma hepatocitară, hepatocite fiind afectate mai mult de 15% [31]. Ficatul gras nonalcoolic cuprinde un spectru larg de afecțiuni cu etiologie, patogenie, evoluție și prognostic diferit, dar cu prezența unor manifestări comune ca: steatoza/steatohepatita în absența consumului de alcool.

Diagnosticul de „ficat gras” a fost stabilit în cazul prezenţei steatozei hepatice, care a fost suspectată la persoanele obeze şi/sau cu sindrom metabolic. Pentru stabilirea diagnosticului, a fost apreciat coeficientul de Ritis (AST/ALT) <1, al indicelui HOMA-IR >2,5. Un suport important au constituit: nivelul ridicat al GGTP, colesterolului, trigliceridelor. Acestor persoane li se efectua în mod obligatoriu examinarea USG a ficatului, fapt ce de asemenea a contribuit la concretizarea diagnosticului de steatoză hepatică.

Ciroza hepatică prezintă un stadiu volutiv final al hepatitei cronice, inclusiv virale B și C și prezintă o boala difuză progresivă de etiologie multivariabilă care se caracterizează prin fibroza difuză cu formarea nodulelor de regenerare, pseudolobulelor cu dezorganizarea arhitectonicei hepatice, dezvoltarea hipertensiunei portale și în stadiile finale, a insuficienței hepatice [31].

Pentru diagnosticul de ciroză hepatică, suplimentar au fost colectate date privind prezenţa semnelor şi sindroamelor clinice ale hipertensiunii portale (splenomegalie, ascită, dilatarea venelor pe peretele abdominal anterior); se acorda atenţie prezenţei stigmelor hepatice: palme „hepatice”, limbă zmeurie, „steluţe vasculare” pe corp şi/sau faţă, icter, modificări ale unghiilor,

părului, tegumentelor. Diagnosticul a fost verificat prin γ-scintigrafie hepatică cu Te^{99}, examinare Doppler-duplex color, USG a sistemului portal, FGS (vene esofagiene), după necesitate a fost efectuată laparoscopia (în condiţiile staţionarului de profil al SCR).

Diagnosticul de patologie extrahepatică (PEH). Dintre PEH, au fost diagnosticate:

- *patologia gastrointestinală* (patologia vezicii biliare, a căilor biliare, a pancreasului etc.);
- *maladii cardiovasculare* (hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, viciile cardiace);
- *patologie articulară şi a coloanei vertebrale* (osteocondroză vertebrală, artroze);
- *maladii endocrine* (persoane cu diabet zaharat de tip II, maladii ale glandei tiroide primare, persoane cu obezitate – fără semnele sus-numite pentru steatoză hepatică);
- *afecţiuni ale sistemului nervos* (persoane cu unele consecinţe ale ictusului suportat, ale traumatismului craniocerebral, distonie neurocirculatorie, polinevrite).

În etapa a III au fost studiate datele clinico-paraclinice la pacienţii cu hepatite cronice virale B şi C în funcţie de forma şi activitatea bolii. Acest compartiment a fost realizat pe baza următorilor indici hepatici de bază: markerii sindroamelor – de citoliză (ALT, AST, F-1-FA), de colestază, ai metabolismului hormonal, sistemului POL/SAO în dinamica testului original (creat de autor) de stimulare cu glucoză şi eufilină. Markerii sindroamelor hepatice – hepatopriv, imunoinflamator, ADN HBV (calitativ, cantitativ), ARN HCV (calitativ, cantitativ) – au fost evaluaţi pe stomacul gol. La toţi pacienţii a fost efectuată USG cavităţii abdominale, glandei tiroide, precum şi γ-scintigrafia ficatului.

În etapa a IV-a a fost efectuat diagnosticul diferenţiat al HC cu lotul-martor şi cu alte forme de BCDF. De asemenea, a fost realizat diagnosticul diferenţiat dintre HCV B şi HCV C, în funcţie de forma şi activitatea bolii, pe baza probelor funcţionale hepatice, statutului hormonal, POL/SAO în dinamica de stimulare cu glucoză şi eufilină.

În etapa a V-a a fost efectuat tratamentul hepatitelor cronice virale C cu biterapie (IFN Peg α2β şi ribavirină), cu monitoringul dinamicii tratamentului, cu aprecierea datelor clinice, probelor hepatice de bază, statutului POL/SAO, funcţiei glandei tiroide.

În etapa a VI-a a fost realizată prelucrarea statistică a materialului colectat, cu analiza datelor obţinute.

Criterii de includere în studiu:

- Etapele I-II – pacienţii adulţi care se considerau practic sănătoşi, supuşi examenului clinico-paraclinic, cu vârsta de la 18 până la 65 de ani.

- Etapele III-IV – pacienţii (total 265) cu hepatite cronice virale B (138) şi C (127), repartizate în funcţie de forma şi activitatea bolii, cu vârsta de la 18 până la 65 de ani.

- Etapa V – tratamentul pacienţilor cu hepatite cronice virale C (54) cu viremie înaltă, activitate exprimată a procesului hepatic, fibroză gr. II-III (Metavir), după criteriile bazate pe Protocoalele Internaţionale EASL 2009, 2011, 2012; AASLD 2009, 2014 şi Protocoalele Clinice Naţionale.

Criterii de excludere: sarcina, starea după naştere, alăptare (la femei), 3-6 luni după intervenţii chirurgicale, boli grave concomitente din diferite sisteme şi organe interne, SNC, endocrine, maladii autoimune, de sistem, procesele maligne, hematologice, ciroze hepatice decompensate (etapele III-V), boala alcoolică în etapa III-V, alcoolici cronici, narcomani (utilizatori de droguri).

Din numărul total al pacienţilor (1451), după investigaţii clinico-paraclinice minuţioase, BCDF au fost depistate în 41,01% (595) cazuri. La un număr mare de persoane s-a înregistrat patologia extrahepatică – 49,82% (729). Persoanele fără patologie extrahepatică depistată şi hepatică au constituit 9,17% (133). Aceste persoane practic sănătoase au servit în calitate de lot-martor (LM).

Pacienţii cu BCDF au fost repartizaţi astfel:

Grupul 1 – hepatopatii;

Grupul 2 – hepatite cronice;

Grupul 3 – steatoză hepatică;

Grupul 4 – ciroză hepatică.

Structura maladiilor hepatice depistate prin examen profilactic este reprezentată în Tabelul 2.1.1.

Tabelul 2.1.1. Frecvenţa depistării diverselor forme de BCDF în funcţie de sex şi vârstă

Caracterul patologiei hepatice	**Total BCDF**	**%**	**Sexul***				**Vârsta****			
			Feminin		Masculin		<40 ani		>40 ani	
			Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%
Hepatopatii	307	51,60	198	51,29	109	52,15	18	40,00	289	52,55
Hepatite cronice	159	26,72	93	24,09	66	31,58	24	53,33	135	24,55
Steatoză hepatică	109	18,32	79	20,47	30	14,36	3	6,67	106	19,37
Ciroză hepatică	20	3,36	16	4,15	4	1,91	-	-	20	3,63
Total BCDF	595	100	386	100	209	100	45	100	550	100
Persoane sănătoase	133	100	67	50,38	66	49,62	31	23,31	102	76,69

Notă: * – % pentru femeile cu BCDF a fost calculat din 386 bolnavi; % pentru bărbaţi cu BCDF a fost calculat din 209 bolnavi;
** – % pentru persoanele cu BCDF mai tinere de 40 ani a fost calculat din 45 bolnavi; % pentru persoanele cu BCDF cu vârsta mai mare de 40 ani a fost calculat din 550 bolnavi.

Pentru realizarea scopurilor cercetării, după stabilirea diagnosticului de boală hepatică au fost analizate rezultatele investigaţiilor clinico-paraclinice ale persoanelor cu diagnostic stabilit de HC virale B şi C: 265 bolnavi cu *hepatite cronice virale B (138) şi C (127*) (numărul de persoane cu HC virale din I etapă a fost completat cu pacienţi noi), dintre ei bărbaţi 64,15% (170) şi femei 35,85% (95). Pacienţii cu vârsta sub 40 de ani au constituit 27,92% (74) şi cei cu vârsta mai mare de 40 de ani – 72,08% (191), (Figura 2.1.1).

Fig. 2.1.1. Repartizarea pacienţilor cu HC virale B şi C după sex şi după vârstă

La bolnavii cu hepatite cronice virale, toţi parametrii studiaţi au fost interpretaţi în funcţie de vârstă, sex, masa corporală, de factorul etiologic, activitatea procesului inflamator în ficat (activitatea sindroamelor de citoliză, colestază, hepatopriv, imunoinflamator).

Pacienţii cu HC virale B şi C au fost *repartizaţi în grupuri* în funcţie de etiologia şi forma hepatitei virale, de activitatea procesului hepatic.

Pacienţii cu HCV B (138) au fost divizaţi în următorul mod:

- *grupul I* – HCV B forma HBeAg+ şi activitatea moderat-maximală a procesului hepatic, 15,02% (21 pacienţi), dintre care 33,33% (7) femei şi 66,67% (14) bărbaţi;

- *grupul II* – HCV B forma HBeAg- cu anti-HBe+ şi activitatea minimală a procesului hepatic, 40,58% (56 pacienţi), dintre care 28,57% (16) femei şi 71,43% (40) bărbaţi;

- *grupul III* – HCV B forma HBeAg- cu anti-HBe+ şi activitatea moderat-maximală, 23,91% (33 pacienţi), dintre care 39,39% (13) femei şi 60,61% (20) bărbaţi;

- *grupul IV* – infecţia HBV forma HBsAg-, 20,29% (28), dintre care 32,14% (9) femei şi 67,86% (19) Bărbaţi.

Hepatita cronică virală C (127) – *grupul V* – a fost repartizat în două subgrupuri:

- *gr. V-a* – constituit din 22,83% (29) de bolnavi cu HCV C cu activitate minimală, dintre care 41,38% (12) femei şi 58,62% (17) bărbaţi;

- *gr. V-b* – 77,17% (98) de bolnavi cu HCV C cu activitate moderat-maximală, dintre care 48 (48,98%) femei şi 50 (51,02%) bărbaţi.

În calitate de lotul pentru valori de referință a parametrilor pentru aprecierea funcţiei hepatice în etapele III, V au servit 62 de persoane practic sănătoase, comparabile după criteriile de vârstă şi sex cu grupul de studiu, în lipsa anamnezei familiale agravate pentru patologia hepatică şi cea endocrină, fără patologii ale ficatului, TGI şi sindrom metabolic, ulterior acest lot este denumit ca lot-martor (LM). Ulterior, pentru efectuarea analizei comparative a indicilor statutului hormonal, ai sistemului POL/SAO, au fost folosite date colectate de la 30 de persoane sănătoase.

***Metodele de cercetare folosite*.** Pentru investigaţiile din etapele II, III, V a fost elaborat un protocol special, care a inclus date demografice, anamneza familială şi habituală, cariera profesională, maladiile suportate, istoricul bolii, datele de laborator ce caracterizează starea funcţională a ficatului conform sindroamelor hepatice de bază (citolitic, colestatic, imunoinflamator, hepatopriv), rezultatele investigaţiilor instrumentale. Tuturor pacienţilor li s-au evaluat markerii serologici caracteristici pentru infecţiile VHC şi VHB prin metoda imunoenzimatică, folosind seturi ELISA.

Încărcătura virală VHC a fost determinată prin metoda PCR în „real time”. La toate persoanele supuse investigaţiilor au fost determinaţi:

- hormonii axului hipofizar-adrenal (ACTH, STH, prolactina, cortizolul);

- hormonii ce reflectă statutul tiroidian (TSH, T_3, T_4) şi anticorpii antitiroidieni (anti-TPO, anti-TG);

- hormonii caracteristici pentru funcţia endocrină a pancreasului (glicemia, insulina, peptida C, indicele HOMA IR).

2.2. Caracteristica metodelor de cercetare

Toate investigaţiile au fost efectuate în laboratoarele IP SCR şi ale Centrului Republican de Diagnosticare Medicală din Chişinău.

În practica de zi cu zi pentru diagnosticarea hepatitelor cronice de etiologie virusologică sunt utlizate larg un șir de indici de laborator, care reflectă starea hepatică. În acest șir se atribuie indicii *sindromului de citoliză, colestază, a sindromului imunoinflamator şi hepatodepresiv.*

Sindromul citolitic prezintă răspunsul ficatului la diferiți factori agresivi inclusiv virali; în majoritatea cazurilor fiind proporțional cu intensitatea agresiunii procesului patologic în ficat (enzime dizolvate în citoplazamă, în perioada de acutizare traversează membrana hepatocitară afectată). Totodată sunt formele hepatitelor cronice virale asimptomatice sau cu activitatea minimală, cînd citoliza poate avea răspândire limitată cu afectarea unei cantități mici de hepatocite [31]. ALT, fiind o enzimă pur citoplazmatică, și AST, fiind enzima localizată preponderent în mitohondrii și citpolazma hepatocitului afectat, sunt parametrii cei mai aplicați în evaluarea sindromului de citoliză. Locul catabolismului a ambelor enzime este sistemul reticuloendotelial. Valorile transaminazelor au importanța în cîteva momente cheie: la stabilirea diagnosticului patologiei hepatice, inclusiv a celei virale, cît și la presupunera activității procesului patologic în ficat. Histidaza un alt indicator al sindromului de citoliză prezintă enzima mitohondrială foarte sensibilă, care se modifică sub acțiunea factorilor agresivi, care produc leziuni hepatocitare.

În etapele I şi II, *sindromul de citoliză* a fost apreciat prin determinarea activităţii ALT şi AST (metoda S. Reitman, S. Frankel, 1957) [185]. Metoda cinetică a fost utilizată în etapele III, V pentru testarea ALT şi AST UF cu seturile standardizate „Haman" (Germania), în conformitate cu cerinţele IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), histidaza (etapele I-II) (metoda Taylor şi Mehler în modificare V.A. Burobin, 1982) [186].

O particularitate a studiului în etapa a III a fost aprecierea markerilor de citoliză, a sistemului POL/SAO, hormonilor axului hipofizar-adrenal, tiroidieni, pancreatici, endogeni nu doar a jeun, dar şi în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină, la intervale de 60 şi 120 de minute (*autor – Iu. Lupaşco*).

În etapa a III-a, la pacienţii cu HCV B şi HCV C, concomitent cu ALT şi AST, a fost studiată o altă enzimă organospecifică hepatică – fructozo-1-fosfataldolaza (F-1-FA) după metoda F. Shapiro (1961) în modificarea D.N. Braghinski (1963) [187; 188]. Activitatea F-1-FA a fost apreciată în dinamica probei cu glucoză şi eufilină (PEG) propusă de autor. Metoda constă în evaluarea parametrilor ce reflectă starea ficatului şi a metabolismului hormonal nu numai a jeun, dar şi după administrarea peroralã a 50,0 g de glucoză, dizolvată în apă caldă, şi 0,5 g de eufilină peste 60 min. şi 120 min. de la începutul testului.

La baza acestui test stă metoda de stimulare dublă a mesagerilor intracelulari şi ca urmare a funcţiilor şi interrelaţiilor metabolice hormonale. Administrarea simultană a glucozei cu eufilina contribuie la stimularea sistemului adenilatciclazei, cu creşterea ATF, pe de o parte, şi la

inhibarea fosfodiesterazei, pe de altă parte, ceea ce are drept consecinţă acumularea în ţesuturi a 3,5-AMF ciclic, acesta fiind un conductor intracelular universal, ce activează proteinchinaza, cu producerea proteinelor şi a enzimelor specifice fosforilate cu acţiune asupra hormonilor glucoreglatori.

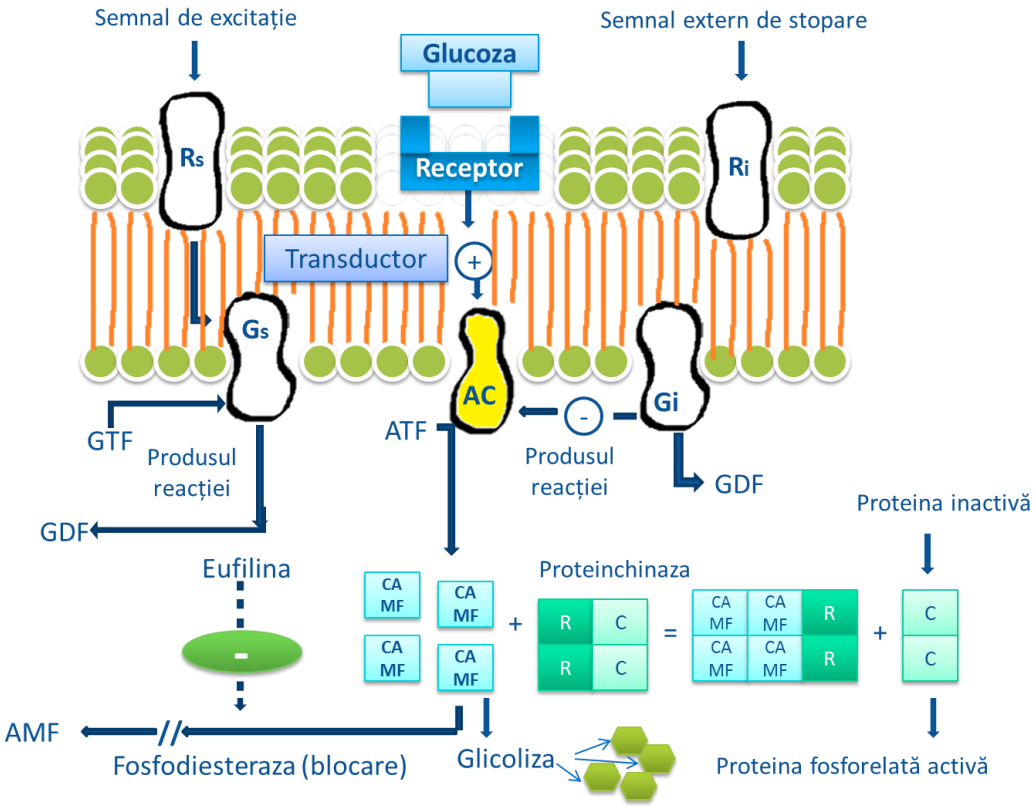


Figura 2..2.1. Mecanismul de acțiune a probei de efort cu glucoza și eufilină

Glucoza activează receptorul exterior pe suprafaţa membranei celulei beta, stimularea receptorului este transmisă spre transductor pe suprafaţa interioară a membranei, cu activarea ulterioară a adenilat ciclazei. Aceasta din urmă, la rândul său, stimulează conversia ATF (adenozintrifosfat) în 3', 5'-AMF-c (adenozinmonofosfat ciclic), în rezultatul cărora sporesc procesele glicogenolizei în celulă, cu participarea microzomilor în acest proces, care este posibil doar la activitatea celulară şi respiraţia celulară normale. Un astfel de mecanism de stimulare a celulelor este comun nu numai oricărei dintre glandele endocrine, ci şi oricărei celule funcţionale.

Glucoza activează adenilat ciclaza, care sintetizează AMF-c din ATF. AMF ciclic, la rândul său, activează o anumită AMF-c dependentă de protein kinază (protein kinaza A), care fosforilează enzimele intracelulare, modificând astfel activitatea enzimei. Protein kinaza este compusă din patru subunităţi (tetramer), dintre care două sunt reglatorii şi două – catalitice (în această stare protein kinază este inactivă). După legarea de protein kinază a 4 molecule de

AMFc, urmează disocierea subunităţii catalitice care ulterior fosforilează proteine (enzime), cu schimbarea activităţii lor.

AMF-c se distruge cu fosfodiesteraza, transformată ulterior în AMF. Anume pe această verigă are efect *eufilina*, prin blocarea fosfodiesterazei, creşterea cantităţii de AMF ciclic, cu producerea a substanţelor proteice fosforilate active, care arată afecţiuni ascunse la nivelul relaţiilor celulare subtile. Enzima poate fosforila o anumită cantitate de serină şi treonină la mai mult de 100 de proteine diferite, inclusiv în mai multe enzime şi factori de transcripţie. Ca urmare a fosforilării se schimbă activitatea funcţională a acestor proteine.

Astfel, în cadrul testului de efort dublu cu glucoză şi eufilină, care influenţează două mecanisme ale celulei, se elucidează mecanismele ascunse ale anomaliilor hormonal-metabolice, fapt ce permite detectarea şi corectarea lor până la debutul manifestat clinic şi paraclinic. Utilizarea probei de efort cu eufilină şi glucoză permite depistarea timpurie a afecţiunilor hepatice, hormonal-metabolice în starea latentă, cu activitate minimă şi simptomatologie clinico-paraclinică ascunsă.

Sindromul de colestază reprezintă următorul sindrom, care este utilizat în diagnosticarea HC de etiologie virală. Se caracterizează prin dereglarea a formării, secreției și excreției de bilă și a componenților ei. Cauzele colestazei pot fi diverse: tulburări membranare la nivelul polului biliar al hepatocitului, sau afectarea căilor biliare intra și extrahepatice. În probele de laborator sindrom de colestază se evaluează prin creșterea markerilor de bază ai colestazei în ser: bilirubinei și fracțiilor ei, fosfatazei alcaline, GGTP, care în mod normal trebuie să fie excretate prin bilă în intestin. Unul dintre factori care dereglează raportul optimal al componenților bilei și care frecvent se dereglează la pacienții cu sindromul de colestază este colesterol. În lista markerilor de bază a colestazei sunt incluși bilirubina totală și conjugată, colesterolul, fosfataza și, îndeosebi, GGTP. Fosfataza alcalină și GGTP se elimină prin bilă, cresc în cazul patologiei hepatice și joacă un rol important în diagnosticul deregărilor secreției și excreției bilei în BCDF și în hepatitele cronice virale. Ficatul joacă un rol de bază în schimbul substanțelor lipidice – grăsimilor neutre și acizilor grași, fosfolipidelor, colesterinei. Participarea ficatului în metabolismul lipidic este strîns legată de funcția excreției biliare: bila activ participă în asimilarea grăsimilor în intestin. În dereglarea dezvoltării sau excreției biliare se dereglează și metabolismul lipidic, inclusiv și procesele sintezei cît și a oxidării trigliceridelor, care reprezintă triacil-glicerol, la nivelul sintezei lipoproteidelor și colesterinei. În lucrările științifice a Sheila Sherlock înființator al hepatologiei, a fost menționată relația strînsă a trigliceridelor și ficatului: în cazul afectării hepatocitelor nivelul trigliceridelor în ser crește în legătură cu acumularea

lipoproteinelor de densitate joasă. Această relație strînsă a cauzat includerea trigliceridelor în evaluarea sindromului colestatic în studiul efectuat.

Pentru evaluarea ***sindromului de colestază***, în etapele I şi II s-au folosit următorii parametri: bilirubina şi fracţiile ei (diazometoda L. Jendrassiki, 1930), colesterolul total (metoda S. Ilka, 1962) [185], lipoproteidele β (metoda turbodimetrică M. Burstein, 1962, şi Samai, 1956) [188], trigliceridele (metoda enzimatică cu folosirea seturilor-standard, Germania, cu autoanalizator, Finlanda); fosfataza alcalină (FA) în I etapă (metoda A. Bogdanski) [188]. Ulterior, în etapele III-V, cu metoda King Armstrong, gama-glutamiltranspeptidaza (GGTP), cu folosirea testelor-standard (Germania) – etapele III, V [189].

Sindromul hepatodepresiv reflectă funcția de sinteză a hepatocitelor. Acest sindrom se evaluează prin cercetarea parametrilor: proteinei generale în serul sanguin, protrombinei, fibrinogenului, colinesterazei. Protrombina sau factor II prezintă o glicoproteidă, care sub acțiunea factorilor Xa, V, a fosfolipidelor, Ca 2+ se discompune și se transformă în trombina. Sinteza protrombinei se desfășoară în ribosomi hepatici, evaluarea acestui indice este foarte importantă pentru aprecierea funcției hepatice în cadrul hepatitelor cronice virale și altor maladii hepatice cronice. Fibrinogenul prezintă o proteină sintetizată în ficat. Fibrinogenul, în plazmă se găsește în stare dizolvată, dar, sub acțiunea a trombinei și a factorului XIIIa el se transformă în fibrina nedezolvată (faza a III-ea de coagulare). Dereglări în concentrația fibrinogenlui se depistează în diferite BCDF, care decurg cu hipercoagulare, inclusiv și patologia hepatică virală cronică.

Pentru caracterizarea ***sindromului hepatopriv***, în toate etapele cercetării (I-V) au fost studiaţi următorii parametri: proteina generală (metoda unificată de biuret), etapele I-II; indicele protrombinic (metoda Quick), etapele I-III, V; ureea serică (metoda ureazică), etapele I-I, şi metoda cinetică cu teste-standard la aparatul Flexor XL – etapele III, V [185]; activitatea pseudocolinesterazei serice (etapa II) a fost bazată pe aprecierea cantităţii acidului acetic, rezultat din scindarea enzimatică a acetilcolinei (metoda Hestrin, norma = 350-600 u/ml, 1949 [188], etapa III, apoi prin metoda V.A. Sveşniakov, G. Beker, 1965, norma = 260-340 mmol/l [190].

Sindromul imuno-inflamator este cauzat de conflictul dintre mezenchim și parenchim și prezintă elementul lezional principal în producerea și în evoluția patologiei cronice. Studierea acestui sindrom se efectuează cu ajutorul indicatorilor inflamației imune specifice și nespecifice. Agenții specifici și nespecifici participă în procesul de eliminare din organismul uman a antigenului străin, inclusiv viral. Cînd antigenul viral este în canități excesive se formează complexe antigen-anticorp care se sedimentează în diverse organe și țesuturi, inclusiv ficatul, pe

peretele a vaselor sanguine, provocînd reacții inflamatorii și lezarea lor. În practica clinică sindromul imunoinflamator se evaluează prin componente ale imunității nespecifice la care se referă imunoglobulinele A, M, G, E și complexe imune circulante.

Sindromul imunoinflamator a fost determinat prin studierea următorilor indici: analiza generală a sângelui (etapa I), inițial (etapele I-II) cu folosirea microscopului, apoi (etapele III, V) – la analizatorul hematologic PCE-210; complexele imune circulante (CIC) – metoda precipitării cu soluţie de 3,79% de polietilenglicol (propusă de I.A. Grivenici); crioglobulinele s-au determinat după densitatea optică cu ajutorul fotometrului BTS-330 (Spania), cu soluţie de bromfenol bleau 0,5%, preparată pe soluţia de acid tricloracetic 5% [191]; concentraţia imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG – prin metoda imunodifuziei radiale în gel (Mancini, 1965). Globulinele şi fracţiile proteice au fost investigate prin metoda de electroforeză (etapele II, III, V) [185].

Metode de evaluare a ***oxidării peroxidice a lipidelor şi a sistemului antioxidant*** (etapele III, V). În calitate de marker al oxidării peroxidice a lipidelor (POL) a fost determinat conţinutul seric al produsului final – dialdehida malonică (MDA) prin metoda M. Michara, M. Vehiyama (1978), modificată de E.N Korobeinikov (1989) [192]. Starea sistemului antioxidant (SAO) a fost apreciată în baza parametrilor: ceruloplasmina serică (metoda H.A. Ravin, 1961, modificată N.A. Sculea, 1976) [193], glutationperoxidaza eritrocitară (V.M. Moin, 1986) [194], glutationreductaza eritrocitară (metoda J. Carlberg, B. Mahnervik, 1975, modificată de L.B. Iusupova, 1989) [195], superoxidismutaza (SOD) eritrocitară (metoda R. Fried, 1975, modificată S. Cevari, I. Caba, I. Sekey, 1985) [196]. Dintre markerii SAO a fost studiată şi activitatea catalazei serice (metoda E.K. Dubinina, L.F. Efimova, L.N. Safonova în modificarea S. Cevari, T. Andel, A. Shtrenger, 1991) [197].

În cercetare s-au folosit şi *metode biochimice suplimentare* de determinare a albuminei (etapele I-II – electroforeză pe hârtie, metoda A.E. Gurvici, 1955).

Glicemia s-a determinat prin metode de glucooxidare, în etapele I-V, în sângele venos.

Pentru aprecierea profilului hormonal în cazul HC de etiologie virală, și la pacienții cu BCDF frecvent întîlnite, evidențiate în procesul screeningului profilactic, a fost studiat complexul hormonilor hipofizar-adrenale și pancreatice. În baza alegerii a spectrului hormonilor studiați au fost mecanismele neuro-hipotalamice, de reglare a hormonilor hipofizei (hormon adrenocorticotrop, hormon tireotrop, hormon somatotrop și prolactina).

Nivelul activității suprarenalelor a fost analizat datorită nivelului de cortizol. Pentru aprecierea activității funcționale a glandei tiroide au fost studiați tiroxina și tireotropina. Pentru

identificarea stării funcției endocrine a pancreasului au fost analizați următorii parametri în sînge: insulina, C-peptida, glucoza, cu detectarea sincronă a indexului insulinorezistenței HOMA IR. În cazul studierii profilului hormonal în HC și altor forme de BCDF au fost analizate punctele de intersectare a hormonilor menționate mai sus cu accentul lor pe ficat. Unicitatea studiului efectuat reprezintă studierea parametrilor ale profilului hormonal în HC B și C în dinamică (60 și 120 minute) probei originale eufilin-glucozice concomitent cu determinarea datelor sindromului de citoliză în dependență de activitatea procesului patologic hepatic. În HC B și C sincron cu aprecierea statutului hormonal au fost analizați indicii sindromului de colestază și a hepatodepresiei.

Descrierea metodelor de apreciere a statutului hormonal. La toate persoanele adulte aparent sănătoase (1451), în etapele I-II a fost studiat profilul hormonal pe stomacul gol: pentru determinarea hormonilor prolactină, TSH, T_3, T_4, cortizol a fost aplicată metoda imunofluorescentă cu seturi-standard speciale din Suedia, Compania LHB-Delfa, cu examinarea ulterioară la fluorimetru „Arcus". Nivelurile ACTH, STH, insulinei, peptidei C au fost determinate prin metoda radioimună (Yalow–Berson, 1960) [198].

În hepatitele cronice virale B şi C (265 pacienţi) şi în lotul–martor, studierea profilului hormonal (ACTH, STH, prolactină, cortizol, TSH, T3, T4, insulină, glucagon, peptida C) s-a efectuat a jeun şi la intervale de 60 şi 120 de minute după stimularea cu glucoză şi eufilină. Hormonii au fost testaţi prin metoda radioimună Ialow-Berson (1973), care este o metodă analitică de concurenţă, bazată pe concurenţa antigenului marcat (I^{125}) cu antigenul nemarcat pentru interacţiunea cu anticorpii specifici. Antigenul nemarcat este prezent în seturile-standard şi în probele necunoscute (T.A. Tkaciova et al., 1983; V.V. Anestiadi, 1984) [199; 200]. Toate investigaţiile radioimune au fost efectuate în laboratorul radioimunologic al SCR din Chişinău, cu folosirea seturilor kit standardizate („Cea-Sorin", Franţa).

Metode serologice de apreciere a markerilor infecţiilor virale B, D şi C. Pentru determinarea etiologiei procesului patologic în ficat în etapele I-V de cercetare, în serul pacienţilor au fost examinaţi markerii infecţiilor virale B, D, şi C prin metoda radioimună cu seturi-standard. Pentru aprecierea HBsAg s-au utilizat AUK-3 Sorin (Franţa, Italia); anti-HBs a fost determinat folosind setul AB AUK-3 Sorin (Franţa, Italia); anti-HBcore, HBeAg şi anti-HBe – cu Diagnostic Division AB Abbott (Germania).

În etapele a III-V, markerii virali au fost apreciaţi prin *metode imunoenzimatice.*

La pacienţii cu hepatite cronice B, C (etapele II-V) a fost cercetat nivelul viremiei prin metoda polimerizării în lanţ (PCR). La aprecierea cantitativă a ADN HBV s-a folosit Ampli-

Sense HBV monitor – FRT (Rusia), ARN HDV cantitativ a fost examinat cu ajutorul Robo-Gene HDV kit-quant TH version (Germania), ARN HCV cantitativ – cu Ampli-Sense HCV monitor – FRT (Rusia), la aparatul Rotor-Gene 6000 Corbett Research (Australia) în regim „real time". Aprecierea calitativă a virusurilor B şi C a fost efectuată prin reacţia PCR în Centrul Republican de Diagnosticare Medicală.

Metode instrumentale. În toate etapele de cercetare, atât la examinările la locul de trai, cât şi în etapele de policlinică şi staţionar, tuturor pacienţilor cu suspectare a patologiei ficatului li s-a efectuat examenul ultrasonografic al cavităţii abdominale, cu aprecierea formei, dimensiunilor, caracterului ecosemnalelor ficatului şi splinei, a prezenţei sau absenţei steatozei hepatice, proceselor de volum, hipertensiunii portale. Majoritatea pacienţilor cu hepatită cronică, incluşi în studiu, au efectuat γ-scintigrafia ficatului, care de asemenea este utilă în aprecierea dimensiunilor şi a formei ficatului, a caracterului captării radiofarmpreparatului (Te^{99}) de ţesutul hepatic şi de splină. Investigaţiile s-au efectuat în laboratoarele de endoscopie şi radiologie ale SCR.

În cazurile de diagnostic dificil, înainte de iniţierea tratamentului antiviral în prezenţa indicaţiilor şi a acordului pacientului, s-a efectuat puncţia-biopsie hepatică (mai mult de 140 investigaţii), care a permis determinarea gradului fibrozei, a activităţii inflamatorii în ficat. La realizarea acestei proceduri (etapele III, V) s-au folosit ace Mengini (d 1,4-1,6 mm) şi, ulterior, ace speciale individuale pentru biopsie hepatică ecoghidată (sub control ultrasonografic).

Examenul morfologic al bioptatului, cu determinarea scorului Knodell (1981), a fost realizat în secţia de morfopatologie a SCR (şef – conferenţiar S.P. Russu) sau a Institutului Oncologic (şef – profesor A.P. Ciornîi).

La o parte din pacienţi a fost efectuată USG doppler-duplex color a sistemului portal, FGS. La toţi bolnavii a fost realizată R-grafia cutiei toracice, ECG, investigaţii la helminţi, analiza urinei.

La necesitate, au fost folosite: tubajul duodenal fracţionat (3-5 fracţii), cu examen microscopic şi bacterian al bilei, coprograma, examenul radiologic al esofagului şi al stomacului, irigoscopia, colonoscopia, laparoscopia, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă. Conform necesităţii, pacienţii au fost consultaţi de specialişti: endocrinolog, neurolog, cardiolog, reumatolog, urolog, ginecolog, otolaringolog etc.

2.3. Caracteristica metodelor de prelucrare statistică a materialului colectat

Rezultatele examenelor clinice, de laborator şi instrumentale, obţinute în diverse etape ale cercetării, au fost introduse în protocoale speciale, din care s-a constituit baza de date. Analiza

statistică a materialului a fost efectuată cu ajutorul softurilor speciale SAS, SPSS-10, Microsoft Excel 2000. Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporţie. Pentru aprecierea diferenţelor dintre indicii nenumerici, s-a folosit criteriul $\chi 2$, iar în cazurile de număr mic al variantelor – criteriul Fisher exact. Pentru analiza parametrică şi calcularea valorilor medii, a erorilor-standard şi aprecierea diferenţelor dintre două loturi a fost folosit criteriul Student şi pragul de semnificaţie „p". Diferenţele au fost considerate statistic semnificative la valoarea probabilităţii $p<0,05$. Valorile „p" situate între 0,05 şi 0,1 au fost considerate ca indicatori de tendinţe. Pentru estimarea diferenţelor dintre indicii a mai mult de două loturi comparabile a fost efectuată analiza dispersională monofactorială.

unde :
X – eveniment;
Y – mediul care a produs acest eveniment;
10^n – multiplicatorul.

MEDIA PONDERATĂ

$$\overline{X_{ap.}} = \frac{\sum_{i=1}^{n=15} xf}{\sum_{i=1}^{n=15} f(n)} \qquad (2),$$

unde :

$\sum_{i=1}^{n=15} xf$ - suma produselor variantelor şi frecvenţilor

$\sum_{i=1}^{n=15} (n)$ – numărul de observaţii

RATA

$$\frac{X * 10^n}{Y} \qquad (1),$$

PROPORŢIA

$$\frac{X * 100}{Y + X} \quad (3),$$

unde:

X - o parte din fenomen

Y + X - fenomen întreg

Verificarea indicilor obţinuţi a fost efectuată prin calcularea erorilor-standard.

EROAREA-STANDARD PENTRU VALORILE RELATIVE

$$ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n}} \quad \text{sau} \quad ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n-1}} \quad n \leq 120 \quad (4),$$

unde:

ES - eroarea standard;

P_e - probabilitatea evenimentului

q_e - contraprobabilitatea evenimentului, q= 100 - P

n - numărul de observaţii

EROAREA STANDARD PENTRU VALORILE MEDII

$$ES_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}} \quad (5),$$

unde:

ES_M - eroarea standard

σ - abaterea standard

n - numărul observaţiilor

COMPARAREA STATISTICĂ

$$t_{calc.} = \frac{D}{\sigma D} = \frac{|M_1| - |M_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}} \quad (6),$$

unde:

t = testul de semnificaţie

D = diferenţa dintre valorile medii sau procentuale

σD = eroarea diferenţei

Ulterior stabilim valoarea lui „t tabelar” în felul următor: dacă numărul frecvenţelor celor două eşantioane depăşeşte suma de 120, atunci valoarea lui „t tabelar” o cunoaştem ca fiind 1,96 pentru un p = 0,05 (5%); respectiv 2,58 pentru p = 0,01 (1%) sau 3,29 pentru p = 0,001 (0,1%).

Dacă numărul însumat de frecvenţe al celor două eşantioane ce se compară este mai mic de 120 de frecvenţe, atunci valoarea lui „t tabelar” o citim în tabela testului t în gradul de libertate dat de numărul însumat de frecvenţe minus 2.

Gradul de libertate pentru două grupuri de observaţie se determină după formula:

$$\gamma = (n_1 + n_0) - 2 \quad (7),$$

unde:

n_1 – numărul pacienţilor în lotul de studiu;

n_0 – numărul pacienţilor în lotul de referinţă.

Datele obţinute se interpretează astfel: dacă valoarea lui „t calculat” este mai mare decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferenţa dintre cele două valori medii sau dintre cele două probabilităţi este semnificativă din punct de vedere statistic.

„t calculat” > „t tabelar” = diferenţă **semnificativă** statistic

Dacă, din contra, valoarea lui „t calculat” este mai mică decât valoarea lui „t tabelar”, atunci diferenţa dintre cele două medii sau cele două probabilităţi este nesemnificativă din punct de vedere statistic.

„t calculat” < „t tabelar” = diferenţă **nesemnificativă**

Pentru exemplificare şi verificare, în acelaşi timp, se vor lua aceleaşi exemple pe care le-am apreciat, sub aspectul semnificaţiei diferenţei şi cu ajutorul erorii diferenţei.

Pentru determinarea legăturii dintre unele forme de patologie hepatică, investigaţii de laborator metabolico-hormonale, a fost utilizată analiza de corelaţie tetrahorică „x” şi a fost apreciat coeficientul de corelaţie Pearson „r”. Se consideră că legătura este slabă, dacă r<0,3, moderată – când r=0,3-0,5, înaltă – când r=0,5-0,7, foarte înaltă – pentru r=0,7-0,9 şi extrem de înaltă – pentru r>0,9 (scorul Chedoc).

Analiza de corelaţie dintre variabilele continue a fost analizată prin determinarea coeficienţilor de corelaţie Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu erau normal distribuite sau erau de ordine).

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^{n=15} d_x d_y}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n=15} d_x^2 \sum_{i=1}^{n=15} d_y^2}} \quad (8),$$

unde:

r_{xy} = coeficientul de corelaţie

$\sum_{i=1}^{n=15} d_x d_y$ = suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvenţelor celor două fenomene (x şi y) ce se corelează

$\sum_{i=1}^{n=15} d_x^2$ = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvenţelor fenomenului x

$\sum_{i=1}^{n=15} d_y^2$ = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvenţelor fenomenului y

În medicină întâlnim, de obicei, valori ale coeficientului de corelaţie intermediare valorilor -1 şi +1. Pentru interpretarea intensităţii legăturii de dependenţă dintre fenomene, se utilizează următoarele criterii:

• valoarea coeficientului de corelaţie cuprinsă între ±1 denotă o corelaţie foarte puternică între fenomene;

• valoarea coeficientului de corelaţie cuprinsă între ±0,99 şi ±0,70 denotă o corelaţie puternică;

• valoarea coeficientului de corelaţie cuprinsă între ±0,69 şi ±0,30 denotă o corelaţie medie între fenomene;

• valoarea coeficientului de corelaţie cuprinsă între ±0,29 şi ±0,0 exprimă existenţa unei corelaţii slabe între fenomene;

• valoarea coeficientului de corelaţie 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă. Cele două fenomene studiate evoluează, deci, independent unul faţă de altul.

Metoda de analiză canonică

În baza formulei (1) se obţine un coeficient care este numit *canonic* şi reprezintă coeficientul de corelaţie ce leagă combinaţiile liniare cele mai strâns corelate.

$$\lambda = B(d)/ W(d) \qquad (1)$$

unde:

W- dispersia internă dintre grupe de la media

d- variabilă

Prin λ se determină coeficientul canonic funcţiei discriminante, care este utilizată pentru calcularea coeficientului de corelaţie canonic (2).

$$r_n = \sqrt{(\lambda_n/1+\lambda_n)} \qquad (2)$$

Coeficientul de corelaţie canonic se determină pentru fiecare factor de risc. Cu cât mai mare este $r_{1, 2, 3 \dots n}$, cu atât mai mare este factorul de risc.

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. În subcapitolul 2.1 este descrisă metodologia colectării materialului clinic în etapele de bază ale cercetării (reflectate în designul studiului). Se prezintă caracteristica etapelor I-II. Etapa I – chestionare activă şi examinarea clinică a 1451 de persoane adulte aparent sănătoase, cu prelevarea probelor de sânge pentru evidențierea hepatitelor cronice și alte BCDF cu examenele de laborator ulterioare, la necesitate s-a efectuat ecografia abdominală, FGDS. În această etapă, autorul presupune diagnosticul preventiv. Etapa a II-a reprezintă studierea clinico-paraclinică mai detaliată a sindroamelor de laborator hepatice de bază, a markerilor infecţiilor virale cu VHB şi VHC, a profilului hormonal (hipofizar, adrenal, tiroidian, pancreatic), efectuarea γ-scintigrafiei hepatice şi a glandei tiroide, la indicaţii – FGDS, puncţie-biopsie hepatică sau laparoscopie, alte investigaţii necesare (markeri hepatici autoimuni, examen Doppler-Duplex color al sistemului portal etc.). În această etapă a fost stabilit diagnosticul final, pacienţii au fost repartizaţi în loturi cu BCDF şi cu patologie extrahepatică.

2. În subcapitolul 2.1 au fost argumentate criteriile după care a fost stabilit diagnosticul hepatitelor cronice, cirozei hepatice, steatozei hepatice, hepatopatiilor; au fost formulate criteriile de includere şi cele de excludere conform etapelor de colectare a materialului clinic.

3. Este prezentată caracteristica etapei a III-a de cercetare şi descrierea detaliată a 265 de pacienţi cu HCV B şi HCV C, repartizaţi pe loturi în funcţie de forma bolii şi de

activitatea procesului hepatic. Particularitatea acestei etape este studierea concomitentă a stării funcţionale a ficatului, a indicatorilor sistemului POL/SAO şi a statutului hormonal în toate loturile de studiu, în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină (PEG).

4. În baza rezultatelor etapei a III-a, în etapa a IV-a a fost efectuat diagnosticul diferenţiat al HC, inclusiv al HCV B şi HCV C, cu alte forme de patologie hepatică.

5. În etapa a V-a a fost administrat tratamentul antiviral cu preparate de IFN-Peg α2β şi ribavirină în grupul de 54 de pacienţi cu HCV C, cu optimizarea monitoringului prin investigaţii suplimentare ale statutului imun umoral şi a sistemului POL/SAO.

6. În subcapitolul 2.2 este prezentată caracteristica detaliată a tuturor metodelor de apreciere a sindroamelor de laborator hepatice de bază (citoliză, colestază, imunoinflamator, hepatopriv), a parametrilor sistemului POL/SAO, a markerilor VHB şi VHC, precum şi descrierea detaliată a metodelor de studiere a profilului hormonal (ACTH, STH, prolactină, cortizol, TSH, T_3, T_4, insulină, peptida C, glucagon, aprecierea indexului HOMA IR), cu argumentarea utilizării probei de stimulare cu glucoză şi eufilină (PEG) în loturile de pacienţi cu HCV B şi HCV C.

7. În scopul confirmării diagnosticului, în toate formele de patologie hepatică s-a folosit un spectru larg de metode instrumentale (ecografia abdominală şi a glandei tiroide, Doppler-Duplex-color al sistemului portal, γ-scintigrafia hepatică şi a glandei tiroide, la necesitate – biopsia hepatică/tiroidiană, laparoscopia, alte metode instrumentale).

8. Materialul clinic colectat a fost supus analizei statistice detaliate (subcapitolul 2.3), cu utilizarea diverselor metode matematice, ceea ce a permis aprecierea veridicităţii rezultatelor.

3. FRECVENŢA ŞI CARACTERISTICA HEPATITELOR CRONICE ŞI A ALTOR BOLI CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI DUPĂ DATELE SCREENINGULUI CLINICO-PARACLINIC AL POPULAŢIEI APARENT SĂNĂTOASE

3.1. Caracteristica clinică şi factorii de risc în hepatitele cronice şi în alte forme de boli cronice difuze ale ficatului

În contingentul de populaţie din diverse zone ale Republicii Moldova examinat, predominau femeile – 67,47% (979). Vârsta majorităţii persoanelor examinate era mai mare de 40 de ani – 91,38% (1326). Printre cei investigaţi predominau persoane cu greutate a corpului normală sau scăzută – 59,82% (868) (Figura 3.1.1).

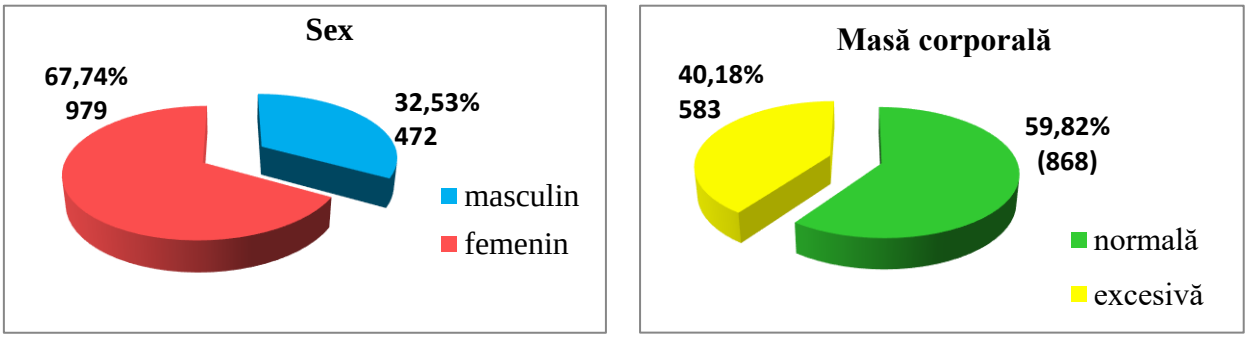


Fig. 3.1.1. Caracteristica persoanelor studiate în funcţie de sex şi masa corporală

În urma examinării profilactice prin metode clinice şi paraclinice de investigare, au fost depistaţi 41,01% (595) bolnavi cu boli cronice difuze hepatice. Cele mai frecvente patologii hepatice stabilite au fost hepatopatiile (gr. 1) – 21,16% (307) şi hepatitele cronice – 10,96% (159) (gr. 2) (Tabelul 3.1.1). În grupul bolnavilor cu BCDF, hepatopatiile în proporţie de 52,15% (109) şi hepatitele cronice de 31,58% (66) au fost determinate mai frecvent la persoanele de sex masculin. Steatoza hepatică (gr. 3) – 20,47% (79) – şi ciroza hepatică (gr. 4) au fost înregistrate cu o frecvenţă mai mare la femeile din grupul cu BCDF (Tabelul 3.1.1).

A fost depistată şi o influenţă a vârstei asupra frecvenţei aprecierii diferitor forme de patologie hepatică. Astfel, hepatopatiile au fost constatate mai frecvent la persoanele depăşind vârsta de 40 de ani – 52,55% cazuri (289). În această categorie de vârstă au fost mai frecvent depistate steatoza hepatică – 19,27% (106) şi ciroza hepatică – 3,63% (20), comparativ cu persoanele cu vârsta până la 40 de ani – 40% (18); 6,67% (3); 0% respectiv. Totodată, frecvenţa hepatitelor cronice a fost mai mare în grupul persoanelor cu vârsta mai mică de 40 de ani – 53,33% (24) versus cei peste 40 de ani – 24,55% (135).

Investigarea a 1451 de persoane care se considerau practic sănătoase a pus în evidenţă un surplus de masă corporală în 40,18% (583) cazuri. Printre persoanele cu patologie a ficatului,

ponderea obezităţii a fost mai înaltă – de 50,18% (276), comparativ cu patologia extrahepatică – 39,97% (289).

A fost stabilită o influenţă a masei corpului asupra caracterului patologiei hepatice studiate. Astfel, la persoanele cu exces ponderal, mai frecvent s-a depistat steatoza hepatică – 38,77% (107), comparativ cu persoanele fără obezitate – 0,63% (2). La persoanele cu masă corporală normală sau cu deficit ponderal, mai des au fost înregistrate hepatopatii – 65,38% (210) şi hepatite cronice – 30,09% (96), versus persoanele obeze – 35,14% (97) şi 22,83% (63) respectiv (Tabelul 3.1.2).

La analiza grupului de control (133 de persoane practic sănătoase), diferenţe în funcţie de sex nu au fost depistate. În lotul de persoane sănătoase, ca şi în lotul de bază, au predominat indivizi cu vârsta mai mare de 40 de ani – 76,69% (102), preponderent fără obezitate – 86,47% (115). Raportul femei:bărbaţi practic a fost egal.

Patologia extrahepatică a constituit 49,83% (723) din persoanele studiate.

Tabelul 3.1.1. Frecvenţa şi caracterul patologiei hepatice şi celei extrahepatice depistate în cadrul screeningului profilactic al unui grup de locuitori din Republica Moldova (1451 de persoane) în funcţie de sex, vârstă şi masa corporală

Denumirea maladiei	**Total**	**%***	**Sexul**		**Vârsta**		**Masa corporală**	
			feminin	**masculin**	**<40 ani**	**>40 ani**	**N**	**>N**
BCDF								
Hepatopatii	307	21,16	198/13,65	109/13,65	18/1,24	289/19,92	210/14,47	97/6,69
Hepatite cronice	159	10,96	93/6,41	66/14,55	24/1,65	135/930	96/6,62	63/4,34
Ciroze hepatice	20	1,38	16/1,10	4/0,28	-	20/1,38	11/0,76	9/0,62
Steatoză hepatică	109	7,51	79/5,44	30/2,07	3/0,21	106/7,31	2/0,14	107/7,37
Total BCDF	595	41,01	386/ 26,60	209/ 14,40	45/ 3,10	550/ 37,90	319/ 21,98	276/ 19,02
Total PEH	723	49,83	526/ 36,25	197/ 13,58	49/ 3,38	674/ 46,45	434/ 29,91	289/ 19,92
Persoane sănătoase	133	9,16	67/ 4,62	66/ 4,55	31/ 2,14	102/ 7,63	115/ 7,93	18/ 1,24
Total examinaţi	1451	100	979/ 67,47	472/ 32,53	125/ 8,62	1326/ 91,38	868/ 59,82	583/ 40,18

Notă. * – % calculat din 1451 de persoane.

Tabelul 3.1.2. Frecvenţa depistării diverselor forme de boli cronice difuze ale ficatului în funcţie de sex, vârstă şi masa corporală

Caracterul patologiei hepatice	Total BCDF	%	Sexul*				Vârsta**			
			feminin		masculin		<40 ani		>40 ani	
			Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%	Valori absolute	%
Hepatopatii	307	51,60	198	51,29	109	52,15	18	40,00	289	52,55
Hepatite cronice	159	26,72	93	24,09	66	31,58	24	53,33	135	24,55
Steatoză hepatică	109	18,32	79	20,47	30	14,36	3	6,67	106	19,37
Ciroză hepatică	20	3,36	16	4,15	4	1,91	-	-	20	3,63
Total BCDF	595	100	386	100	209	100	45	100	550	100
Persoane sănătoase	133	100	67	50,38	66	49,62	31	23,31	102	76,69

Caracterul patologiei hepatice	Total BCDF	%	Masa corporală***			
			N		>N	
			Valori absolute	%	Valori absolute	%
Hepatopatii	307	51,60	210	65,83	97	35,14
Hepatite cronice	159	26,72	96	30,09	63	22,83
Steatoză hepatică	109	18,32	2	0,63	107	38,77
Ciroză hepatică	20	3,36	11	3,45	9	3,26
Total BCDF	595	100	319	100	276	100
Persoane sănătoase	133	100	115	86,47	18	13,53

Notă. * – % pentru femeile cu BCDF a fost calculat din 386 bolnavi; % pentru bărbaţi cu BCDF a fost calculat din 209 bolnavi; ** – % pentru persoanele cu BCDF mai tinere de 40 de ani a fost calculat din 45 bolnavi; % pentru persoanele cu BCDF cu vârsta mai mare de 40 de ani a fost calculat din 550 bolnavi; *** – % pentru persoanele cu BCDF cu masa corporală normală a fost calculat din 319 bolnavi; % pentru persoanele cu BCDF cu masa corporală excesivă a fost calculat din 276 bolnavi.

Pentru toate cele 1451 de persoane au fost colectate datele anamnestice cu privire la bolile suportate în antecedente şi alţi factori de risc nefavorabili, responsabili de apariţia HC şi a altor BCDF. Au recunoscut prezenţa diferitor maladii suportate anterior 81,55% (1183) indivizi. Dintre ei, au suportat intervenţii chirurgicale anterior 39,81% (471), diverse traumatisme – 18,85% (223) pacienţi. Au recurs frecvent la administrări parenterale de medicamente, transfuzii de sânge sau preparate de sânge în anamneză 18,09% (214) şi respectiv 7,61% (90) din persoanele examinate. Icter în anamneză a fost înregistrat la 15,64% (185) indivizi.

În pofida prezenţei în anamneză a factorilor de risc menţionaţi mai sus, ce ar putea condiţiona apariţia maladiilor hepatice, din cei 1451 de persoane interogate doar o mică parte (22 sau 1,52%) erau conştiente de prezenţa la ele a *patologiei hepatice în anamneză*. Majoritatea (1228 sau 84,08%) cunoşteau numai despre prezenţa diverselor maladii extrahepatice în trecut.

Alcoolul în exces este un factor de risc major implicat în apariţia atât a bolilor hepatice, cât şi a celor extrahepatice. Dintre bolnavii cu patologie hepatică, au recunoscut consumul şi/sau abuzul de alcool 35,80% (213) persoane. La cei care consumai alcool mai puţin de 5 ani, au fost depistate hepatopatii în 2,25% (15) cazuri; ficat gras – în 0,67% (4) cazuri; hepatite cronice – în 1,68% (10) cazuri. În total, BCDF s-a înregistrat la 4,78% (29) persoane. Printre cei la care durata consumului/abuzului de alcool era de la 5 la 10 ani, BCDF s-a determinat mai frecvent – 11,60% (69), pe contul tuturor formelor nosologice de maladii hepatice. Persoanele ce au consumat sistematic alcool timp de peste 10 ani sufereau de patologii hepatice mult mai frecvent – în 19,33% (115) cazuri. La aceşti bolnavi mai des au fost depistate hepatitele cronice – în 8,74% (52) cazuri, hepatopatii – 7,06% (42) cazuri. La 0,67% (4) din ei a fost diagnosticată ciroza hepatică.

Frecvenţa depistării şi caracterul patologiei hepatice erau, desigur, influenţate de frecvenţa şi cantitatea de alcool consumată. Au recunoscut un consum zilnic sau mai des de 3 ori pe săptămână a mai mult de 1 l de vin sau mai mult de 200 g de votcă 24,37% (145) din persoanele examinate, la care au fost diagnosticate BCDF. La persoanele din acest grup s-au depistat mai frecvent hepatite cronice – 11,60% (69) cazuri şi hepatopatii – 8,07% (48) cazuri. Influenţa nocivă a abuzului de alcool a fost prezentată detaliat în monografie (V.-T. Dumbrava, E. Berliba, Iu. Lupaşco. „Ficatul şi alcoolul”, 2008) (Tabelul 3.1.3).

Pentru calcularea unităţilor de alcool pe care le conţine băutura, se cere a înmulţi volumul produsului, în litri, cu tăria acestuia, aplicând apoi coeficientul 0,789 (raportul densităţii relative a alcoolului faţă de cea a apei). Locuitorii din mediul rural, care au constituit majoritatea lotului de persoane examinate, de regulă, consumau vin de casă, a cărui tărie a constituit circa 14%. Astfel, 1 l vin = 1,0x14 = 14x0,789 = 11,05 unităţi de alcool.

Bolnavi cu patologie extrahepatică ce consumau mai mult de 1 l de vin sec pe zi au constituit 23,09% (167) din numărul total de persoane depistate cu patologie extrahepatică (723). În total, printre bolnavii cu BCDF (595) şi PEH (723) (fără grupul pacienţilor sănătoşi), rata indivizilor ce consumau băuturi alcoolice a constituit 35,98% (522). Ponderea persoanelor care consumau mai mult de 1 l de vin sec mai mult de 3 ori în săptămână a constituit 21,50% (312), din totalul de 1451 examinate.

Tabelul 3.1.3. Frecvenţa bolilor cronice difuze ale ficatului,
a patologiei extrahepatice în funcţie de consumul de alcool

Forma patologiei	**Frecvenţa patologiei depistate**									
	Alcool prezent*						**Alcool absent**			
	< 5 ani		**>5-10 ani**		**> 10 ani**		**> /l de vin (10,27 eg. alc.)/zi**			
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
BCDF										
Hepatopatii	15	2,52	28	4,71	42	7,06	48	8,07		
Ficat „gras”	4	0,67	10	1,68	17	2,86	24	4,03		
Hepatite cronice	10	1,68	30	5,04	52	8,74	69	11,60		
Ciroze hepatice			1	0,17	4	0,67	4	0,67		
Total BCDF (595)	**29**	**4,87**	**69**	**11,60**	**115**	**19,33**	**145**	**24,37**	**382/64,20%**	
Total alcool în BCDF au consumat 213 (35,80%).										
Total PEH (723)	48	6,64	82	11,34	179	24,76	167	23,09	414/57,26%	
Persoane practic sănătoase (133)	Nu au folosit alcool								**133 -9,17%**	
Total alcool în PEH au consumat 309 (42,74%).										
Au folosit alcool dintre pacienţii investigaţi (1451) BCDF +PEH + oameni sănătoşi (0) = 522 (35,98%). **Din 1451 nu au consumat alcool (382+414+133) = 929 (64,02%).**										

Notă. * – % calculat din 595; ** – % calculat din 723; *** – % calculat din 856.

Fumatul, alături de alcool, se referă la factorii de risc ce cauzează dezvoltarea diferitor maladii. Printre bolnavii cu BCDF, fumau sistematic 21,51% (128) persoane. Pacienţii cu BCDF care fumau mai puţin de 5 ani au constituit 3,36% (20), la ei mai frecvent erau depistate hepatopatii – 1,34% (8) şi hepatite cronice – 1,18% (7). La bolnavii ce fumau între 5 şi 10 ani – 6,39% (38) – cel mai des au fost diagnosticate steatoza hepatică – 2,35% (14) şi hepatitele cronice – 2,18% (13) cazuri. În grupul de bolnavi cu patologie hepatică ce au recunoscut că fumează mai mult de 10 ani (70 sau 11,77%), frecvenţa hepatitelor cronice depistate a ocupat primul loc – 4,87% (29), locul doi – hepatopatiile, cu 3,53% (21).

Printre pacienţii fără boala hepatică, ci doar cu patologii extrahepatice (PEH), la fel s-au înregistrat suficienţi fumători – 30,57% (221).

În total, dintre cele 1451 de persoane examinate, ponderea fumătorilor a reprezentat 24,05% (349), iar a nefumătorilor – 75,95% (1102). Datele respective certifică faptul că circa ¼ din persoanele examinate fumau, fapt ce indiscutabil a influenţat asupra frecvenţei şi a caracterului maladiilor, atât hepatice, cât şi extrahepatice (Tabelul 3.1.4).

Tabelul 3.1.4. Frecvenţa bolilor cronice difuze ale ficatului, a patologiei extrahepatice în funcţie de fumat

Forma patologiei hepatice şi extrahepatice	**Frecvenţa patologiei**							
	Fumatul prezent						**Fumatul * absent**	
	< 5 ani		**>5-10 ani**		**> 10 ani**			
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
BCDF *								
Hepatopatii	8	1,34	10	1,68	21	3,53		
Ficat „gras”	5	0,84	14	2,35	18	3,04		
Hepatite cronice	7	1,18	13	2,18	29	4,87		
Ciroze hepatice	-		1	0,17	2	0,34		
Total BCDF (595)	**20**	**3,36**	**38**	**6,38**	**70**	**11,77**	**467/78,49%**	
În total fumători în BCDF – 128/21,51%								
Total PEH (723)	36	4,98	60	8,30	125	17,29	502/69,43%	
Persoane practic sănătoase (133)	Nu fumează						**133 – 9,17%**	
În total fumători în PEH – 221/30,57%								
Nu sunt fumători dintre pacienţii investigaţi (1451) BCDF +PEH + oameni sănătoşi (0) = 349 (24,05%). **Din 1451 nu sunt fumători (467+502+133) = 1102 (75,95%).**								

Notă. * – % calculat din 595; ** – % calculat din 723; *** – % calculat din 856.

Alimentaţia neregulată face parte din alţi factori de risc ce agravează unele forme de patologie hepatică. Printre bolnavii cu BCDF, persoanele ce se alimentau de 1-2 ori în zi au constituit 62,69% (373). Numărul celor care luau 2 mese în zi (dimineaţa şi seara) era mai mare – 43,36% (258), comparativ cu cei care mâncau doar o dată în zi – 19,33% (115). Printre aceştia se diagnosticau mai frecvent hepatopatiile – 17,48% (104) şi hepatitele cronice – 13,28% (79). Un număr impunător de bolnavi cu BCDF se alimentau fără felul întâi (supe, ciorbe) – 46,05% (274). Printre aceştia predominau de asemenea bolnavii cu hepatopatii – 21,18% (126) şi steatoză hepatică – 17,48% (104) (Tabelul A1.3.1.5).

Particularităţile alimentaţiei s-au reflectat şi asupra frecvenţei patologiei extrahepatice. Printre persoanele fără patologie hepatică (723), o dată în zi se alimentau 18,95% (137), iar de 2

ori în zi – 44,67% (323), în total – 63,62% (460) cazuri. Alimentaţia fără felul întâi a fost constatată la 66,80% (483) din cei examinaţi.

Concluzionând asupra celor expuse, trebuie să remarcăm că din 1451 de persoane examinate, mai mult de jumătate – 57,41% (833) – se alimentau de 1-2 ori în zi, iar hrana fără felul întâi s-a observat la 52,17% (757), fapt care, desigur, a condiţionat frecvenţa BCDF şi unele forme de PEH.

Din cele 1451 de persoane, au avut un contact îndelungat cu ***pesticidele*** 2,76% (40). Au suportat intoxicaţie acută cu pesticide 1,51% (9) persoane diagnosticate cu BCDF şi 1,11% (8) din bolnavii fără patologie hepatică. Din 595 de bolnavi cu BCDF, un contact neînsemnat, intermitent cu pesticidele au menţionat doar 2,69% (16) persoane, majoritatea dintre ei fiind diagnosticaţi cu hepatopatii – 1,85% (11).

Informaţiile colectate în ***anamneza obstetricală*** la cele 979 de femei (67,47%) examinate prezintă un interes deosebit. Au avut naşteri fără complicaţii 43,21% (423) femei. Femeile care ştiau de prezenţa la ele a patologiei hepatice au constituit 0,71% (3 persoane). Totodată, 151 de femei au cunoscut despre prezenţa în anamneză a maladiilor căilor biliare, 106 femei – a patologiei gastrice, 73 – a pancreasului, afecţiuni ce decurg în perioada acutizărilor cu sindrom algic pronunţat. 110 femei au avut o anamneză obstetricală agravată, dintre ele doar una (0,91%) a fost informată despre prezenţa maladiei hepatice în trecut. Dintre femeile cu avorturi spontane în antecedente, nici una nu a aflat despre prezenţa patologiei hepatice. Din 76 de femei care erau în perioada de postmenopauză, doar 2 (2,63%) au confirmat cunoaşterea prezenţei la ele a patologiei hepatice.

Date remarcabile au fost obţinute la studierea *datelor anamnestice eredocolaterale.* Din cele 1451 de persoane examinate, 487 aveau rude (părinţi, bunici, surori/fraţi, unchi/mătuşi) care au suferit din cauza patologiilor hepatice şi/sau extrahepatice. Din 169 de persoane cu anamneză eredocolaterală agravată, doar în 2,96% (5) cazuri a fost stabilită prezenţa unei maladii hepatice după examinare detaliată.

A fost stabilită o necorespundere între datele înregistrate în fişele de ambulatoriu ale bolnavilor şi datele obiective depistate. Astfel, de exemplu, la bolnavii care aveau stabilit diagnosticul de „distonie neurocirculatorie” (229), a fost depistată hepatomegalie în 24,54% (56) cazuri, iar splenomegalie – în 3,06% (7) cazuri, date de hipertensiune portală – în 1,31% (3) cazuri, sindrom hemoragic – în 0,44% (1) cazuri. Aceeaşi tendinţă s-a observat şi în cazul altor maladii. La cei 335 de bolnavi cu maladii ale stomacului, hepatomegalia a fost determinată în 19,40% (65) cazuri, splenomegalia – în 1,49% (5) cazuri, ascita – în 0,30% (1) cazuri.

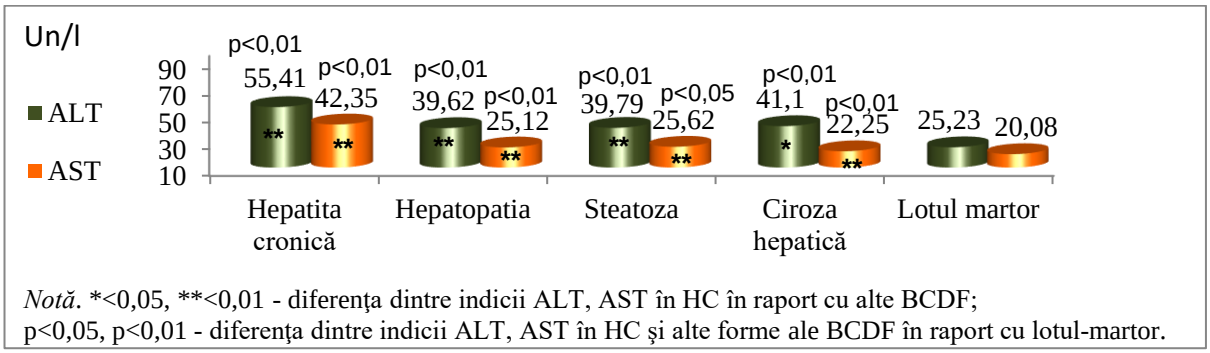
La bolnavii care cunoşteau că suferă de patologie hepatică (22), în tabloul clinic s-a depistat: sindrom astenoneurotic – la 54,55% (12) bolnavi, sindrom dispeptic – la 50% (11), dureri în hipocondrul drept – în 63,64% (14) cazuri, în hipocondrul stâng – în 13,64% (3) cazuri, în epigastru – în 45,45% (10) cazuri, pe traiectul intestinului – în 45,45% (10) cazuri, sindrom articular – la 4,54% (1) bolnavi, sindrom hemoragic – la 4,54% (1) pacienţi. La examenul obiectiv a fost depistată hepatomegalie în 45,45% (10) cazuri, splenomegalie – în 4,54% (1) cazuri.

Din datele expuse mai sus este evident că majoritatea persoanelor investigate nu au ştiut despre prezenţa la ele a maladiilor cronice difuze ale ficatului. Datele obţinute evidenţiază diagnosticarea tardivă a diverselor forme ale BCDF, cu tratamentul adecvat întârziat la pacienţii cu patologie hepatică.

3.2. Principalele sindroame hepatice în hepatitele cronice şi în alte forme de patologie hepatică cronică difuză

Sindromul de citoliză

Aprecierea markerilor de citoliză (*ALT, AST, histidaza*) a fost efectuată prin compararea acestor indici cu parametrii similari din grupul de control (lotul-martor). Se observă mărirea semnificativă a valorilor ALT (55,41±5,68 u/l, p<0,01) şi AST (42,35±3,97 u/l, p<0,01) în hepatitele cronice, comparativ cu indicii cercetaţi la persoanele practic sănătoase din lotul-martor (LM): ALT (25,23±1,26 u/l) şi AST (20,08±1,06 u/l). Bărbaţii au prezentat valori ale ALT mai mari (69,02±9,13 u/l) versus datele similare la femei (45,75±5,44 u/l, p<0,05), (Figura 3.2.1).

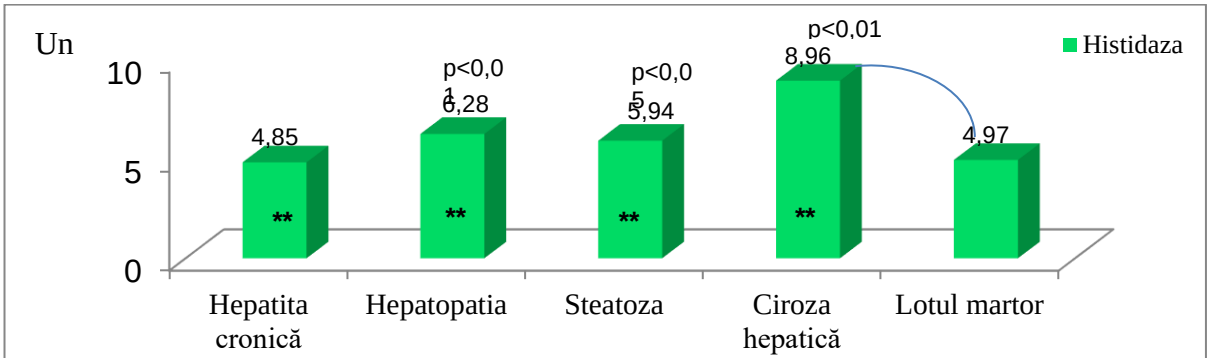


Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa dintre indicii ALT, AST în HC în raport cu alte BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa dintre indicii ALT, AST în HC şi alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.2.1. Activitatea transaminazelor în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Activitatea histidazei a fost mai înaltă la femeile cu HC (5,18±0,03 un, p<0,01), comparativ cu bărbaţii (4,58±0,79 un). Activitatea acestei enzime s-a deosebit în funcţie de masa corpului.

La pacienţii cu HC cu surplus de masă corporală, acest indice a fost superior (5,23±0,29 un, p<0,01) versus persoanele normoponderale (4,20±0,20 un), (Figura 3.2.2).



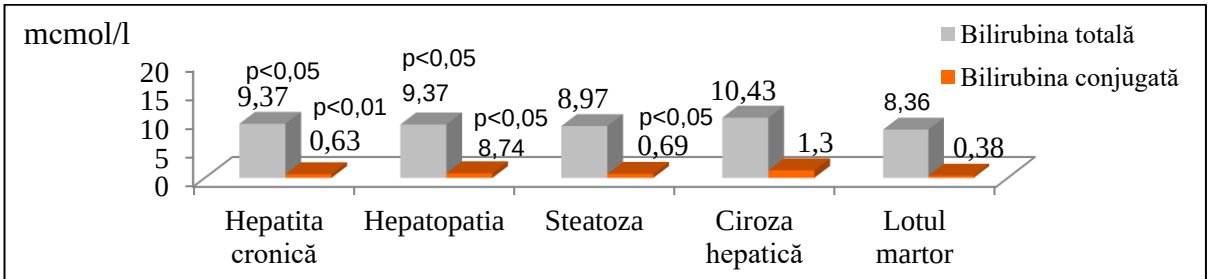
Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa histidazei în HC în raport cu alte BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa histidazei în HC şi alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.2.2. Activitatea histidazei în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Analiza comparativă a markerilor de citoliză între grupuri a pus în evidenţă creşterea mai semnificativă a transaminazelor (ALT, AST) în HC, comparativ cu parametrii respectivi apreciaţi în hepatopatii (p<0,01, p<0,01), steatoză hepatică (p<0,01, p<0,01) şi ciroză hepatică (p<0,01, p<0,01).

Sindromul de colestază

În grupul de pacienţi cu HC, concentraţia *bilirubinei totale şi a fracţiilor ei* s-a caracterizat printr-o tendinţă de creştere, comparativ cu parametrii similari stabiliţi în lotul-martor, cu toate că atât bilirubina totală, cât şi fracţiile în HC au avut valori ce nu depăşeau limita acceptată de metoda de apreciere (Figura 3.2.3).



Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor bilirubinei totale şi celei conjugate în HC în raport cu alte forme ale BCDF; p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor bilirubinei totale şi celei conjugate în HC şi în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

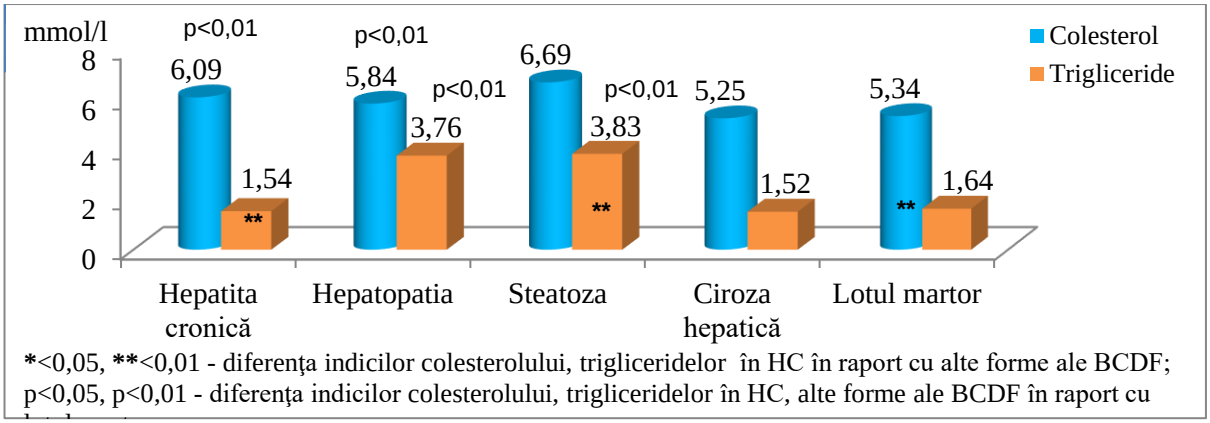
Fig. 3.2.3. Bilirubina totală şi cea conjugată în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Nivelul *colesterolului* (6,09±0,19 mmol/l, p<0,01) şi cel al GGTP (30,18±1,56 U/l, p<0,01) la pacienţii cu hepatite cronice au fost mai înalte decât indicii înregistraţi la persoanele sănătoase din lotul-martor (5,34±0,18 mmol/l, respectiv 23,93±0,24 U/l).

În grupul studiat a fost cercetată influenţa sexului şi a vârstei asupra markerilor de colestază. Astfel, la femei concentraţia *trigliceridelor* a fost de 1,81±0,31 mmol/l (p<0,05), adică mai mare comparativ cu bărbaţii – 0,95±0,20 mmol/l. Iar activitatea GGTP a avut valori mai înalte la bărbaţi (32,72±1,70 U/l, p<0,05) versus indicele respectiv la femeile cu HC (28,39±1,33 U/l, p<0,05).

La bolnavii cu hepatite cronice, creşterea activităţii *enzimei GGTP* a fost mai semnificativă în grupul de vârstă mai mare de 40 de ani (31,75±1,80 U/l, p<0,01), comparativ cu persoanele mai tinere (22,94±2,20 U/l). Masa corpului nu a influenţat rezultatele indicatorilor de colestază la pacienţii cu HC în acest studiu.

Concentraţia colesterolului în grupul de pacienţi cu HC a fost mai mare (6,09±0,19 mmol/l, p<0,01) comparativ cu datele similare la bolnavii cu ciroză hepatică (5,25±0,10 mmol/l). Activitatea GGTP, deşi a avut valori mai înalte în HC comparativ cu lotul-martor, totuşi era mai joasă decât în steatoza hepatică (39,70±1,84, p<0,01). Nivelul trigliceridelor în HC s-a dovedit a fi mai jos (1,54±0,30 mmol/l) decât în hepatopatii (3,76±0,84 mmol/l, p<0,01) şi decât în steatoza hepatică (3,83±0,24 mmol/l, p<0,01), (Figura 3.2.4).



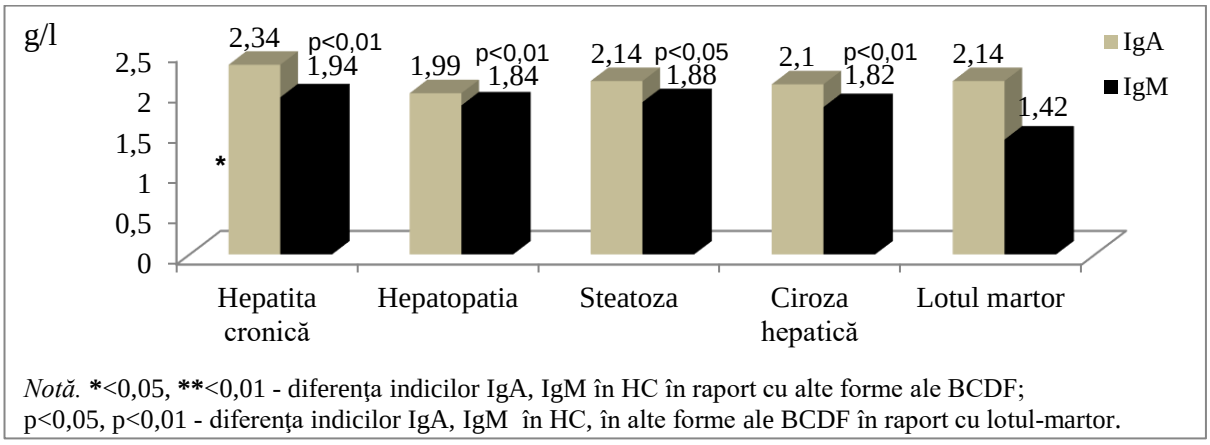
*<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor colesterolului, trigliceridelor în HC în raport cu alte forme ale BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor colesterolului, trigliceridelor în HC, alte forme ale BCDF în raport cu

Fig. 3.2.4. Colesterolul şi trigliceridele în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Sindromul imunoinflamator

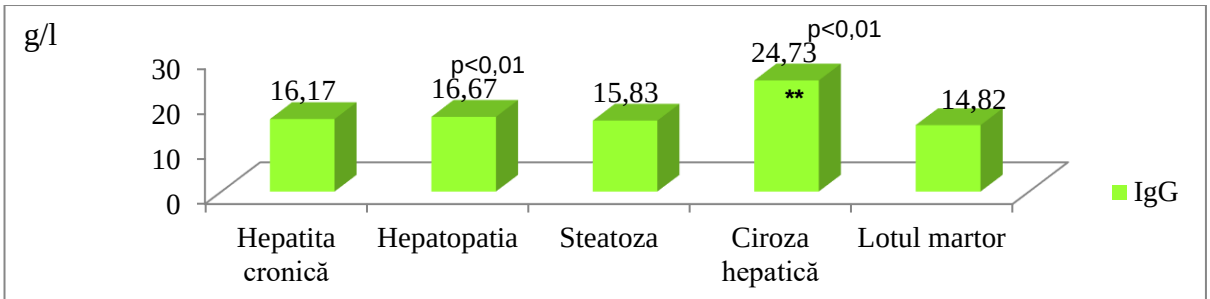
În grupul de pacienţi cu hepatite cronice au fost studiaţi parametrii sindromului imunoinflamator, ce caracterizează starea funcţională a verigii umorale a imunităţii. Rezultatele obţinute demonstrează creşterea *IgM* (1,94±0,04 g/l, p<0,01) versus valorile din lotul-martor (1,42±0,07 g/l). O tendinţă de majorare a concentraţiei *IgG* a fost diagnosticată în HC

(16,17±0,54 g/l, p<0,01), comparativ cu persoanele sănătoase (14,82±0,52 g/l), (Figurile 3.2.5, 3.2.6).



Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor IgA, IgM în HC în raport cu alte forme ale BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor IgA, IgM în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.2.5. IgA, IgM în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor



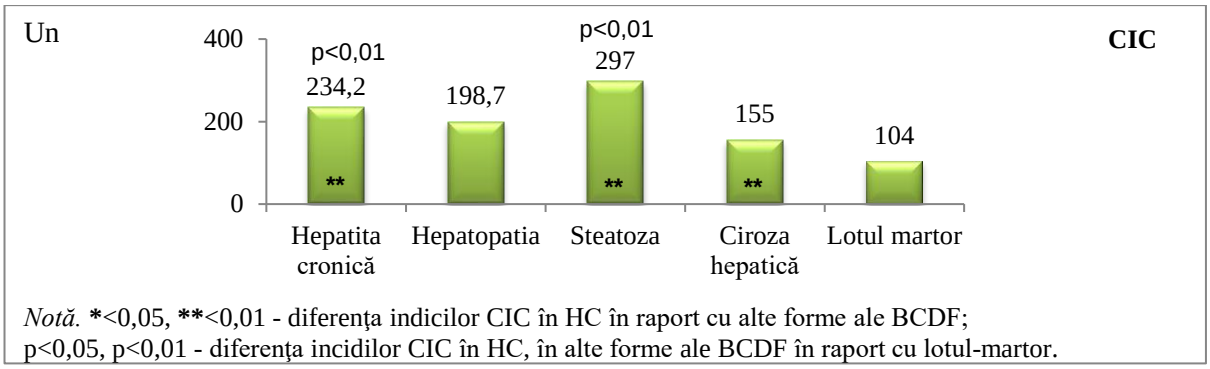
Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor IgG în HC în raport cu alte forme ale BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor IgG în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.2.6. IgG în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

IgM a avut valori mai mari printre femei (2,21±0,19 g/l) decât printre bărbaţi (1,49±0,15 g/l, p<0,05) la pacienţii cu HC. Creşterea IgM a fost determinată la pacienţii de sex feminin în hepatopatii şi steatoza hepatică (Figura A1.3.2.8).

În comparaţie cu persoanele sănătoase (104,0±1,02 Un), în HC au fost înregistrate niveluri înalte ale concentraţiilor *CIC* (234,20±5,70 Un, p<0,01), (Figura 3.2.7).

Analiza comparativă a indicilor imunităţii umorale a relevat unele diferenţe în funcţie de sexul pacienţilor cu HC: la bărbaţi, concentraţia CIC a fost mai înaltă (390,67±87,51 Un, p<0,05), comparativ cu datele respective la femei (184,79±30,12 Un), (Figura A1.3.2.10).



Notă. *****<0,05, ******<0,01 - diferenţa indicilor CIC în HC în raport cu alte forme ale BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa incidilor CIC în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.2.7. CIC în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Factorul de vârstă s-a reflectat de asemenea asupra concentraţiei imunoglobulinelor la pacienţii cu HC: nivelul IgM printre persoanele cu vârsta peste 40 de ani a depăşit (1,97±0,04 g/l, p<0,01) indicii similari la pacienţii sub 40 de ani (1,37±0,07 g/l); IgG a fost mai mare la bolnavii mai tineri (18,50±0,43 g/l, p<0,01), versus contingentul cu vârsta peste 40 de ani (16,02±0,57 g/l), (Figura A1.3.2.9).

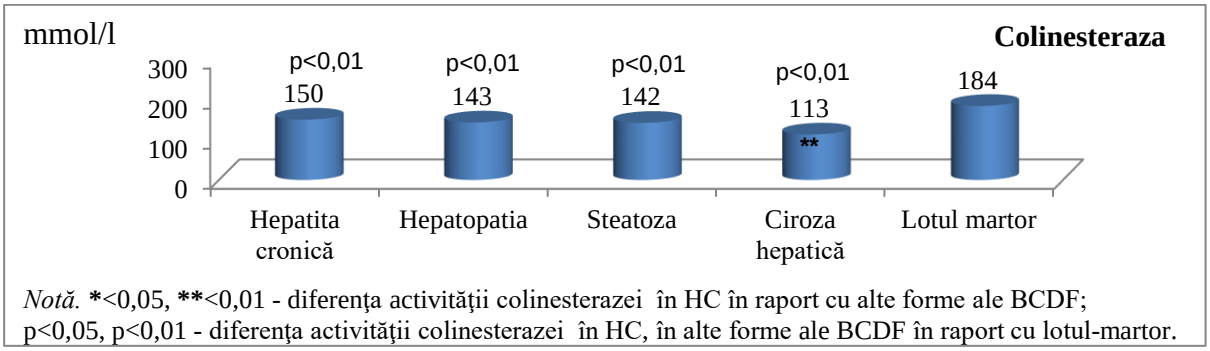
Surplusul de masă corporală a avut impact asupra indicilor studiaţi la pacienţii cu hepatite cronice: concentraţia CIC a fost mai mare la persoanele cu masa corporală normală (275,0±8,16 Un, p<0,01), comparativ cu bolnavii supraponderali cu HC (161,67±9,86 Un); totodată, IgE a avut valori mai ridicate în caz de exces de masă corporală (194,41±24,80 U/ml, p<0,01 versus lipsa acestuia (164,61±6,79 U/ml).

Variaţiile indicilor sindromului imunoinflamator în acest studiu au avut particularităţi în diverse patologii ale ficatului: pentru pacienţii cu HC s-au înregistrat valori mai crescute de IgA (2,34±0,11 g/l, p<0,05) şi CIC (234,20±5,70 Un, p<0,01), versus indicii similari în hepatopatii (IgA – 1,99±0,08 g/l) şi (CIC – 198,73±6,26 Un). De asemenea, în HC au fost mai înalte concentraţia IgE (177,28±24,55 U/ml, p<0,01) şi cea a CIC (234,20±5,70 Un, p<0,01), versus valorile corespunzătoare în ciroza hepatică (IgE – 92,0±22,33 U/ml, CIC – 155,00±2,01 Un).

Sindromul hepatopriv

Studierea indicilor ce caracterizează funcţia de sinteză hepatică la pacienţii cu hepatite cronice a demonstrat lipsa diferenţelor semnificative în concentraţia *proteinei totale*, comparativ cu persoanele sănătoase. Însă concentraţia proteinei totale la bolnavii cu hepatite cronice cu vârsta peste 40 de ani (77,02±0,85 g/l, p<0,01) a fost mai joasă, versus valorile respective la pacienţii mai tineri (82,00±1,38 g/l). S-au depistat scăderi ale activităţii *colinesterazei* în HC (150,04±5,86 mmol/l, p<0,01), comparativ cu datele respective din lotul-martor (184,68±6,41

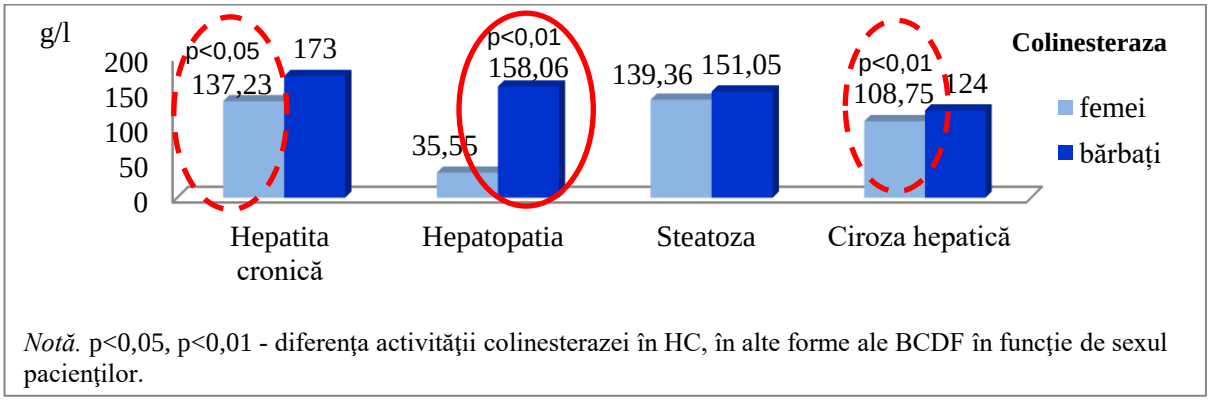
mg/l, p<0,01). La bolnavii cu hepatite cronice se determină valori mai scăzute ale *ceruloplasminei* (326,21±4,08 mg/l), comparativ cu indicii similari la persoanele sănătoase (336,85±2,99 mg/l, p<0,05), (Figura 3.2.11).



Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa activităţii colinesterazei în HC în raport cu alte forme ale BCDF; p<0,05, p<0,01 - diferenţa activităţii colinesterazei în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.2.11. Activitatea colinesterazei în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Cercetarea desfăşurată a relevat diferenţe ale activităţii colinesterazei şi a ceruloplasminei în funcţie de sexul pacienţilor cu HC. Astfel, femeile au avut valori de colinesterază (137,23±5,99 mmol/l, p<0,05) mai scăzute, comparativ cu datele similare la bărbaţi (173,0±11,14 mmol/l), (Figura 3.2.12).

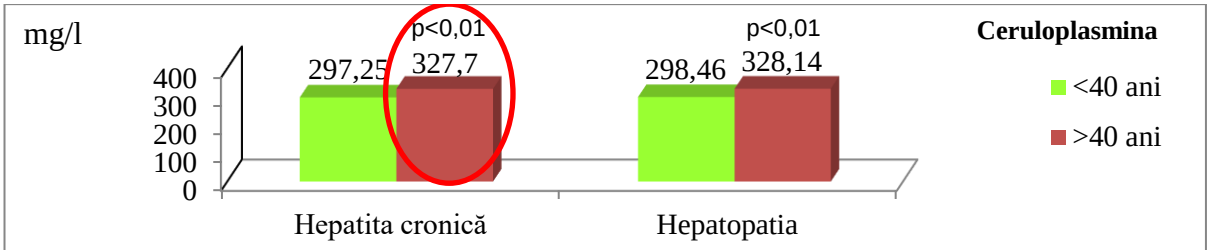


Notă. p<0,05, p<0,01 - diferenţa activităţii colinesterazei în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de sexul pacienţilor.

Fig. 3.2.12. Activitatea colinesterazei în BCDF în funcţie de sexul pacienţilor

Ceruloplasmina în grupul de vârstă mai mare (327,7±4,19 mg/l, p<0,01) a avut valori mai înalte, versus indicii corespunzători la pacienţii sub 40 de ani (297,25±5,13 mg/l). Influenţa masei corpului asupra indicilor sindromului hepatopriv nu a fost depistată (Figura A1.3.2.13).

Au fost comparaţi toţi markerii sindromului hepatopriv la pacienţii cu HC în raport cu alte boli cronice difuze ale ficatului (hepatopatii, steatoză, ciroză hepatică). Analiza nu a demonstrat diferenţe veridice între parametrii determinaţi în sindromul hepatopriv în HC cu cele în hepatopatii şi steatoză (Figura 3.2.14).



Notă. p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor ceruloplasminei în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de vârsta pacienţilor.

Fig. 3.2.14. Activitatea ceruloplasminei în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de vârsta pacienţilor

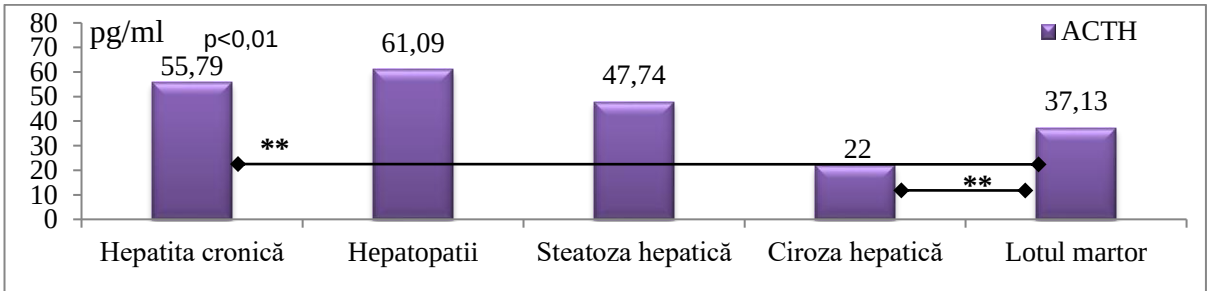
În acelaşi timp, cele mai scăzute valori ale ceruloplasminei (296,36±4,47 mg/l, p<0,01), ale colinesterazei (113,83±4,04 mmol/l, p<0,01) şi ale proteinei totale (73,12±1,36 g/l, p<0,01) au fost determinate în ciroza hepatică, versus indicii respectivi în hepatita cronică (Figura A1.3.2.15).

3.3. Profilul hormonal (ACTH, STH, prolactina, cortizolul, TSH, T_3, T_4, insulina, peptida C, HOMA IR) în hepatitele cronice şi în alte forme de patologie hepatică studiate

Hormonii hipofizari (ACTH, STH, prolactina)

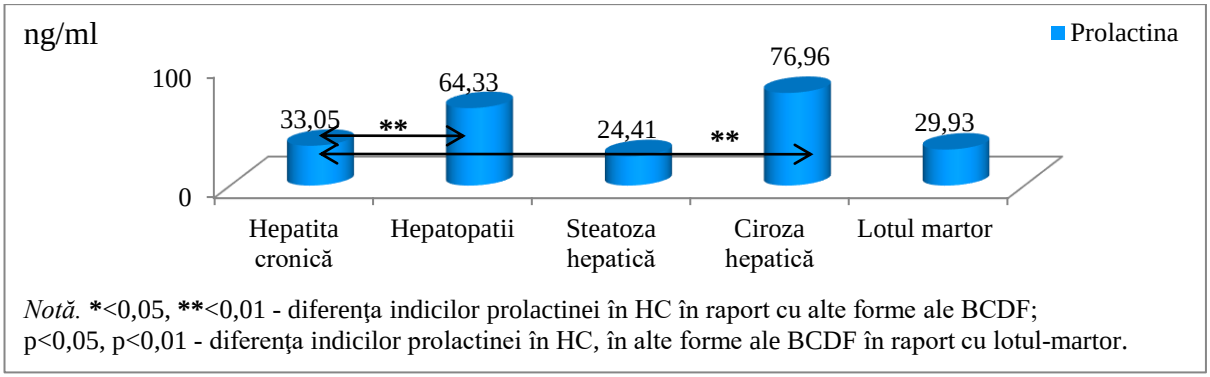
Studiul prezentat a inclus cercetarea hormonilor hipofizari: ACTH (*hormonul adrenocorticotrop*), STH (*hormonul somatotrop*) şi *prolactina*.

În HC se atestă o creştere a ACTH (55,79±4,95 pg/ml, p<0,01) şi a STH (1,61±0,07 ng/ml, p<0,05), comparativ cu lotul-martor (respectiv, 37,13±3,28 pg/ml; 1,32±0,08 ng/ml). Concentraţia ACTH la femeile cu HC s-a deosebit prin creşteri mai semnificative (59,95±4,66 pg/ml, p<0,01) versus bărbaţii studiaţi (46,91±3,77 pg/ml), (Figura 3.3.1).



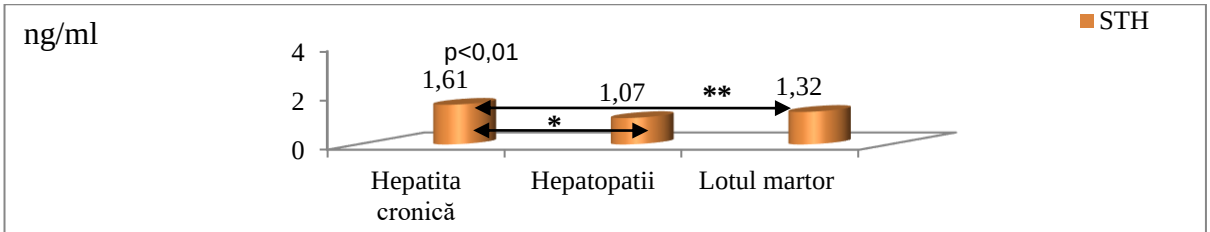
Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor ACTH în HC în raport cu alte forme ale BCDF; p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor ACTH în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.3.1. ACTH în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-mator



Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor prolactinei în HC în raport cu alte forme ale BCDF; p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor prolactinei în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.3.2. Prolactina în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor



Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor STH în HC în raport cu alte forme ale BCDF; p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor STH în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.3.3. STH în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Bolnavii cu hepatite cronice şi cu obezitate au avut valori ale STH (2,06±0,16 ng/ml, p<0,01) mai înalte decât persoanele normoponderale (0,61±0,05 ng/ml), (Figura 3.3.3).

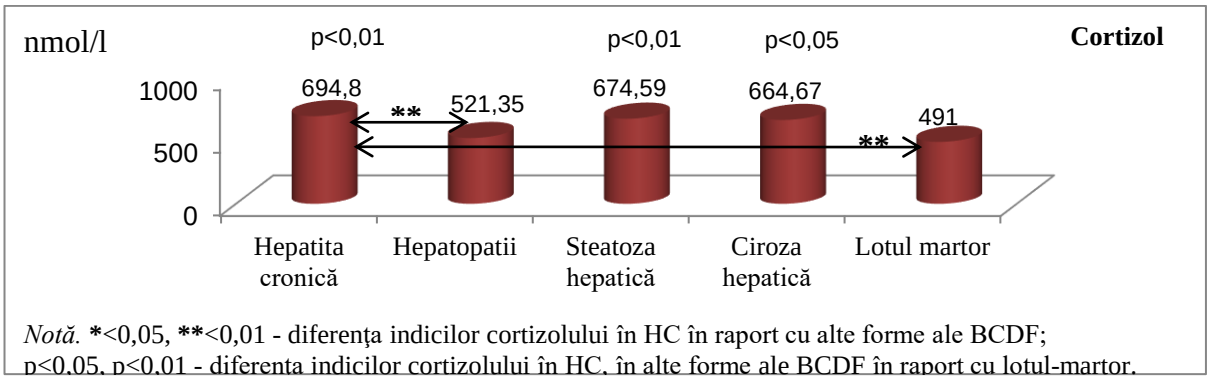
Totodată, la pacienţii cu exces de masă corporală, nivelul ACTH (51,29±2,24 pg/ml, p<0,05) a fost mai scăzut, comparativ cu bolnavii cu HC fără obezitate (59,06±3,24 pg/ml). Analiza comparativă a STH şi ACTH în HC şi în alte BCDF a demonstrat creşterea mai evidentă a STH în grupul HC (1,61±0,07 ng/ml, p<0,01), comparativ cu hepatopatiile (1,07±0,43 ng/ml). Diferenţele cele mai semnificative între concentraţiile ACTH s-au observat între pacienţii cu HC şi cei cu ciroze hepatice (22,0±1,41 pg/ml, p<0,01), (Figura A1.3.3.4).

Din datele obţinute se observă că valorile prolactinei în HC au fost comparabile cu cele din lotul-martor (29,93±2,42 ng/ml), cu toate că există tendinţa de creştere a acestui hormon în HC (33,05±3,90 ng/ml), (Figura 3.3.2). Cele mai semnificative valori de prolactină s-au înregistrat în HC la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 de ani (33,94±8,17 ng/ml, p<0,01), versus pacienţii cu HC mai tineri (7,73±1,61 ng/ml). De asemenea, la bolnavii cu HC în prezenţa obezităţii, prolactina a fost mai crescută (38,30±3,88 ng/ml, p<0,05), comparativ cu pacienţii cu HC normoponderali (28,62±2,64 ng/ml). Nivelul prolactinei nu a fost influenţat de apartenenţa sexuală.

Comparativ cu alte BCDF, în HC, concentraţia prolactinei a fost mai scăzută decât în hepatopatii (64,33±5,06 ng/ml, p<0,01) şi în ciroza hepatică (79,96±2,03 ng/ml, p<0,01).

Hormonul suprarenalelor (cortizolul)

A fost studiată concentraţia *hormonului suprarenal cortizol* în HC. În hepatitele cronice, nivelul cortizolului (694,80±15,33 nmol/l, p<0,01) a fost mai înalt, comparativ cu persoanele sănătoase (491,0±5,49 nmol/l). Femeile cu hepatite cronice au înregistrat valori de cortizol (774,07±15,85 nmol/l, p<0,01) mai înalte decât bărbaţii (564,63±14,5 nmol/l). La pacienţii cu HC, cu vârsta mai mare de 40 de ani, nivelul cortizolului (716,49±18,65 nmol/l, p<0,01) a depăşit valorile acestui hormon studiat la persoanele mai tinere (166,43±12,88 nmol/l). Lipsa obezităţii la pacienţii cu HC a fost asociată de concentraţii de cortizol mai mari (777,41±12,93 nmol/l, p<0,01), versus bolnavii cu HC normoponderali (584,56±14,80 nmol/l). Datele obţinute ilustrează creşterea cortizolului în HC (694,8±15,33 nmol/l, p<0,01), comparativ cu hepatopatiile (521,35±14,0 nmol/l) şi cu steatoza hepatică (674,59±14,13 nmol/l), (Figura 3.3.5).

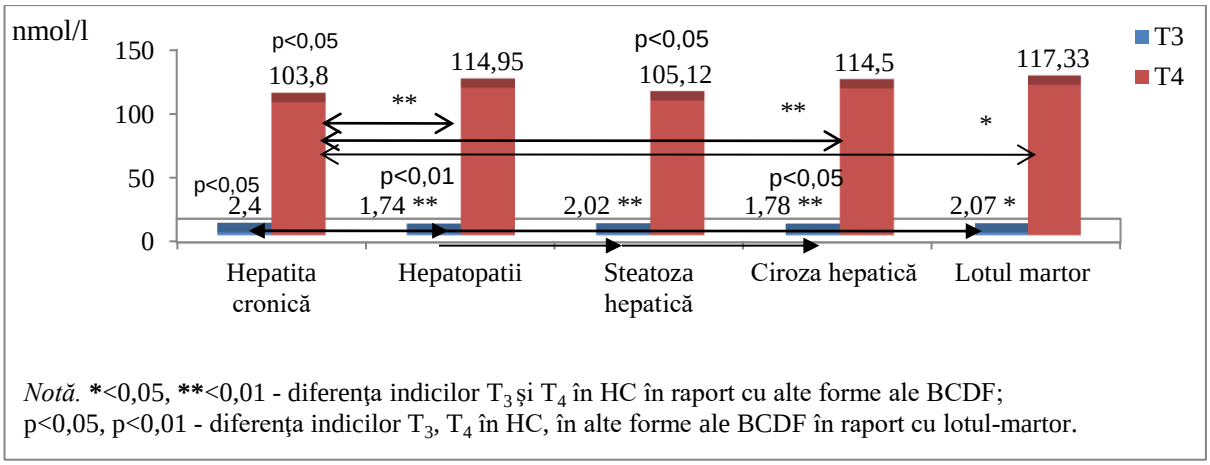


Notă. ***<0,05, ****<0,01 - diferenţa indicilor cortizolului în HC în raport cu alte forme ale BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor cortizolului în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.3.5. Cortizolul în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Hormonii ce reglează şi reflectă funcţia glandei tiroide (TSH, T_3, T_4)

Analiza indicilor statutului tiroidian la pacienţii cu HC a relevat creşterea concentraţiei *triiodtironinei* (2,40±0,11 nmol/l, p<0,05), în comparaţie cu valorile T_3, în lotul-martor (2,07±0,11 nmol/l), cu toate că nivelul *tiroxinei* (T_4) în HC a fost mai scăzut (103,80±3,38 nmol/l) decât la persoanele sănătoase (117,33±5,35 nmol/l, p<0,05), (Figura 3.3.6).



Notă. *****<0,05, ******<0,01 - diferenţa indicilor T_3 şi T_4 în HC în raport cu alte forme ale BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor T_3, T_4 în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.3.6. T_3 şi T_4 în HC, în comparaţie cu alte forme ale BCDF

La femeile cu HC a fost stabilită o concentraţie de T_3 mai înaltă (2,58±0,15 nmol/l, p<0,05) decât la bărbaţi (2,12±0,12 nmol/l), (Figura A1.3.3.7). Însă scăderea concentraţiei T_4 în HC a fost mai evidentă la bărbaţi (90,22±3,93 nmol/l, p<0,01) în comparaţie cu femeile (112,43±4,66 nmol/l), (Figura A1.3.3.8).

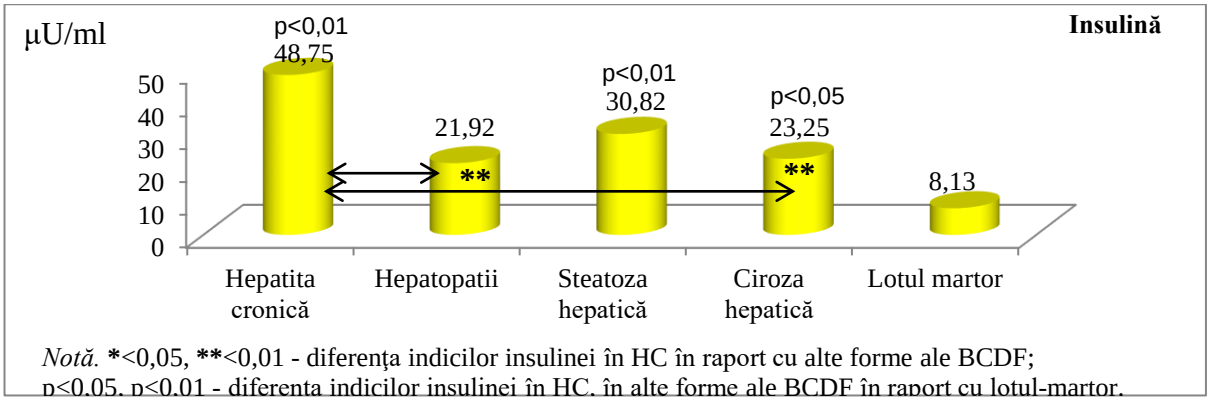
Din datele obţinute se observă că la pacienţii cu HC din grupul de vârstă peste 40 de ani, concentraţia T_3 este mai înaltă (2,42±0,11 nmol/l, p<0,01), comparativ cu persoanele mai tinere (1,70±0,22 nmol/l). Valorile hormonilor tiroidieni la bolnavii cu hepatite cronice nu s-au deosebit în funcţie de masa corpului.

Folosind metode de analiză comparativă între parametrii ce caracterizează statutul tiroidian la pacienţii cu hepatite cronice în raport cu alte forme ale BCDF, au fost determinate particularităţi în funcţie de forma bolii hepatice. În HC, concentraţia T_3 a avut valori veridic mai înalte, versus grupul cu hepatopatii (1,73±0,04 nmol/l, p<0,01), steatoză (2,02±0,09 nmol/l, p<0,01) şi ciroză hepatică (1,78±0,11 nmol/l, p<0,01). În acelaşi timp, nivelul T_4 în HC a fost mai scăzut decât indicii respectivi la bolnavii cu hepatopatii sau ciroză hepatică. Ceilalţi parametri în HC nu s-au deosebit semnificativ de alte forme ale BCDF.

Concentraţia *hormonului tireotrop* (TSH) în grupul de bolnavi cu HC (1,96±0,34 µIU/l) a avut o tendinţă de scădere, comparativ cu valorile respective la persoanele sănătoase din lotul-martor (2,32±0,27 µIU/l). Aceste fenomene au fost mai exprimate la bărbaţii cu HC (1,83±0,37 µIU/l) decât la femei (2,11±0,59 µIU/l).

Hormonii ce reflectă funcţia endocrină a pancreasului (insulina, peptida C) şi insulinorezistenţa (indicele HOMA IR)

În hepatitele cronice s-a determinat un nivel de *glicemie* (4,33±0,13 mmol/l, p<0,01) mai mare în comparaţie cu persoanele sănătoase (3,91±0,01 mmol/l, p<0,01) şi versus ciroza hepatică (3,50±0,18 mmol/ml, p<0,05), (Figura A1.3.3.9). *Insulina* a fost, de asemenea, mai crescută în hepatitele cronice (48,75±7,31 µU/l, p<0,01), în comparaţie cu indicii respectivi din lotul-martor (3,91±0,09 µU/l, p<0,01), din hepatopatii (21,92±5,85 µU/l, p<0,01) şi din ciroza hepatică (23,25±4,01 µU/l, p<0,01), (Figura 3.3.10).

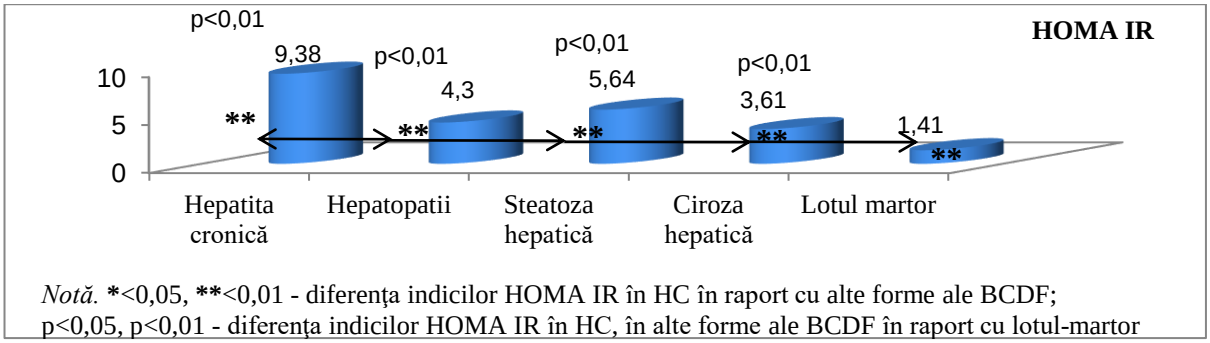


Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor insulinei în HC în raport cu alte forme ale BCDF; p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor insulinei în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.3.10. Insulină în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Dintre toate formele de BCDF, cel mai înalt indice *HOMA* s-a stabilit în grupul de bolnavi cu hepatite cronice (9,38±0,04), depăşind valorile din hepatopatii (4,30±0,04, p<0,01), steatoza hepatică (5,64±0,05, p<0,01) şi ciroza hepatică (3,61±0,05, p<0,01), dar şi pe cele din lotul-martor (1,41±0,002, p<0,01), (Figura 3.3.11).

Indicele HOMA a fost comparat la femei versus bărbaţi, dar nu a fost stabilită o diferenţă.

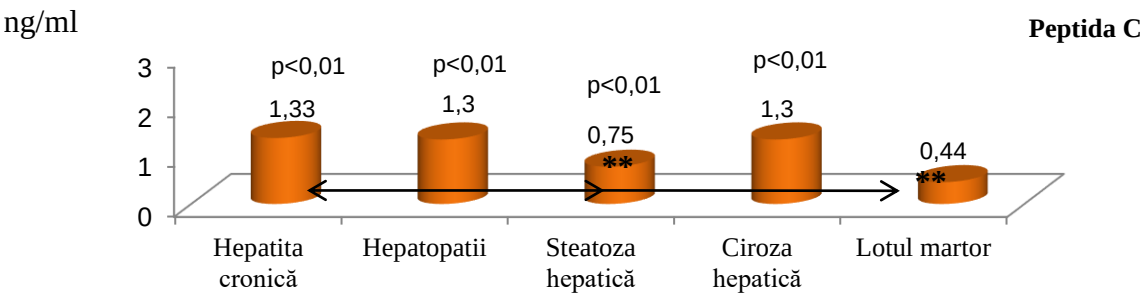


Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor HOMA IR în HC în raport cu alte forme ale BCDF; p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor HOMA IR în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor

Fig. 3.3.11. HOMA IR în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Concentraţia *peptidei C* la bărbaţii cu hepatite cronice (1,75±0,04 ng/ml, p<0,01) a fost mai ridicată versus indicii respectivi la femeile din acest grup (0,50±0,01 ng/ml), (Figura 3.3.12).

În hepatitele cronice, valorile peptidei C (1,33±0,009 ng/ml, p<0,01) au fost mai ridicate decât în lotul-martor (0,44±0,04 ng/ml) şi în steatoza hepatică (0,75±0,06 ng/ml, p<0,01), (Figura A1.3.3.13).



Notă. *****<0,05, ******<0,01 - diferenţa concentraţiei peptidei C în HC în raport cu alte forme ale BCDF; p<0,05, p<0,01 - diferenţa concentraţiei peptidei C în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.3.12. Peptida C în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul-martor

Surplusul de masă corporală în hepatitele cronice a avut impact asupra funcţiei endocrine a pancreasului. S-au determinat niveluri de glicemie (4,58±0,19 mmol/l), insulină (82,38±10,13 µU/l) şi peptida C (1,70±0,01 ng/ml) mai crescute în hepatitele cronice cu obezitate, versus bolnavii normoponderali din acelaşi grup (glucoza 4,12±0,16 mmol/l, p<0,01; insulina 15,12±3,53 µU/l, p<0,01; peptida C 1,15±0,05 ng/ml, p<0,01), (Figura A1.3.3.14). Respectiv, şi indicele de insulinorezistenţă HOMA la pacienţii cu hepatite cronice supraponderali (3,77±0,08, p<0,01) a fost mai mare, în comparaţie cu bolnavii cu masa corpului normală (2,77±0,02).

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Maladii cronice difuze ale ficatului au fost depistate la un număr impunător de persoane – 41,0% (595) – la examinarea celor 1451 care se considerau practic sănătoase, din diverse regiuni ale Republicii Moldova, cu predominarea celor cu hepatopatii – 51,60%, cu hepatite cronice – 26,72% şi cu steatoză hepatică – 18,32%.

2. În grupul pacienţilor cu BCDF a fost stabilită relaţia dintre frecvenţa şi caracterul patologiei hepatice, influenţate de sexul, vârsta şi greutatea corporală ale bolnavilor investigaţi: printre bărbaţii acestui grup predominau pacienţii cu hepatite cronice, la persoanele cu vârsta mai

mare de 40 de ani mai frecvent se diagnosticau hepatopatiile, în grupul bolnavilor cu exces ponderal steatoza hepatică era depistată mai frecvent, comparativ cu persoanele fără obezitate.

3. Consumul de alcool în grupul de bolnavi cu BCDF (595) a constituit 35,80% (213). La pacienţii care au folosit alcool mai mult de 1 l vin/zi, BCDF au fost determinate în 24,37% cazuri.

4. Dintre toate persoanele cercetate, fumătorii au constituit 24,05% (349). În grupul de bolnavi cu BCDF, fumătorii au constituit 21,51% (128). Aceste date depăşesc indicii statistici oferiţi de OMS (2013) pentru Republica Moldova, unde se menţionează ponderea fumătorilor bărbaţi de 18,5% şi femei de 5,6%.

5. 62,69% dintre persoanele examinate cu BCDF au menţionat că se alimentează neregulat (1-2 ori în zi). La pacienţii cu dereglări de alimentaţie, mai frecvent au fost determinate HC (19,67%) şi hepatopatii (24,87%).

6. Cei mai înalţi indici de citoliză (ALT şi AST) au fost înregistraţi în hepatitele cronice, comparativ cu alte BCDF: hepatopatii ($p<0,01$, $p<0,01$), steatoză ($p<0,01$, $p<0,01$) şi ciroză hepatică (AST $p<0,01$). S-a determinat influenţa sexului (m/f) asupra activităţii transaminazelor la bolnavii cu hepatite cronice: activitatea histidazei a fost mai mare la femei ($p<0,01$) decât la bărbaţi, iar ALT a fost mai înaltă la bărbaţi ($p<0,05$). Pacienţii cu HC supraponderali au prezentat valori mai înalte ale histidazei ($p<0,01$).

7. Concentraţia de colesterol şi activitatea GGTP la pacienţii cu HC au fost mai semnificative, comparativ cu persoanele din lotul-martor ($p<0,01$, $p<0,01$). S-a determinat influenţa sexului asupra nivelului trigliceridelor, care au fost mai înalt la femei, versus bărbaţi ($p<0,05$), iar activitatea GGTP a fost mai mare la bărbaţi decât la femei ($p<0,05$). Activitatea GGTP la bolnavii cu HC cu vârsta peste 40 de ani a fost mai sporită, comparativ cu bolnavii cu HC mai tineri ($p<0,01$). În HC s-au determinat creşteri mai importante de colesterol, versus ciroza hepatică.

8. În HC s-a determinat creşterea IgM ($p<0,01$) şi a CIC ($p<0,01$), comparativ cu persoanele din lotul-martor. La femeile din grupul studiat s-au înregistrat valori ale IgM mai înalte, comparativ cu bărbaţii ($p<0,05$). S-a constatat că valorile IgM au fost mai crescute la pacienţii cu HC cu vârstă peste 40 de ani ($p<0,01$), iar în grupul de vârstă mai tânără s-a determinat o majorare mai semnificativă a IgG ($p<0,01$). La pacienţii supraponderali cu HC, indicele IgE a fost semnificativ mai înalt ($p<0,01$). CIC au avut valori superioare la bărbaţi, versus femeile cu HC ($p<0,05$). Nivelul CIC a fost mai mare în HC, comparativ cu ciroza hepatică ($p<0,01$), fiind mai semnificativă la persoanele normoponderale ($p<0,01$).

9. Proteina totală a fost mai scăzută la pacienţii cu HC cu vârsta mai mare de 40 de ani ($p<0,01$). Activitatea colinesterazei, nivelul ceruloplasminei în HC au fost mai scăzute versus persoanele sănătoase ($p<0,01$, $p<0,01$). Cele mai semnificative scăderi de ceruloplasmină s-au determinat la bărbaţi ($p<0,01$) şi în grupul cu vârsta sub 40 de ani (ceruloplasmina $p<0,01$). Activitatea colinesterazei în HC a fost mai scăzută la femei.

10. S-a apreciat creşterea concentraţiei ACTH şi STH în hepatitele cronice, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor ($p<0,01$, $p<0,01$). Nivelul ACTH a fost mai înalt la femei în HC ($p<0,01$). Surplusul de masă corporală în HC a determinat creşteri mai semnificative de STH ($p<0,01$) şi scăderea ACTH ($p<0,05$). Nivelul STH a fost mai crescut în HC decât în hepatopatii ($p<0,01$), iar ACTH a fost mai înalt în HC, versus ciroza hepatică ($p<0,01$).

11. În hepatitele cronice s-a constatat o tendinţă de creştere a prolactinei, comparativ cu lotul-martor. Cele mai importante majorări de prolactină s-au determinat în HC, la persoanele cu vârsta peste 40 de ani ($p<0,01$) şi la cele supraponderale ($p<0,05$). La analiza comparativă a indicilor prolactinei s-a înregistrat un nivel scăzut veridic în HC, versus ciroza hepatică ($p<0,01$) şi hepatopatiile ($p<0,01$).

12. A fost determinată o concentraţie mai înaltă a cortizolului în HC, versus persoanele sănătoase din lotul-martor ($p<0,01$). Cele mai înalte valori de cortizol s-au înregistrat la femei ($p<0,01$), la persoanele cu vârsta peste 40 de ani ($p<0,01$). La pacienţii normoponderali cu HC, cortizolul a fost semnificativ mai ridicat ($p<0,01$). În grupul de pacienţi cu HC, concentraţia cortizolului a depăşit valorile acestui parametru din alte BCDF, cu diferenţele cele mai semnificative versus grupul cu hepatopatii ($p<0,01$).

13. În HC s-au înregistrat concentraţii mai mari de T_3, comparativ cu indicii similari din lotul-martor ($p<0,05$), concomitent cu scăderea concentraţiei de T_4 ($p<0,05$). Creşterea T_3 în HC a fost mai evidentă la femei, iar scăderea T_4 – la bărbaţii acestui grup. S-a observat influenţa vârstei asupra statutului tiroidian în HC: la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani a fost evidenţiată o concentraţie mărită de T_3 ($p<0,01$), cu scăderea T_4 ($p<0,05$). În HC, comparativ cu alte BCDF, concentraţia T_3 a fost mai înaltă, versus hepatopatiile ($p<0,01$), steatoza ($p<0,01$) şi ciroza hepatică ($p<0,01$), pe când nivelul T_4 s-a determinat cu valori mai scăzute, comparativ cu hepatopatiile ($p<0,01$) şi ciroza hepatică ($p<0,01$).

14. În hepatitele cronice, valorile glicemiei s-au dovedit a fi mai crescute decât la persoanele sănătoase ($p<0,01$) şi în ciroza hepatică. La pacienţii cu hepatite cronice, indicii insulinei, peptidei C şi HOMA IR au depăşit parametrii din lotul-martor ($p<0,01$; $p<0,01$;

p<0,01). Concentraţia insulinei şi indicele HOMA au fost mai ridicate în hepatitele cronice, versus hepatopatiile şi ciroza hepatică (p<0,01; p<0,01). În hepatitele cronice s-a determinat o concentraţie de peptidă C mai crescută, comparativ cu steatoza hepatică (p<0,01). La bărbaţii cu hepatite cronice s-au înregistrat valori de peptidă C mai ridicate, versus femeile acestui grup (p<0,01). La bolnavii cu hepatite cronice şi surplus de masă corporală au fost determinate valori mai înalte de glicemie, insulină, peptidă C şi HOMA IR (p<0,01; p<0,01; p<0,01; p<0,01).

4. HEPATITELE CRONICE VIRALE *B* LA ADULȚI ÎN FUNCȚIE DE FORMA BOLII ŞI DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC

4.1. Evaluarea funcţiei ficatului determinată în baza simptomelor şi a sindroamelor hepatice (citoliza în dinamica probei cu glucoză şi eufilină) colestază, sindromului imunoinflamator, hepatopriv în hepatita cronică virală B la adulți

După ce au fost studiate frecvenţa HC şi a altor forme de BCDF, factorii de risc în dezvoltarea lor, caracteristica sindroamelor hepatice de bază, a profilului hormonal, cu aprecierea hormonilor hipofizar-adrenali, tiroidieni şi pancreatici, au fost studiate particularităţile clinice şi hormonal-metabolice în HC virale B şi C (în funcţie de forma bolii şi de activitatea procesului hepatic). În evidenţă au fost 265 de pacienţi cu HCV B şi HCV C.

Printre cei 138 de bolnavi cu HCV B predominau bărbaţii – 67,39% (93), iar femeile au constituit 32,61% (45). Pacienţii cu vârsta mai mică de 40 de ani au fost în proporţie de 7,25% (10), iar majoritatea au avut vârsta mai mare de 40 de ani – 92,75% (128). Din totalul bolnavilor cu HCV B, masa corpului normală/scăzută a fost apreciată la 76,81% (106) persoane, iar 23,19% (32) au fost supraponderale (Figurile A1.4.1.1; A1.4.1.2; 4.1.3; A1.4.1.4; A1.4.1.5; 4.1.6).

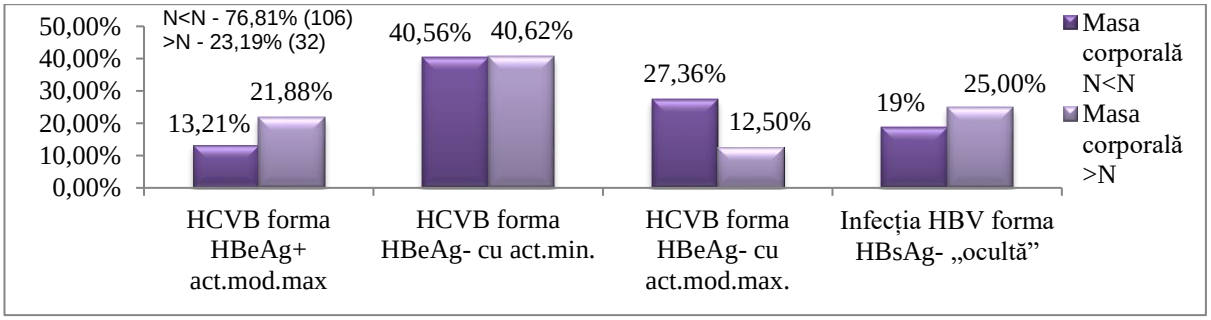


Fig. 4.1.3. Pacienţii cu hepatită cronică virală B în funcţie de masa corporală

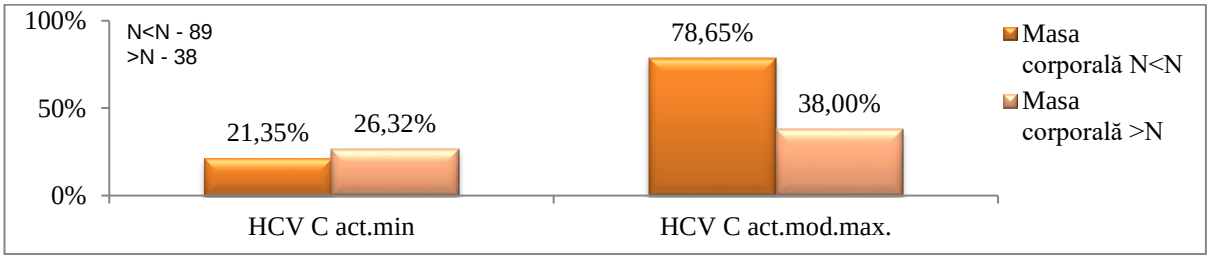


Fig. 4.1.6. Pacienţii cu hepatită cronică virală C în funcţie de masa corporală

Pacienţii cu HCV B au fost separaţi în 4 grupuri, în funcţie de forma bolii B: în grupul I au fost incluşi bolnavii cu forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic –

15,22% (21); grupul II a fost constituit din pacienţii cu HCV B forma HBeAg- şi anti-HBe+ cu activitatea minimală a procesului hepatic – 40,58% (56); grupul III a cuprins pacienţii cu HCV B forma HBeAg- şi anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală – 23,91% (33). Prezintă interes deosebit grupul IV, constituit din persoane cu infecţie cronică virală B forma HBsAg-negativă – 20,29% (28), în lipsa ADN HBV în ser, dar în prezenţa anti-HBcor+ şi/sau anti-HBs+, care nu au fost vaccinaţi anterior.

Studierea factorilor de risc responsabili de apariţia şi progresarea maladiei a evidenţiat: frecvenţa bolnavilor cu alimentaţie incorectă – 89,86% (124); contactul cu substanţe nocive în trecut – 42,03% (58); consumul/abuzul de alcool – 32,31% (45); intervenţii chirurgicale – 31,16% (43); traume fizice – 31,16% (43). Despre suportarea icterului în anamneză au comunicat 25,36% (35) persoane; dintre totalul persoanelor examinate, fumătorii au constituit 28,26% (39). Anamneza eredocolaterală a fost agravată la 5,80% (8) din pacienţi (Figura 4.1.7).

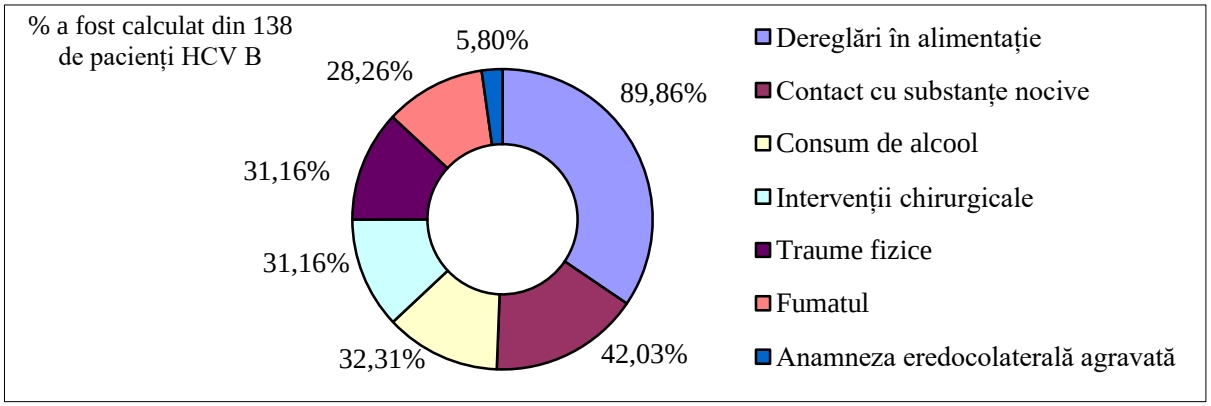


Fig. 4.1.7. Hepatita cronică virală B: factorii de risc

Prin interogare şi examen obiectiv au fost diagnosticate următoarele sindroame clinice: sindromul dispeptic – 90,58% (125), dureri în hipocondrul drept – 73,91% (102), tulburări vegetovasculare – 60,14% (83), simptome ce reflectă inflamaţia vezicii biliare – 19,57% (27). Hepatomegalia a fost identificată în 61,59% (85) cazuri, iar splenomegalia – în 11,59% (16).

În 21,74% (30) cazuri, bolnavii acuzau dureri articulare. O parte din pacienţi prezentau dureri în hipocondrul stâng – 17,65% (24) sau dureri în centură – 20,29% (28), dereglări de scaun – 93,48% (129) sau xerostomie – 35,51% (49), (Figura 4.1.8).

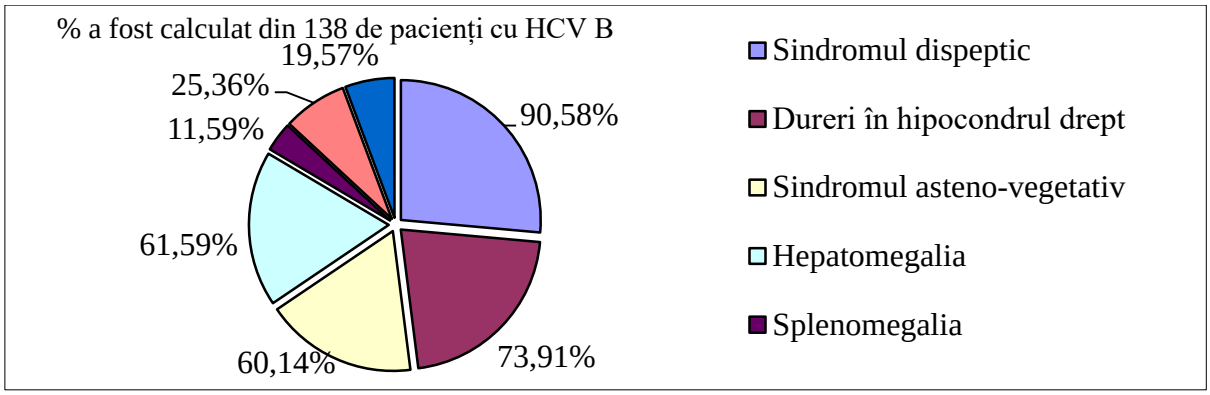


Fig. 4.1.8. Hepatita cronică virală B: simptomele şi sindroamelor clinice în HCV B

Hepatita cronică virală B forma HBeAg+ (pozitivă) cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic (grupul I)

Sindromul de citoliză

Prin stimularea cu glucoză şi eufilină, în lotul-martor s-a determinat o creştere a ALT ($p<0,01$), AST ($p<0,01$) şi F-1-FA ($p<0,01$) la intervalul de 60 min. ale probei (PEG 1), cu scăderea ulterioară a indicilor până la nivelul iniţial (la 120 min. PEG 3).

Datele prezentate în Figura A1.4.1.9, A1.4.1.10 relevă că la pacienţii grupului I, activitatea ALT (155,17±13,19 u/l, $p<0,01$; 166,18±19,44 u/l, $p<0,01$; 167,41±11,18 u/l, $p<0,01$) şi AST (90,94±10,28 u/l, $p<0,01$; 104,94±8,30 u/l, $p<0,01$; 105,24±9,07 u/l, $p<0,01$) (PEG 1-3) a depăşit semnificativ valorile acestor parametri apreciaţi în lotul-martor, pe când valorile F-1-FA PEG 1-3 nu s-au deosebit veridic de cele din lotul-martor. La pacienţii cu HCV B forma HBeAg+, curbele dinamicii acestor enzime nu au fost în ascensiune la 60 min. PEG (PEG 2), iar activitatea lor crescută s-a păstrat până la finele probei (Figura 4.1.11).

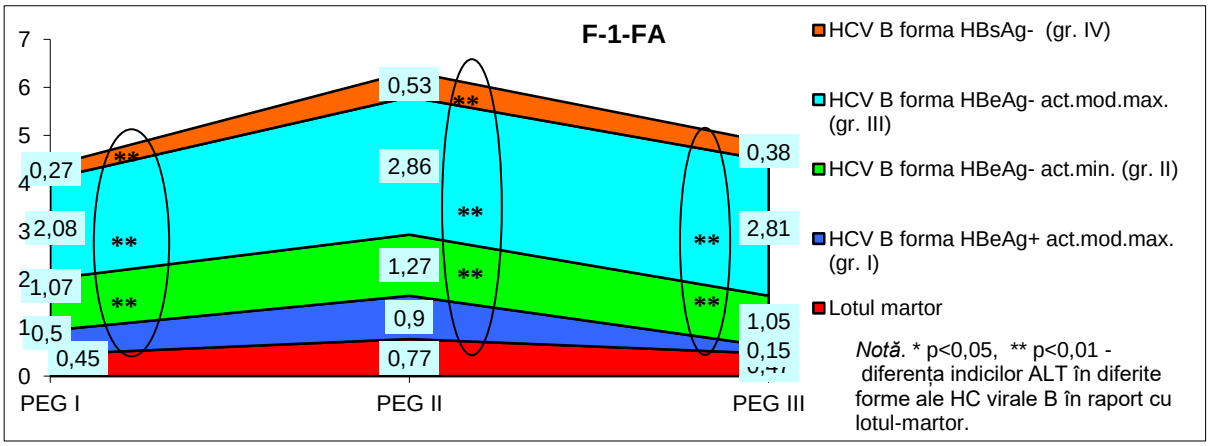


Fig. 4.1.11. Activitatea F-1-FA în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

În grupul I a fost determinată influenţa sexului, a vârstei şi a masei corporale asupra activităţii transaminazelor la diferite intervale PEG. Valorile ALT au fost mai crescute la femeile acestui grup (204,20±15,08 u/l, p<0,01; 205,00±18,45 u/l, p<0,05) versus bărbaţii (150,33±9,10 u/l; 151,75±9,06 u/l) (PEG 2, 3). La pacienţii studiaţi, activitatea AST apreciată a jeun a fost mai crescută la bărbaţi (101,15±8,31 u/l, p<0,01), comparativ cu femeile.

La persoanele cu surplus de masă ponderală din grupul I, activitatea AST (PEG 2) a fost mai crescută (114,00±3,14 u/l, p<0,01) decât la cele normoponderale. În acest grup s-au determinat valori mai crescute ale transaminazelor ALT (p<0,01, p<0,01, p<0,01) şi AST (p<0,01, p<0,01, p<0,01) la toate intervalele PEG la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 de ani. Femeile cu HCV B forma AgHBe+ se caracterizează prin ascensiunea AST la 60 min. ale PEG (PEG 2) (101,40±4,07 u/l), comparativ cu valorile a jeun (64,40±5,49 u/l, p<0,01), cu păstrarea indicilor crescuţi până la finele probei (110,60±03,55 u/l, p<0,01). Acest fenomen lipseşte la bărbaţii acestui grup. La pacienţii cu obezitate din grupul I, stimularea cu glucoză şi eufilină a determinat o creştere veridică a AST la 60 min. PEG (PEG 2) cu valori crescute, ce s-au menţinut până la finele investigaţiei.

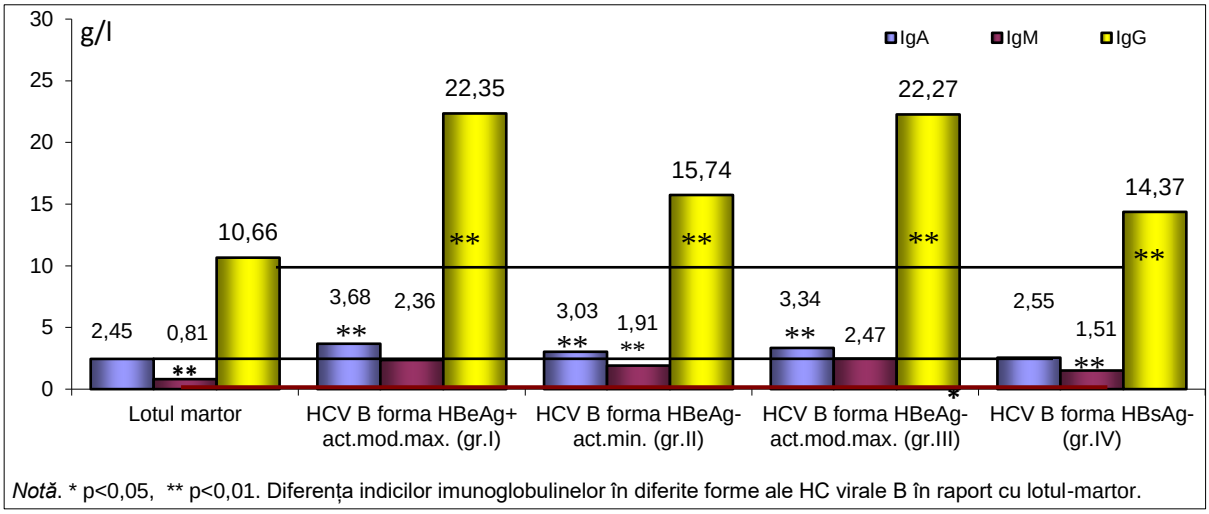
Sindromul de colestază

La pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ a fost determinată creşterea trigliceridelor (1,70±0,02 mmol/l, p<0,01) versus lotul-martor (0,83±0,04 mmol/l), (Figura A1.4.1.12). Tendinţa spre majorarea colesterolului (5,08±0,01 mmol/l), a bilirubinei totale a fost mai exprimată la bolnavii de sex masculin, la cei cu vârsta peste 40 de ani şi cu masa ponderală excesivă. În general, sindromul colestatic la bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ nu a fost exprimat la fel ca sindromul citolitic în acest grup (Figura A1.4.1.13).

Sindromul imunoinflamator

Studierea parametrilor ce caracterizează sindromul imunoinflamator la pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ a pus în evidenţă o limfocitoză relativă (32,44±1,81%, p<0,01), versus acelaşi indice din lotul-martor (24,88±1,52%), accelerarea VSH (32,25±7,78 mm/oră) la femei, comparativ cu bărbaţii (9,92±1,92 mm/oră). În grupul I de bolnavi a fost diagnosticată hipergamaglobulinemia (γ-globuline – 23,82±1,12%, p<0,05), cu o scădere concomitentă a raportului A/G (0,80±0,01, p<0,01), versus parametrii similari din lotul-martor (γ-globuline – 20,48±0,85%, 1,04±0,01). În acest grup s-a înregistrat creşterea concentraţiei imunoglobulinelor: IgA (3,68±0,20 g/l, p<0,01), IgM (2,36±0,15 g/l, p<0,01), IgG (22,35±1,07 g/l, p<0,01), IgE (395,00±129,91 u/ml, p<0,01), în comparaţie cu valorile la persoanele sănătoase (Figura 4.1.14). Creşterea concentraţiei IgM (2,45±0,16 g/l, p<0,01) şi IgG (22,92±0,12 g/l, p<0,01) a fost mai

exprimată la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani, în comparaţie cu cei sub 40 de ani (1,72±0,21 g/l; 17,81±0,13 g/l).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor imunoglobulinelor în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.1.14. Activitatea imunoglobulinelor în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

De asemenea, în grupul cu HCV B forma HBeAg+ s-a înregistrat creşterea semnificativă a concentraţiei complexelor imune circulante (CIC) (544,00±34,61 un, p<0,01), în special la bolnavii peste 40 de ani (586,06±69,64), comparativ cu valorile din lotul-martor (37,80±1,58 un.d.o) şi cu pacienţii sub 40 de ani (351,50±83,09 un.d.o) (Figura A1.4.1.15). Masa corpului nu a influenţat indicatorii sindromului imunoinflamator la bolnavii din grupul I. S-a determinat creşterea concentraţiei fibrinogenului (3,66±0,30 g/l, p<0,01), comparativ cu valorile la persoanele sănătoase din lotul-martor (2,41±0,13 g/l, p<0,01), fapt ce nu se datorează reducerii sintezei acestei proteine, ci sugerează existenţa procesului inflamator la pacienţii cu patologie hepatică.

Sindromul hepatopriv

Studierea indicilor ce caracterizează sindromul hepatopriv la pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ nu a evidenţiat modificări de concentraţie a proteinei totale, albuminei, protrombinei. Vârsta, sexul, masa corporală nu au influenţat rezultatele parametrilor studiaţi.

Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitatea minimală a procesului patologic hepatic (grupul II)

Sindromul de citoliză

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic s-a determinat o creştere a activităţii ALT (33,80±2,58 u/l; 56,47±3,57 u/l; 41,36±3,52 u/l, p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi F-1-FA (1,07±0,11 un; 1,27±0,10 un; 1,05±0,12 un, p<0,01; p<0,01; p<0,01) a jeun şi în toate intervalele PEG, comparativ cu parametrii similari la persoanele din lotul-martor (Figurile A1.4.1.9; 4.1.11). Activitatea AST (PEG 1, 3–21,20±1,84 u/l, p<0,01; 26,42±2,34 u/l, p<0,01) este superioară celei depistate în lotul-martor (Figura A1.4.1.10). Este de menţionat că în HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală, cei mai semnificativi indici de creştere a activităţii ALT (PEG 1-3–37,23± 3,28 u/l, p<0,01; 62,05±4,01 u/l, p<0,01; 45,08±4,24 u/l, p<0,05) au fost determinaţi la bărbaţi, versus femei (25,25±2,35 u/l; 42,33±5,68 u/l; 30,40±5,34 u/l), (PEG 1-3). În ceea ce priveşte valorile analizate ale indicelui AST, a fost identificată aceeaşi tendinţă de creştere la bărbaţi (PEG 1, 2; 23,28±2,43 u/l şi 35,61±2,61 u/l), versus femei (16,00±1,90 u/l, p<0,05 şi 26,40±2,33 u/l, p<0,01).

În comparaţie cu grupul I, la bolnavii grupului II cele mai crescute valori ale ALT s-au determinat la pacienţii normoponderali (PEG 2, 3 – 59,85±3,92 u/l, p<0,01; 44,80±4,19 u/l, p<0,05), comparativ cu cei supraponderali (46,08±2,38 u/l; 30,77±3,37 u/l). De asemenea, activitatea AST (PEG 2) la bolnavii normoponderali din grupul cercetat a fost superioară (34,80±2,48 u/l, p<0,05) indicelui similar apreciat la persoanele supraponderale (27,46±2,11 u/l). Respectiv, activitatea F-1-FA (PEG 1, 2 – 1,18±0,03 un; 1,40±0,03 un) a fost mai crescută la pacienţii cu masa corporală normală, versus cei obezi.

În grupul de bolnavi cu HCV B forma HBeAg- (anti-HBe+) cu activitatea minimală, enzimogramele ALT şi AST în dinamica PEG sunt asemănătoare ca aspect cu cele din lotul-martor, deşi sunt plasate la valori mai crescute. Activitatea ALT la 60 min. PEG (56,47±3,57 u/l) şi activitatea AST (33,00±2,17 u/l) au fost mai ridicate, comparativ cu valorile lor iniţiale (ALT – 33,80±2,58 u/l, p<0,01; AST – 21,20±1,87 u/l, p<0,01). Cinetica enzimelor la 120 min. PEG se caracterizează prin scăderea lor (ALT – 41,36±3,52 u/l; AST– 26,42±2,34 u/l). Enzimograma F-1-FA a înregistrat lipsa ascensiunii la intervalul de 60 min. după stimulare cu glucoză şi eufilină, fapt ce este caracteristic pentru grupul de control. Curbele transaminazelor (ALT, AST) cu ascensiune la 60 min. PEG au caracter similar la ambele sexe.

Sindromul de colestază

Rezultatele studierii markerilor sindromului de colestază în lotul de bolnavi cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală au pus în evidenţă creşterea activităţii GGTP (42,33±13,85 u/l, p<0,05), comparativ cu datele din lotul-martor (21,35±1,71 u/l). Activitatea acestei enzime nu a fost influenţată de sexul şi de masa corpului pacienţilor. Alţi markeri de colestază – bilirubina şi fracţiile ei, colesterolul, β-lipoproteidele, trigliceridele şi fosfataza alcalină – în grupul II de bolnavi nu s-au deosebit semnificativ de valorile detectate la persoanele sănătoase din lotul-martor.

Sindromul imunoinflamator

Datele analizei markerilor sindromului imunoinflamator în hepatita cronică forma HBeAg- cu activitate minimală (gr. II) arată o accelerare a VSH la femei (13,46±1,49 mm/oră, p<0,01), comparativ cu bărbaţii (6,47±0,90 mm/oră) din grupul II. La bolnavii supraponderali, cantitatea de neutrofile nesegmentate a fost mai mare (3,75±0,58%, p<0,01) decât la cei normoponderali (2,40±0,25%), ceea ce evidenţiază o deviere mai accentuată spre stânga în formula leucocitară.

La bolnavii din acest grup a fost înregistrată creşterea tuturor fracţiilor de imunoglobuline (IgA – 3,03±0,18 g/l, p<0,01; IgM – 1,91±0,12 g/l, p<0,01; IgG – 15,74±0,802 g/l, p<0,01; IgE – 275,86±46,21 u/ml, p<0,01), în comparaţie cu indicii similari din lotul-martor (Figura 4.1.14). Valorile IgE au fost cele mai mari la pacienţii normoponderali (316,96±51,58 u/ml, p<0,01), versus cei supraponderali (148,00±29,06 u/ml). Concentraţia imunoglobulinelor în grupul II a fost aproximativ similară la femei şi la bărbaţi.

În HCV B forma HBeAg- cu activitatea minimală a procesului hepatic, nivelul complexelor imune circulante a depăşit concentraţia CIC în lotul-martor (37,80±3,46 un d.o, p<0,01), (Figura A1.4.1.15). Sexul şi masa pacienţilor nu au influenţat rezultatele CIC în grupul investigat.

Sindromul hepatopriv

Studierea markerilor sindromului hepatopriv la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală nu a determinat modificări evidente, comparativ cu persoanele sănătoase. Concentraţiile albuminei, protrombinei, proteinei generale nu s-au deosebit semnificativ de valorile apreciate în lotul-martor.

HCV B HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului patologic hepatic (grupul III)

Sindromul de citoliză

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic s-au înregistrat valori ale ALT (143,24±9,53 u/l; 161,23±8,57 u/l; 152,61±10,63 u/l, p<0,01; p<0,01; p<0,01), AST (86,30±9,20 u/l; 10384±8,05 u/l; 105,42±8,68u/l, p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi F-1-FA (2,08±0,13 un; 2,86±0,14 un; 2,81±0,12 un, p<0,01; p<0,01; p<0,01) veridic crescute (PEG 1-3), comparativ cu datele din lotul-martor (Figurile A1.4.1.9; A1.4.1.10; 4.1.11). În acest grup de bolnavi nu a fost înregistrată influenţa sexului pacienţilor asupra activităţii transaminazelor în toate intervale PEG.

Activitatea fructozo-1-fosfataldolazei (F-1-FA) la femeile cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a înregistrat valori mai crescute PEG (1-3) (3,15±0,17 un, p<0,01; 5,75±0,13 un, p<0,01; 4,45±0,14 un, p<0,01), versus indicii la bărbaţi (1,81±0,13 un; 2,14±0,15 un; 2,40±0,14 un). A fost determinată modificarea aspectului enzimogramei F-1-FA la femeile acestui grup: la 60 min. după stimulare cu glucoză şi eufilină are loc creşterea F-1-FA, cu menţinerea activităţii înalte a enzimei până la finele probei. La bărbaţi, ascensiunea s-a produs mai târziu – la 120 min. PEG (2,40±0,14 un, p<0,01), având valori semnificativ mai înalte decât nivelul iniţial a jeun al enzimei (1,81±0,13 un).

La bolnavii supraponderali cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală au fost depistate valori ALT mai crescute la 120 min. PEG (170,50±9,16 un, p<0,05), versus pacienţii normoponderali (149,96±4,79). Activitatea transaminazelor – ALT (179,63±5,26 u/l; 188,86±9,90 u/l; 201,43±9,21 u/l) şi AST (98,88±4,65 u/l; 120,00±5,16 u/l; 133,14±3,67 u/l) – la bolnavii cu vârsta sub 40 de ani PEG (1-3) a fost mai crescută, comparativ cu pacienţii peste 40 de ani (ALT – 133,52±3,79 u/l, p<0,01; 153,17±6,76 u/l, p<0,01; 138,38±4,47 u/l; AST – 82,28±3,09 u/l, p<0,01; 97,38±4,79 u/l, p<0,01; 97,33±4,99 u/l, p<0,01). Enzimogramele ALT şi AST în dinamica PEG au avut aspect uniform, cu lipsa creşterii valorilor transaminazelor la 60 min. după stimulare, activitatea lor menţinându-se înaltă, comparativ cu cea iniţială, până la finele probei. Aspectul curbelor cineticii transaminazelor ALT şi AST nu a fost influenţat de sexul pacienţilor din grupul III.

Cinetica F-1-FA în dinamica PEG la pacienţii HCV B forma HBeAg- cu anti-HBe+ şi activitate moderat-maximală a avut următoarele particularităţi: creşterea veridică a activităţii F-1-FA la 60 min. după stimulare (2,86±0,14 un, p<0,01), versus valorile ei a jeun (2,08±0,13 un), fără tendinţă de revenire spre cele iniţiale către finele probei (2,81±0,14 un, p<0,01).

Sindromul de colestază

La pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a fost determinată o creştere veridică a bilirubinei totale (24,14±4,53 mcmol/l, p<0,05) şi a fracţiilor ei, conjugată – 6,72±1,60 mcmol/l, p<0,01, şi neconjugată – 17,42±2,93 mcmol/l, p<0,01, comparativ cu indicii similari din lotul-martor (11,14±1,93 mcmol/l, 1,30±0,70 mcmol/l, 9,84±1,23 mcmol/l), (Figura A1.4.1.13). Cele mai înalte valori s-au determinat la femei (47,90±12,68 mcmol/l, p<0,01; 20,00±5,01 mcmol/l, p<0,01; 27,90±7,64 mcmol/l, p<0,01), comparativ cu bărbaţii acestui grup. La pacienţii cu obezitate din grupul III, bilirubina totală (36,37±4,48 mcmol/l, p<0,01) şi cea conjugată (15,33±1,64 mcmol/l, p<0,05) au fost mai crescute, versus bolnavii normoponderali (18,03±2,17 mcmol/l; 2,41±0,73 mcmol/l). Vârsta pacienţilor nu a influenţat valorile bilirubinei totale şi ale fracţiilor ei în acest grup.

În HCV B HBeAg- cu activitate moderat-maximală s-a determinat creşterea fosfatazei alcaline (2,75±0,92 mmol/s/l, p<0,05) şi a concentraţiei de trigliceride (1,59±0,37 mmol/l, p<0,05), versus valorile respective la persoanele sănătoase (1,59±0,69 mmol/s/l, p<0,05, 0,83±0,04 mmol/l), (Figurile 4.1.11; A1.4.1.12). Curba cineticii trigliceridelor la pacienţii grupului III are aspect uniform, cu absenţa ascensiunii la 60-120 min. ale PEG. Nivelul trigliceridelor la 120 min. PEG a fost semnificativ mai înalt (1,60±0,28 mmol/l, p<0,05), comparativ cu acelaşi parametru în lotul-martor. Concentraţia trigliceridelor PEG (1, 3) la femeile grupului III a fost superior (2,19±0,16 mmol/l, p<0,01; 1,93±0,09 mmol/l, p<0,01) nivelului trigliceridelor la bărbaţi (1,49±0,22 mmol/l; 1,54±0,11 mmol/l).

A fost analizată concentraţia trigliceridelor în funcţie de masa corporală. La bolnavii supraponderali ai grupului III s-au determinat valori mai crescute, comparativ cu cei normoponderali (PEG 1-3) (2,33±0,61 mmol/l, p<0,05; 2,29±0,60 mmol/l, p<0,05; 2,26±0,50 mmol/l, p<0,05), versus indicii similari la femei cu exces de masă corporală (1,03±0,18 mmol/l; 1,04±0,17 mmol/l; 1,11±0,16 mmol/l). Nivelul colesterolului în grupul III a fost mai înalt la femei (6,72±0,63 mmol/l, p<0,05) şi la pacienţii supraponderali (6,41±0,35 mmol/l, p<0,05), comparativ cu bărbaţii (5,04±0,34 mmol/l) şi cu bolnavii normoponderali (4,65±0,35 mmol/l).

Sindromul imunoinflamator

În HCV B forma HBeAg- şi activitate moderat-maximală a fost diagnosticată creşterea semnificativă a imunoglobulinelor IgA (3,34±0,16 g/l, p<0,01); IgM (2,47±0,15 g/l, p<0,01); IgG (22,27±0,81 g/l, p<0,01) şi IgE (216,89±79,43 u/ml) versus parametrii similari apreciaţi în lotul-martor (2,45±0,10 g/l, p<0,01; 10,66±0,31g/l; 50,80±4,28 u/ml), (Figura 4.1.14). Creşterea

IgG a fost mai exprimată la pacienţii cu vârsta mai mică de 40 de ani (25,00±0,96 g/l, p<0,01), comparativ cu persoanele peste 40 de ani (21,43±0,95 g/l). IgE a fost mai crescută la bărbaţi (271,43±32,29 u/ml, p<0,01) decât la femei (26,00±2,83 u/ml). Nivel înalt al valorilor complexelor imunocirculante a fost determinat la bolnavii din grupul III (458,83±48,36 un d.o., p<0,01), versus persoanele din lotul-martor (70,95±9,46 un d.o.), (Figura A1.4.1.15).

Sindromul hepatopriv

Rezultatele studierii markerilor sindromului hepatopriv la pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală au evidenţiat scăderea concentraţiei de protrombină (78,72±1,17 %, p<0,05) şi uree (5,11±0,31 nmol/l, p<0,01), comparativ cu datele din lotul-martor (85,64±2,82%; 6,67±0,28 nmol/l, p<0,01, p<0,01), fără depăşirea limitelor normale expuse în literatură. Scăderea valorilor de protrombină a fost mai evidentă la bărbaţi (77,13±1,48%, p<0,05) decât la femeile acestui grup (81,56±1,51%).

Hepatita cronică virală B forma HBsAg- (negativă), (grupul IV)

Sindromul de citoliză

Cinetica transaminazelor la persoanele sănătoase se caracterizează prin creşterea valorilor de 1,93 ori la 60 min. după stimulare (PEG 2: ALT – 44,66±1,74 u/l, p<0,01; PEG 2: AST – 31,90±2,2 u/l, p<0,01), cu revenirea ulterioară a activităţii enzimelor până la valorile iniţiale către finele probei (120 min. PEG).

În hepatita cronică HBV forma HBsAg- a fost studiată activitatea transaminazelor (ALT, AST) şi a fructozo-1-fosfataldolazei (F-1-FA) a jeun şi în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină (la 60 şi la 120 min. PEG). Activitatea ALT (27,04±1,71 u/l) şi AST (15,36±1,38 u/l), determinată a jeun în grupul IV de pacienţi, nu s-a deosebit semnificativ de valorile transaminazelor din lotul-martor. Aspectul enzimogramelor ALT şi AST în hepatita cronică HBV în grupul IV a fost similar celui elucidat în lotul-martor. În grupul cercetat, ascensiunea valorilor transaminazelor, ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină, la 60 min. PEG nu a demonstrat o creştere specifică: ALT s-a majoratde 1,35 ori, iar AST – de 1,47 ori (Figurile A1.4.1.9; A1.4.1.10; 4.1.11).

La bărbaţii din grupul IV, activitatea ALT (28,95±1,64 u/l, p<0,01, 39,33±1,56 u/l, p<0,01) şi AST (16,42±0,98 u/l, p<0,05, 25,22±1,01 u/l, p<0,01) a jeun şi la 60 min. PEG a fost superioară celei determinate la femei. Surplusul de masă corporală s-a asociat cu activităţi AST mai crescute a jeun (40,88±0,43 u/l, p<0,01) şi mai scăzute la 60-120 min. PEG (16,75±0,21 u/l,

p<0,01; 14,75±0,49 u/l, p<0,01), versus persoanele normoponderale din grupul IV (17,15±0,69 u/l, 25,11±0,77 u/l; 16,11±0,11 un/l).

Concomitent cu determinarea transaminazelor la persoanele cu hepatită cronică HBV forma HBsAg- şi în lotul–martor, a fost studiată activitatea fructozo-1-fosfataldolazei. În grupul IV, activitatea F-1-FA a fost mai scăzută a jeun (0,27±0,03 un, p<0,01) şi la 60 min. PEG (0,53±0,04 un, p<0,01), versus lotul-martor (0,45±0,05 un, 0,77±0,03 un). Creşterea activităţii F-1-FA la 60 min. PEG a fost mai evidentă în grupul IV (de 1,96 ori), în comparaţie cu ascensiunea F-1-FA ca răspuns la stimulare cu glucoză şi eufilină la persoanele sănătoase (de 1,71 ori).

Femeile cu HC HBV forma HBsAg- au avut valori de F-1-FA a jeun (0,40±0,03 un, p<0,01) mai înalte decât bărbaţii (0,23±0,02 un). Pentru persoanele grupului IV cu exces ponderal au fost caracteristice valori F-1-FA mai crescute a jeun (0,32±0,02 un, p<0,05) şi mai scăzute la 120 min. PEG (0,28±0,06 un, p<0,05), comparativ cu indicii similari la pacienţii normoponderali (0,25±0,02 un; 0,42±0,02 un).

Sindromul de colestază

Rezultatele investigării markerilor sindromului de colestază la pacienţii cu hepatita cronică HBV forma HBsAg- pun în evidenţă creşterea semnificativă a activităţii GGTP (46,25±7,07 u/l, p<0,01), în comparaţie cu datele din lotul-martor (21,35±1,71 u/l, p<0,01). În grupul IV, cele mai înalte valori ale GGTP au fost la bărbaţi (99,99±12,89 u/l, p<0,01), versus femeile (28,33±2,48 u/l). Bărbaţii au avut, de asemenea, concentraţii superioare de bilirubină conjugată (4,74±1,42 mcmol/l, p<0,01), comparativ cu indicele similar la femei (0,12±0,06 mcmol/l).

Sindromul imunoinflamator

La persoanele cu hepatită cronică HBV forma HBsAg- s-a depistat creşterea IgM (1,51±0,11 g/l, p<0,01), IgG (14,37±1,16 g/l, p<0,01) şi IgE (289,47±27,69 u/ml, p<0,01), în comparaţie cu parametrii similari din lotul-martor (0,81±0,04 g/l; 10,66±0,31 g/l; 50,80±4,28 u/ml), (Figura 4.1.14). Bărbaţii grupului IV au avut valori superioare de IgA (2,85±0,23 g/l, p<0,05), versus femeile (1,95±0,35 g/l), pe când IgE în grupul studiat a fost mai înaltă la femei (378,00±35,30 u/ml, p<0,01) decât la bărbaţi (257,86±38,52 u/ml). La pacienţii supraponderali s-au înregistrat valori de IgE (396,00±40,87 u/ml, p<0,01) mai crescute, comparativ cu persoanele normoponderali din grupul IV (251,43±34,46 u/ml), care s-a caracterizat prin majorarea concentraţiei IgM (1,61±0,13 g/l, p<0,05), versus pacienţii supraponderali (1,21±0,12 g/l).

În hepatita cronică HBV forma HBsAg- s-a determinat creşterea concentraţiei CIC (154,27±31,90 un d.o, p<0,01), în comparaţie cu datele din lotul-martor (37,80±3,46 un d.o), (Figura A1.4.1.15). La aceşti pacienţi a fost superioară concentraţia fracţiei α2-globulinice

(11,88±0,49%), versus lotul-martor (9,44±0,48%, p<0,01), care a fost mai evidentă la femeile grupului IV (13,21±0,22%, p<0,01), comparativ cu bărbaţi (11,62±0,54%). Totodată, pentru bărbaţi a fost caracteristică creşterea fracţiei γ-globulinice (20,41±1,47%, p<0,01), versus femeile (15,35±0,53%) din grupul cercetat, deşi aceste valori nu au depăşit limitele normei.

Sindromul hepatopriv

Hepatita cronică HBV forma HBsAg- s-a caracterizat printr-o concentraţie mai scăzută a proteinei totale la bărbaţi (74,27±1,19 g/l, p<0,01), comparativ cu femeile (82,00±2,62 g/l).

4.2. Profilul hormonal în hepatita cronică virală B la adulți (hormonii hipofizari, adrenali, tiroidieni şi pancreatici în dinamica probei cu glucoză şi eufilină) în funcţie de forma şi activitatea bolii

Hepatita cronică virală B forma HBeAg+ (pozitivă) cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul I)

Hormonii axului hipofizar-adrenal

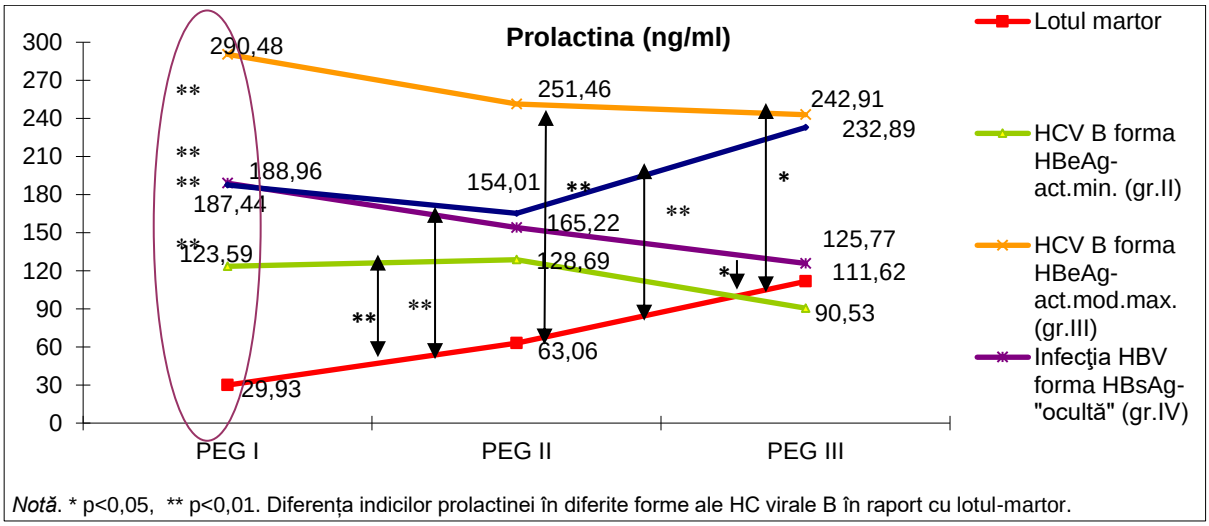
Somatotropina este un hormon secretat în lobul anterior al hipofizei. La persoanele sănătoase, curba cineticii hormonului are următorul aspect: concentraţia minimă se înregistrează la 60 min. PEG (0,36±0,10 ng/ml, p<0,01), iar nivelul scăzut se menţine până la 120 min. (0,54±0,08 ng/ml, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale (1,32±0,16 ng/ml).

La pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic, hormonograma a înregistrat valori mai scăzute a jeun (0,35±0,31 ng/ml, p<0,01) şi la 120 min. ale PEG (0,13±0,11 ng/ml, p<0,01), comparativ cu indicii similari la persoanele din lotul-martor (1,32±0,16 ng/ml; 0,54±0,08 ng/ml). În grupul I de bolnavi, cele mai scăzute concentraţii de somatotropină s-au depistat la 120 min. PEG după stimularea cu glucoză şi eufilină (0,13±0,11 ng/ml, p<0,01), versus valorile iniţiale (Figura A1.4.2.1).

Prolactina. Aspectul curbei cineticii prolactinei, în ansamblu, la persoanele sănătoase s-a caracterizat prin creşterea concentraţiei hormonului la 60 min. PEG, în special la bărbaţi, cu păstrarea hiperprolactinemiei până la finele probei (111,62±14,39 ng/ml), versus valorile iniţiale (29,93±6,42 ng/ml, p<0,01). Menţionăm că, în lotul–martor, valorile prolactinei au fost aproximativ similare la femei şi la bărbaţi (PEG 1, 3). Totodată, la 60 min. după stimulare s-au înregistrat concentraţii de prolactină mai crescute la bărbaţii sănătoşi (89,00±6,30 ng/ml, p<0,01), versus femeile (36,37±9,26 ng/ml) din lotul-martor.

Cercetarea nivelului de prolactină la bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a pus în evidenţă creşterea concentraţiei hormonului (PEG 1-3 –

187,44±17,29 ng/ml, p<0,01; 165,22±21,12 ng/ml, p<0,05; 232,89±13,44 ng/ml, p<0,05), versus indicii similari din lotul-martor (29,93±6,42 ng/ml; 63,06±8,09 ng/ml; 111,632±14,39 ng/ml), (Figura 4.2.2). Femeile acestui grup s-au deosebit prin hiperprolactinemie (PEG 1, 2 – 322,50±36,00 ng/ml, p<0,01; 336,80±42,25 ng/ml, p<0,01), comparativ cu datele la bărbaţi în aceleaşi intervale ale PEG (148,86±33,87 ng/ml; 116,43±18,94 ng/ml). În grupul de pacienţi cu HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală, aspectul curbei la bărbaţi se deosebeşte prin creşterea mai lentă a prolactinei (PEG 3) şi atinge valori mai mari decât la persoanele sănătoase. La femeile din grupul I s-a determinat un aspect uniform al curbei cineticii hormonului, cu absenţa scăderii concentraţiei prolactinei la 120 min. PEG.



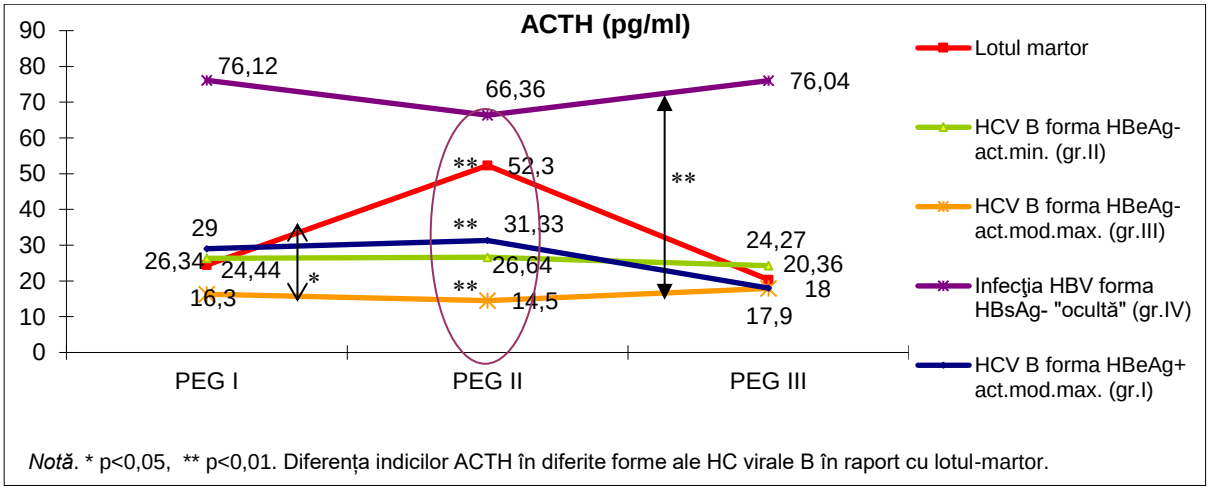
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor prolactinei în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.2. Activitatea prolactinei în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

Corticotropina (ACTH) – cortizolul. La persoanele sănătoase, aplicarea probei de efort cu glucoză şi eufilină a condiţionat creşterea concentraţiei ACTH la 60 min. după stimulare (de la 24,44±2,28 pg/ml până la 52,30±4,81 pg/ml, p<0,01), cu scăderea ulterioară până la valorile iniţiale (20,36±2,94 pg/ml, p<0,01).

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic s-a determinat scăderea nivelului ACTH la 60 min. după stimularea cu glucoză şi eufilină (31,93±4,39 pg/ml, p<0,01), comparativ cu lotul-martor. Valorile corticotropinei a jeun şi la finele probei (PEG 1, 3 – 29,00±2,36 pg/ml; 18,00±7,48 pg/ml) nu s-au deosebit semnificativ de indicii similari la persoanele sănătoase (Figura 4.2.3). Curba cineticii ACTH în grupul I de pacienţi are aspect aplatizat, lipseşte vârful de concentraţie a hormonului la 60 min. PEG, caracteristic lotului-martor.

În lotul-martor şi la bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală, concomitent cu ACTH a fost studiat nivelul cortizolului a jeun şi în dinamica PEG. Rezultatele pun în evidenţă scăderea la persoanele sănătoase a concentraţiei de cortizol, ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină, de la 205,55±5,91 n/mol/l (a jeun) până la 156,90±3,36 n/mol/l, p<0,01; 116,79±8,90 n/mol/l, p<0,01 (PEG 2, 3) respectiv.



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor ACTH în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.3. Activitatea ACTH în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

În grupul I de pacienţi, concentraţia de cortizol (PEG 1-3 – 354,00±14,41 n/mol/l, p<0,01; 369,60±37,97 n/mol/l, p<0,01; 321,60±36,20 n/mol/l, p<0,01) s-a dovedit a fi superioară celei din lotul-martor. Forma curbei cortizolului în HCV B, ca şi cea a corticotropinei, este aplatizată şi lipseşte scăderea nivelului hormonului la intervalele de 60 şi 120 min. PEG după stimulare, caracteristică lotului-martor (Figura A1.4.2.4).

Analiza comparativă a valorilor cortizolului în dinamica PEG în funcţie de sex a pus în evidenţă micşorarea concentraţiei hormonului la femeile din grupul I de bolnavi la 120 min. după stimulare (155,00±17,68 n/mol/l, p<0,01), versus indicii respectivi la bărbaţi (363,25±30,73 n/mol/l). Probele de efort cu glucoză şi eufilină au contribuit la creşterea *cortizolemiei* la femei de la 295,00±31,82 n/mol/l până la 352,00±65,05 n/mol/l; 155,00±17,68 n/mol/l, p<0,01), (PEG 1-3). În contrast, curba hormonogramei cortizolului la bărbaţii grupului I a fost aplatizată.

Hormonii ce reflectă funcţia glandei tiroide

A fost studiat statutul tiroidian în lotul-martor şi în HCV B forma HBeAg+ prin determinarea hormonilor glandei tiroide – *tiroxinei (T_4), triiodtironinei (T_3)* şi a *hormonului reglator tireotrop hipofizar (TSH*) în dinamica testului de stimulare cu glucoză şi eufilină. Cercetarea cineticii hormonilor tiroidieni la persoanele sănătoase a determinat scăderea concentraţiei tiroxinei (84,08±5,65 nmol/l, p<0,01) şi triiodtironinei (1,18±0,04 nmol/l, p<0,01)

la 60 min. PEG, comparativ cu valorile iniţiale (101,17±2,16 nmol/l; 1,76±0,03 corespunzător). La finele probei, nivelul T_4 (106,54±6,07 nmol/l) şi cel al T_3 (1,78±0,09 nmol/l) în lotul-martor au atins valorile a jeun (Figurile A1.4.2.5; A1.4.2.6).

În acest studiu, rezultatele valorilor T_3 obţinute în grupurile de studiu au fost comparate cu parametrii similari din lotul-martor în limitele de 30% de la valorile persoanelor sănătoase, divizând bolnavii cu HCV B în loturi cu eutireoză, cu hipo- şi cu hipertireoză.

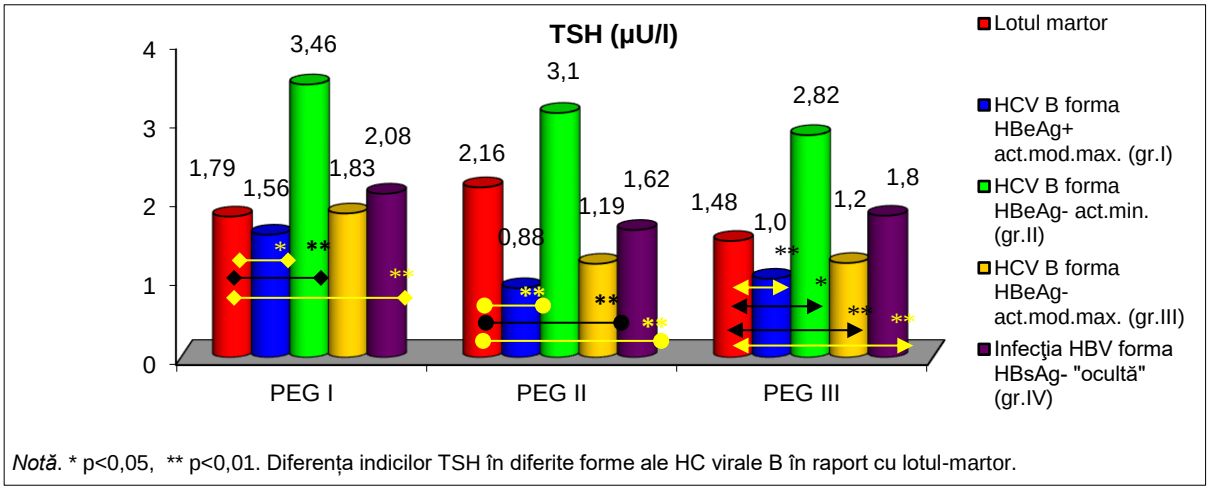
La pacienţii cu HCV B HBeAg+ (grupul I), disfuncţia glandei tiroide a fost diagnosticată în 30,76% cazuri, în special la bărbaţi – 23,07%, care s-a manifestat prin hipo- sau hiperfuncţie (15,38% şi 7,69% respectiv). Din datele prezentate rezultă că concentraţia iniţială a tiroxinei a fost scăzută (89,85±4,75 mmol/l, $p<0,05$), versus valorile la persoanele sănătoase (101,15±2,16 nmol/l), indiferent de vârsta, sex sau de activitatea transaminazelor. Diminuarea T_4 a fost mai evidentă după stimularea cu glucoză şi eufilină la 120 de min. PEG (79,62±6,72 nmol/l, $p<0,01$), în comparaţie cu lotul-martor (106,54±6,07 nmol/l). Menţionăm că concentraţia triiodtironinei (T_3) a jeun la pacienţii cu HCV B din grupul I nu diferă de indicii similari din lotul-martor (PEG 1). După stimularea cu glucoză şi eufilină a avut loc scăderea nivelului de triiodtironină (PEG 2, 3 – 1,47±0,06 nmol/l; 1,43±0,04 nmol/l, $p<0,01$), versus nivelul iniţial (1,74±0,15 nmol/l). Aceşti indici diferă de datele obţinute la oamenii sănătoşi la 120 de min. (1,78±0,09 nmol/l, $p<0,05$). La pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală, scăderea concentraţiei triiodtironinei (T_3) s-a înregistrat mai târziu decât în lotul-martor – la 120 min. PEG ($p<0,05$), în raport cu valorile iniţiale.

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic, curba tiroxinei (T_4) în dinamica PEG are aspect aplatizat, lipseşte scăderea veridică a concentraţiei hormonului la 60 min. după stimulare, caracteristică pentru lotul-martor.

Studierea hormonilor tiroidieni la bolnavii din grupul I în funcţie de sex a evidenţiat valori mai mari ale T_3 a jeun (2,10±0,16 nmol/l, $p<0,05$) şi la 60 min. PEG (1,68±0,09 nmol/l, $p<0,01$) la femei, în comparaţie cu bărbaţii (1,58±0,14 nmol/l; 1,38±0,06 nmol/l). Concentraţia T_4 a fost aproximativ similară la ambele sexe. Cinetica tiroxinei la femeile cu HCV B din grupul I s-a deosebit prin declin prelungit al valorilor la intervalele de 60 şi 120 min. PEG în raport cu valorile iniţiale ($p<0,05$, $p<0,05$). Această caracteristică a hormonogramei nu s-a observat la pacienţii de sex masculin.

Concomitent cu hormonii tiroidieni, la pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a fost studiat nivelul tireotropinei a jeun şi în dinamica PEG. La persoanele din lotul-martor s-a înregistrat creşterea *TSH* la 60 min. PEG, ca răspuns la stimularea cu glucoză

şi eufilină (2,16±0,03 µU/l, p<0,01), cu o scădere ulterioară (1,48±0,05 µU/l, p<0,01), comparativ cu nivelul iniţial (1,79±0,09 µU/l), (Figura 4.2.7).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor TSH în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.7. Activitatea TSH în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

La pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic, curba cineticii TSH este plasată mai jos decât cea din lotul-martor. În acest grup de bolnavi, valorile tireotropinei (PEG 1-3 – 1,56±0,06 µU/l, p<0,05; 0,88±0,09 µU/l, p<0,05; 1,00±0,11 µU/l, p<0,01) sunt mai scăzute decât la persoanele sănătoase.

În HCV B (grupul I) s-a determinat reducerea veridică a valorilor TSH (PEG 2, 3), versus valorile iniţiale (p<0,01, p<0,01). Scăderea concentraţiei TSH la 60 min. după stimulare (1,00±0,05 µU/l, p<0,05), comparativ cu valorile iniţiale (2,35±0,15 µU/l, p<0,01), este caracteristică pentru femeile acestui grup. La bărbaţi de asemenea s-a produs declinul curbei către 60 min. (0,80±0,02 µU/l, p<0,01), în special spre finele probei (0,44±0,01 µU/l), (120 min PEG, p<0,05), versus valorile iniţiale (aceste modificări au lipsit la femei).

Markerii ce reflectă funcţia endocrină a pancreasului

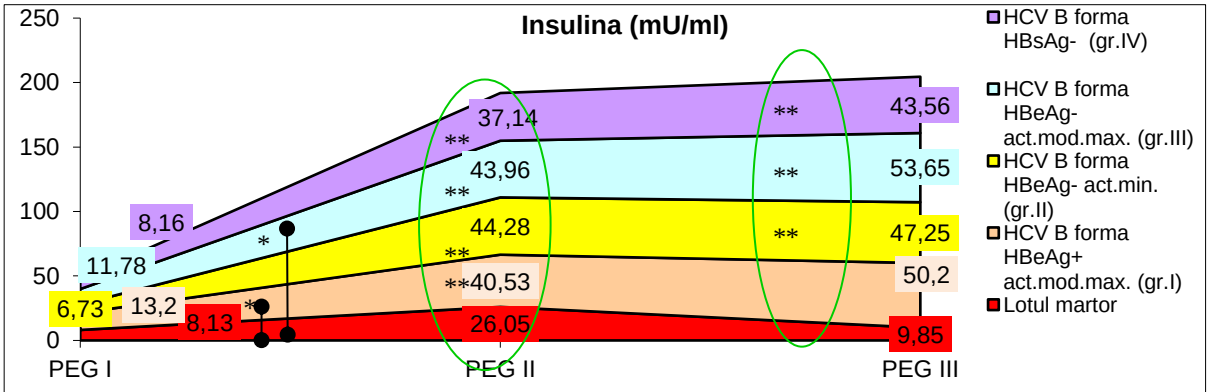
La persoanele sănătoase, stimularea cu glucoză şi eufilină duce la creşterea valorilor *glicemiei* (5,95±0,14 mmol/l, p<0,01) şi ale *insulinei* (26,05±1,02 µU/ml, p<0,01), versus concentraţiile respective a jeun (3,91±0,09 mmol/l; 8,13±0,60 µU/ml). Indicele *HOMA IR* în lotul-martor de asemenea a crescut la 60 min. PEG după stimulare (6,89±0,006, p<0,01), versus valorile bazale (1,41±0,002), cu o scădere ulterioară aproape de datele iniţiale (1,83±0,003) la 120 min. PEG.

La pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic au fost cercetaţi indicii ce caracterizează funcţia celulelor β şi α pancreatice, concomitent

cu aprecierea indicelui de insulinorezistenţă HOMA IR a jeun şi la intervalele de 60 şi 120 min. după stimularea peroralã cu glucoză şi eufilină (PEG).

Valorile ***glicemiei*** la bolnavii grupului I, la toate intervalele PEG, nu au depăşit limitele normei, totuşi, în comparaţie cu concentraţia glucozei în lotul-martor (4,17±0,11 mmol/l), la aceşti bolnavi s-au determinat valori glicemice superioare la 120 min. PEG (4,95±0,20 mmol/ p<0,01), (Figura A1.4.2.8). Creşterea glicemiei a fost mai evidentă la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani la toate intervalele PEG (4,39±0,20 mmol/l, p<0,01, 6,55±0,43 mmol/l, p<0,01, 4,99±0,21 mmol/l, p<0,01), versus indicii similari la pacienţii mai tineri (3,12±0,02 mmol/l, 4,19±0,05 mmol/l, 4,19±0,03 mmol/l), fără depăşirea valorilor normei..

Concentraţia *insulinei* (PEG 1-3 – 13,20±2,22 µU/ml, p<0,05; 40,53±3,01 µU /ml, p<0,01; 50,20±3,95 µU/ml, p<0,01) în grupul I de bolnavi a fost mai mare, comparativ cu indicii similari la persoanele sănătoase (8,13±0,60 µU/ml, 26,05±1,02 µU/ml, 19,85±68 µU/ml), (Figura 4.2.9). Au fost evaluate particularităţile dinamicii insulinei la bolnavii cu HCV B grupul I în funcţie de vârstă. Astfel, insulinemia (PEG 2, 3 – 41,21±3,14 µU/ml; 51,93±3,83 µU/ml) a fost mai mare la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani, versus datele respective la persoanele mai tinere (31,00±1,07 µU/ml, p<0,01; 26,00±1,04 µU/ml, p<0,01). Insulina a jeun (37,00±1,63 µU/ml) s-a dovedit a fi mai crescută la bolnavii sub 40 de ani. Cinetica insulinei după stimularea cu glucoză şi eufilină la bolnavii cu HCV B din grupul I se deosebeşte de dinamica acesteia la persoanele sănătoase: valorile maximale ale hormonului au fost evaluate la 120 min. PEG (50,20±3,95 µU/ml, p<0,01), cu lipsa tendinţei de scădere până la valorile iniţiale (13,20±2,22 µU/ml), care s-a observat în lotul-martor.



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor insulinei în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.9. Activitatea insulinei în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

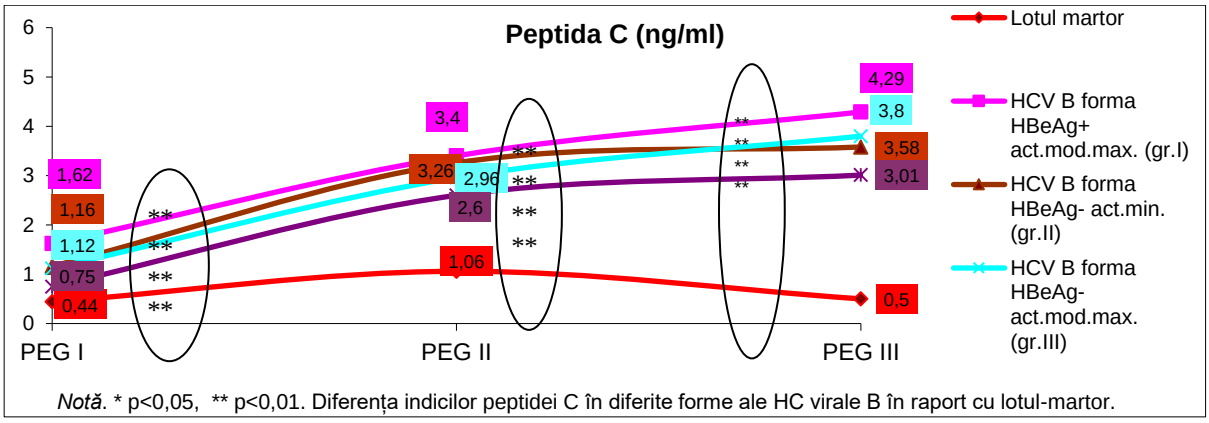
Indicele de insulinorezistenţă *HOMA IR* la bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală s-a dovedit a fi mai mare la toate intervalele PEG (2,53±0,02,

p<0,01; 11,56±0,06, p<0,01; 11,04±0,04, p<0,01), comparativ cu parametrii similari din lotul-martor (1,41±0,002; 6,89±0,006; 1,83±0,003), (Figura A1.4.2.10). Modificările cineticii HOMA IR la bolnavii grupului I s-au caracterizat prin menţinerea valorilor înalte ale indicelui la 120 min. PEG, în raport cu datele iniţiale. S-au înregistrat indici HOMA IR mai înalţi la bărbaţii din grupul I la toate intervalele PEG (p<0,01; p<0,01; p<0,01), versus valorile similare la femei.

Există diferenţe de răspuns la stimularea PEG în funcţie de vârstă şi de masa corporală. Pacienţii grupului cercetat cu vârsta mai mare de 40 de ani (11,10±0,06, p<0,01; 11,52±0,04, p<0,01) (PEG 2, 3) şi cei cu surplus ponderal (13,09±0,22, p<0,01; 13,32±0,08, p<0,01) (PEG 2,3) au avut indicii HOMA IR superiori pacienţilor sub 40 de ani (5,77±0,04; 4,84±0,004) şi celor normoponderali (10,88±0,07; 10,17±0,04). La bolnavii cu vârsta sub 40 de ani, HOMA IR a crescut mai slab la 60 min. PEG, comparativ cu bolnavii peste 40 de ani. Vârsta mai tânără s-a asociat cu valori HOMA IR a jeun mai înalte, versus bolnavii peste 40 de ani; iar la finele probei (120 min.), la tineri s-a înregistrat declinul HOMA IR comparativ cu valorile iniţiale, acest fenomen lipsind în grupul de vârstă peste 40 de ani.

Pentru persoanele sănătoase a fost caracteristică creşterea *peptidei C* la 60 min. după stimularea cu glucoză şi eufilină (1,06±0,04 ng/ml, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale (0,44±0,04 ng/ml), cu diminuarea ulterioară la 120 min. PEG (0,50±0,04 ng/ml, p<0,01).

În HCV B forma HBeAg+ şi activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost studiată concentraţia peptidei C a jeun şi în dinamica PEG, care s-a dovedit a fi mai crescută la toate intervalele probei (PEG 1 – 1,62±0,24 ng/ml, p<0.01; PEG 2 – 3,40±0,48 ng/l, p<0,01; PEG 3 – 4,29±0,54 ng/ml, p<0,01), versus persoanele din lotul-martor (PEG 1 – 0,44±0,02 ng/ml; PEG 2 – 1,06±0,08 ng/ml; PEG 3 – 0,50±0,04 ng/ml; Figura A1.4.2.11).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor peptidei C în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.11. Activitatea peptidei C în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

Bărbaţii grupului I au avut niveluri ale peptidei C (PEG 1) mai crescute (1,83±30 ng/ml, p<0,05), versus femeile (1,05±0,13 ng/ml). La pacienţii cu vârsta peste 40 de ani s-au determinat concentraţii de peptidă C superioare (PEG 2, 3 – 3,47±0,51 ng/ml, p<0,01; 4,44±0,55 ng/ml, p<0,01), comparativ cu datele respective la pacienţii sub 40 de ani (2,40±0,11 ng/ml; 2,10±0,14 ng/ml). Totodată, concentraţia peptidei C a jeun a fost mai înaltă la tineri (2,80±0,18 ng/ml), versus aceleaşi valori la cei cu vârsta peste 40 de ani (1,54±0,24 ng/ml).

Concomitent cu alţi markeri ai funcţiei endocrine a pancreasului la pacienţii cu HCV B HBeAg+ şi activitate moderat-maximală, a fost studiat nivelul *glucagonului*, ce reflectă starea funcţională a α-celulelor pancreatice şi este unul dintre hormonii contrainsulinari de bază. Stimularea cu glucoză şi eufilină a persoanelor sănătoase a indus scăderea semnificativă a glucagonului PEG 2, 3 (65,87±2,91 pg/ml, p<0,01; 64,08±2,98 pg/ml, p<0,01), în raport cu valorile a jeun (79,21±3,31 pg/ml). Concentraţia glucagonului a fost mai mare (PEG 1, 2 – 121,64±4,12 pg/ml, p<0,01, 92,36±5,39 pg/ml, p<0,01) în grupul I de bolnavi, versus lotul-martor (PEG 1, 2 – 79,21±5,31 pg/ml; 65,87±3,92, pg/ml), (Figura A1.4.2.12). Vârsta mai mare de 40 de ani s-a asociat cu creşterea glucagonului la toate intervalele probei (PEG 1-3 – 123,00±4,30 pg/ml, p<0,01; 94,70±5,40 pg/ml, p<0,01; 77,20±4,67 pg/ml, p<0,05), comparativ cu pacienţii mai tineri (108,00±2,03 pg/ml; 69,00±3,04 pg/ml; 65,00±2,52 pg/ml). Cinetica curbei glucagonului în lotul-martor şi la bolnavii cu HCV B din grupul I s-a caracterizat prin scăderea concentraţiilor parametrului studiat la 60-120 min. după stimulare, faţă de valorile iniţiale.

Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitatea minimală a procesului hepatic (grupul II)

Hormonii axului hipofizar-adrenal

Somatotropina. Stimularea peroral cu glucoză şi eufilină în lotul-martor, constituit din persoane sănătoase, a condiţionat scăderea veridică a STH (PEG 2, 3 – 0,36±0,10 ng/ml, p<0,01; 0,54±0,08 ng/ml, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale.

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitatea minimală a procesului hepatic s-au determinat concentraţii STH a jeun (0,64±0,17 ng/ml, p<0,01) mai scăzute, versus lotul-martor (1,32±0,16 ng/ml). Curba hormonului în dinamica PEG în grupul II are aspect uniform, cu lipsa declinului semnificativ la 60-120 min. după stimulare, apreciat la femeile cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală (Figura A1.4.2.1). Scăderea concentraţiei STH a jeun a fost mai exprimată la bărbaţi (0,44±0,17 ng/ml, p<0,05), comparativ cu femeile din grupul II (1,22±0,28

ng/ml). La femei, stimularea PEG a condus la scăderea concentraţiei STH la 60 min. ale probei, dar acest fenomen a lipsit la bolnavii de sex masculin.

Prolactina. La persoanele sănătoase, stimularea cu glucoză şi eufilină PEG a fost urmată de creşterea nivelului de prolactină la 60 (63,06±8,09 ng/ml, p<0,01) şi la 120 min. ale probei (111,62±14,39 ng/ml, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale (29,93±6,42 ng/ml), (Figura 4.2.2). Femeile grupului II au avut concentraţii de prolactină (PEG 1-3 – 171,45±20,33 ng/ml, p<0,05; 179,18±23,45 ng/ml, p<0,05) mai mari, versus indicii similari la bărbaţi (107,64±16,16 ng/ml; 112,35±14,12 ng/ml).

Bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală s-au caracterizat prin valori înalte ale prolactinei (PEG 1, 2 – 123,59±14,89 ng/ml, p<0,01; 128,69±17,40 ng/ml, p<0,01), comparativ cu indicii similari din lotul-martor. În contrast, în lotul–martor, nivelul prolactinei a fost mai crescut la bărbaţi la 60 min. PEG (89,00±6,3 ng/ml, p<0,01) decât la femei (36,37±9,26 ng/ml). Curba cineticii prolactinei în grupul II de pacienţi s-a caracterizat prin lipsa ascensiunii la 60-120 min. PEG, caracteristică lotului-martor. Totuşi, la femeile cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală s-a determinat scăderea considerabilă a prolactinei la 120 min. după stimulare (94,82±16,71 ng/ml, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale (171,45±20,33 ng/ml). La bărbaţii grupului II fenomenul descris a lipsit.

Corticotropina (ACTH) şi cortizolul. La persoanele sănătoase, după stimularea cu glucoză şi eufilină s-a produs creşterea concentraţiei ACTH la 60 min. ale probei (52,30±4,81 pg/ml, p<0,01) versus nivelul a jeun (24,44±2,28 pg/ml), cu o scădere către finele probei până la valorile iniţiale (20,36±2,94 pg/ml). În grupul II de pacienţi, cinetica hormonului s-a deosebit prin reducerea veridică a concentraţiei ACTH la 60 min. PEG (26,64±4,72 pg/ml, p<0,05), versus lotul-martor (Figura 4.2.3). Curba ACTH are aspect uniform aplatizat, cu lipsa reacţiei la stimularea cu glucoză şi eufilină la pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală, indiferent de sex.

La persoanele sănătoase, stimularea cu glucoză şi eufilină a determinat scăderea continuă a concentraţiei de cortizol la intervalele de 60 (156,90±3,36 nmol/l, p<0,01) şi de 120 min. ale probei (116,79±8,90 nmol/l, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale (205,55±5,91 nmol/l).

În grupul II de bolnavi s-a determinat creşterea concentraţiei de cortizol (PEG 1-3 – 342,80±20,38 nmol/l, p<0,01; 335,46±38,18 nmol/l, p<0,01; 276,00±18,43 nmol/l, p<0,01), versus acest indice în lotul-martor (Figura A1.4.2.4). În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală, declinul concentraţiei de cortizol s-a produs cu întârziere – la 120 min. PEG (276,00±18,43 nmol/l, p<0,05), comparativ cu valorile iniţiale. Fenomenul scăderii cortizolului

la 120 min. PEG (275,42±19,04 nmol/l, p<0,01), versus indicii a jeun (380,08±17,75 nmol/l), este caracteristic pentru pacienţii de sex feminin. La bărbaţii grupului II s-au depistat valori de cortizol (PEG 1, 2 – 329,65±16,03 nmol/l, p<0,05; 225,21±36,15 n/mol/l, p<0,05) mai scăzute, comparativ cu cele înregistrate la femei. Menţionăm că în HCV B forma anti-HBe+ cu activitate minimală, scăderea cortizolului ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină la bărbaţi se produce mai rapid (60 min. PEG) decât la femei.

Hormonii ce reflectă funcţia glandei tiroide

Reacţia persoanelor sănătoase la stimularea cu glucoză şi eufilină s-a manifestat prin scăderea veridică a concentraţiei *T_3* (1,18±0,04 nmol/l) şi *T_4* (84,08±5,65 nmol/l) la 60 min. PEG, cu creşterea ulterioară a indicilor către finele probei aproape de valorile iniţiale (T_3 – 1,78±0,09 nmol/l; T_4 – 106,54±6,07 nmol/l). Concentraţia *TSH* în lotul-martor a crescut la 60 min. PEG (2,16±0,03 μU/ml), apoi a scăzut spre la finele probei (1,48±0,05 μU/ml).

Statutul tiroidian în HCV B forma HBeAg- cu activitatea minimală a procesului hepatic s-a deosebit prin scăderea concentraţiei bazale a triiodtironinei (T_3) (1,33±0,06 nmol/l, p<0,01) concomitent cu nivelul normal al tiroxinei (T_4) (97,60±5,36 nmol/l), versus parametrii similari apreciaţi la persoanele sănătoase (1,76±0,03 nmol/l; 101,15±2,16 nmol/l). Nivelul tireotropinei a jeun la pacienţii cu HCV B din grupul II a fost înalt (3,46±0,49 μU/ml, p<0,01), versus cel din lotul-martor (1,79±0,09 μU/ml). Studierea cineticii hormonilor tiroidieni la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a evidenţiat scăderea veridică a concentraţiei T_3 (1,37±0,09 nmol/l, p<0,01) şi T_4 (87,53±4,98 nmol/l, p<0,05) la 120 min. PEG, comparativ cu parametrii similari din lotul-martor. Dinamica TSH în grupul II s-a deosebit prin concentraţii superioare la 120 min. PEG (2,82±0,53 μU/ml, p<0,05), versus persoanele sănătoase. În grupul II, la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani s-a înregistrat un nivel mai scăzut al TSH (1,92±0,34 μU/ml), comparativ cu pacienţii mai tineri de 40 de ani (4,30±0,088 μU/ml, p<0,01). Concentraţia T_3, T_4, TSH nu s-a deosebit în funcţie de sexul pacienţilor în grupul cercetat (Figurile A1.4.2.5, A1.4.2.6; 4.2.7).

Curbele hormonilor tiroidieni (T_3, T_4) au aspect uniform, cu lipsa scăderii veridice a concentraţiei la 60 min. după stimularea PEG, caracteristice persoanelor sănătoase. În mod similar, hormonograma TSH are aspect aplatizat, cu lipsa ascensiunii concentraţiei la 60 min. PEG. Modificările cineticii hormonilor tiroidieni (T_3, T_4) şi a tireotropinei în dinamica PEG au fost similare la femeile şi la bărbaţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală.

Markerii ce reflectă funcţia endocrină a pancreasului

În HCV B (grupul II), concentraţia *glucozei* a jeun (4,34±0,10 mmol/l, p<0,01) şi la 120 min. PEG (5,32±0,16 mmol/l, p<0,01) a fost mai crescută, comparativ cu lotul-martor (3,91±0,09 mmol/l; 4,17±0,11 mmol/l), fără depăşirea limitelor normale ale parametrului studiat (Figura A1.4.2.8).

Insulinemia în grupul II (PEG 2, 3 – 44,28±3,11 μU/ml, p<0,01; 47,25±2,71 μU/ml, p<0,01) a fost mai înaltă decât la persoanele sănătoase (26,05±1,02 μU/ml; 9,85±0,68 μU/ml). Nu au fost înregistrate diferenţe ale glicemiei şi insulinemiei în funcţie de vârsta, sexul şi masa corporală ale pacienţilor cu HCV B (grupul II), (Figura 4.2.9).

În grupul II de bolnavi cu HCV B, indicele de insulinorezistenţă *HOMA IR* s-a dovedit a fi mai înalt la 60-120 min. PEG (12,10±0,03, p<0,01, 11,17±0,02, p<0,01), versus datele respective la persoanele sănătoase (Figura A1.4.2.10). La pacienţii cu surplus de masă corporală, HOMA IR la toate intervalele PEG a depăşit valorile înregistrate de bolnavii normoponderali (p<0,01, p<0,01, p<0,05). Menţionăm că cinetica glucozei, insulinei şi HOMA IR în dinamica PEG (grupul II) nu a înregistrat o scădere a parametrilor studiaţi la finele probei, apreciată în lotul–martor, indiferent de sexul şi masa corpului.

La pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitatea minimală a procesului hepatic, concomitent cu aprecierea glicemiei şi insulinemiei, a fost determinată *peptida C* în dinamica PEG. La bolnavii din grupul II s-a diagnosticat creşterea acestui indice la toate intervalele PEG (1,16±0,12 ng/ml, p<0,01; 3,26±0,23 ng/ml, p<0,01; 3,58±0,21 ng/ml, p<0,01), versus datele din lotul-martor (Figura 4.2.11). Bărbaţii acestui grup s-au caracterizat prin concentraţii mai înalte ale peptidei C la 60 min. PEG (3,51±0,29 ng/ml, p<0,05), comparativ cu valorile similare la femei (2,65±0,26 ng/ml). Nivelul peptidei C a fost mai înalt la pacienţii normoponderali la PEG 3 (3,77±0,26 ng/ml, p<0,05), versus pacienţii supraponderali (3,02±0,20 ng/ml). Curba peptidei C în grupul II s-a deosebit de cea din lotul martor prin lipsa scăderii parametrului studiat la finele probei (PEG 3), caracteristică persoanelor sănătoase.

Studierea *glucagonului* în grupul pacienţilor cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a determinat creşterea hormonului a jeun (122,92±3,00 pg/ml, p<0,01), comparativ cu indicele respectiv din lotul-martor (79,21±5,31 pg/ml), (Figura A1.4.2.12). Femeile cu HCV B cu activitate minimală au avut concentraţii mai crescute ale glucagonului PEG 2 (83,21±4,63 pg/ml, /ml, p<0,05), versus bărbaţii (68,73±3,47 pg/ml).

Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic (grupul III).

Hormonii axuluii hipofizar-adrenal

Somatotropina. La persoanele sănătoase din lotul-martor, reacţia la stimularea cu glucoză şi eufilină s-a reflectat prin scăderea STH la 60 min. PEG (0,36±0,10 ng/ml, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale. În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală, concentraţia somatotropinei a jeun (0,34±0,14 ng/ml, p<0,01) s-a dovedit a fi mai scăzută decât în lotul-martor (1,32±0,16 ng/ml), (Figura A1.4.2.1). Femeile cu HCV B din grupul III s-au deosebit prin tendinţa de creştere mai exprimată a hormonului la 60 min. PEG (1,18±0,24 ng/ml, p<0,01), comparativ cu acelaşi indice la bărbaţi. Cinetica STH în dinamica PEG la bolnavii cu HCV B (grupul III) s-a deosebit de curba hormonogramei în lotul-martor prin lipsa scăderii concentraţiei somatotropinei la 60-120 min. ale probei. Vârsta pacienţilor nu a influenţat rezultatele STH apreciate în dinamica PEG în grupul respectiv.

Prolactina. După stimularea cu glucoză şi eufilină, la persoanele sănătoase s-a înregistrat creşterea concentraţiei de prolactină la 60 min. PEG (63,06±8,09 ng/ml, p<0,01), versus valorile iniţiale (29,93±6,42 ng/ml).

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic, concentraţia prolactinei a fost înaltă la toate intervalele probei de stimulare: (PEG 1-3 – 290,48±20,21 ng/ml, p<0,01; 251,46±18,32 ng/ml, p<0,01; 242,91±19,01 ng/ml, p<0,05), în comparaţie cu indicii din lotul-martor (Figura 4.2.2). Cele mai importante creşteri ale nivelului de prolactină s-au observat la bărbaţi (PEG 1-3 – 349,07±52,92 ng/ml, p<0,01; 301,19±22,04 ng/ml, p<0,01; 299,00±29,20 ng/ml, p<0,01), versus valorile respective la femeile acestui grup (180,63±31,14 ng/ml; 152,00±19,68 ng/ml; 122,71±23,75 ng/ml). Influenţa vârstei asupra rezultatelor prolactinei în grupul III de pacienţi s-a manifestat prin valori superioare ale hormonului la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 de ani (PEG 2, 3 – 271,21±10,40 ng/ml, p<0,01; 266,12±6,83 ng/ml, p<0,01), versus pacienţii mai tineri (176,40±3,36 ng/ml, 164,00±2,84 ng/ml).

Curba cineticii prolactinei în grupul III de bolnavi, indiferent de sex, are aspect uniform, cu lipsa tendinţei de creştere a concentraţiei hormonului ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină, caracteristică pentru lotul-martor.

Corticotropina şi cortizolul. Rezultatele studierii nivelului *ACTH* la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic au pus în evidenţă concentraţii mai scăzute ale hormonului (PEG 1, 2 – 16,30±2,46 pg/ml, p<0,05; 14,50±2,35

pg/ml, p<0,01), comparativ cu lotul-martor. Bolnavii grupului III s-au caracterizat prin lipsa scăderii adecvate a concentraţiei ACTH (PEG 2) ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină, reacţia manifestându-se slab (Figura 4.2.3). Tendinţa de micşorare a concentraţiei ACTH a fost înregistrată la femeile grupului III la 60 min. PEG (10,33±4,53 pg/ml), dar mai ales la 120 min. PEG (3,33±1,72 pg/ml, p<0,01), versus valorile a jeun (16,33±4,22 pg/ml). Fenomenul descris nu a fost caracteristic pentru bărbaţii grupului III.

Concomitent cu cinetica ACTH, în dinamica PEG a fost studiată şi concentraţia *cortizolului*. În HCV B forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic s-a determinat creşterea nivelului de cortizol la toate intervalele probei (PEG 1-3: 335,71±22,23 n/mol/l, p<0,01; 300,75±21,90 n/mol/l, p<0,01; 255,48±22,78 n/mol/l, p<0,01), versus parametrii similari la persoanele sănătoase (205,55±5,91 n/mol/l; 156,90±3,36 n/mol/l; 116,79±8,90 n/mol/l), (Figura A1.4.2.4). Descreşterea veridică a concentraţiei hormonului la bolnavii grupului III s-a exprimat cu întârziere – la 120 min. PEG (p<0,01), în comparaţie cu lotul-martor, cu niveluri mai înalte ale indicelui la femei (245,00±24,12 n/mol/l, p<0,05). Cinetica cortizolului la bărbaţi a înregistrat doar o tendinţă de scădere a concentraţiei hormonului la finele PEG.

Analiza comparativă a concentraţiei de ACTH şi cortizol în grupurile I, II şi III de bolnavi cu HCV B nu a depistat diferenţe semnificative pentru valorile cortizolului la toate intervalele PEG. S-a deosebit concentraţia ACTH la 60 min. PEG în grupurile studiate în funcţie de activitatea procesului hepatic, fiind superioară la bolnavii cu activitate minimală cu HCV B forma HBeAg-, versus procesele hepatice active.

Hormonii ce reflectă funcţia glandei tiroide

În HCV B forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic (ALT >2N), nivelul iniţial al *triiodtironinei* a jeun (1,44±0,10 nmol/l, p<0,01) şi la 120 minute PEG (1,46±0,11 nmol/l, p<0,05) a fost mai scăzut decât cel din lotul-martor (Figura A1.4.2.6). Rezultatele prezentate nu s-au deosebit semnificativ (1,78±0,09) de valorile obţinute la pacienţii cu activitate minimală (ALT < 2N).

Concentraţia T_4 a jeun la pacienţii cu HCV B (grupul III) a fost comparabilă cu cea din lotul-martor. S-au determinat valori T_4 mai reduse în grupul III la 120 min. PEG (69,5±9,11 nmol/l, p<0,01), comparativ cu persoanele sănătoase (106,54±6,07 nmol/l), (Figura A1.4.2.5).

Curba cineticii T_3 şi T_4 în dinamica PEG în grupul III de bolnavi are aspect uniform, în comparaţie cu hormonograma persoanelor sănătoase. La persoanele cu HCV B forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic, concentraţia tireotropinei a jeun nu s-a

deosebit semnificativ de indicele la persoanele sănătoase. Însă la 60 min. (1,19±0,17 μU/l, p<0,01) şi 120 min. după stimulare (1,20±0,05 μU/l, p<0,01), nivelul *TSH* a fost veridic mai scăzut faţă de lotul-martor (2,16±0,03 μU/l; 1,48±0,05 μU/l), (Figura 4.2.7).

A fost cercetată dinamica hormonilor tiroidieni ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină în funcţie de sexul pacienţilor cu HCV B (grupul III). Hormonograma T_3 la ambele sexe are aspect aplatizat şi se deosebeşte de curba persoanelor sănătoase. Cinetica T_4 la bărbaţii acestui grup este uniformă, cu lipsa reacţiei adecvate la stimulare. Femeile cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală au demonstrat o scădere a T_4, cu creşterea concomitentă a TSH la 120 min. PEG (53,65±10,52 nmol/l, p<0,01; 2,50±0,07 μU/l, p<0,01).

În grupul III, concentraţia TSH a fost scăzută la bărbaţi (PEG 2, 3 – 0,88±0,04 μU/l, p<0,05; 0,77±0,08 μU/l, p<0,01), comparativ cu femeile (2,10±0,05 μU/l; 2,50±0,07 μU/l). Concentraţia a jeun a tireotropinei la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală, cu vârsta mai mare de 40 de ani a fost mai scăzută (1,30± μU/l, p<0,01), comparativ cu TSH la persoanele sub 40 de ani (2,00±0,17 μU/l).

Am efectuat analiza comparativă a statutului tiroidian în funcţie de activitatea procesului hepatic la pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ şi forma HBeAg-. În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală (grupul II), concentraţia T_3 a fost mai scăzută (1,33±0,06 nmol/l), versus bolnavii cu forma HBeAg+ (grupul I), (1,63±0,08 nmol/l, p<0,01). Nivelul TSH la pacienţii din grupul III a fost mai mic (1,83±0,21 μU/l), comparativ cu bolnavii din grupul II (3,40±0,49 μU/l, p<0,01). Comparând valorile TSH la pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală în funcţie de forma bolii, s-a observat că cele mai joase niveluri de tireotropina le-au avut persoanele cu forma HBeAg+ (grupul I) – 0,80±0,30 μU/l, versus HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală (grupul II) – 1,83±0,21 μU/l (p<0,01).

Markerii ce reflectă funcţia endocrină a pancreasului

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic au fost studiaţi parametrii ce caracterizează funcţia endocrină a pancreasului. Rezultatele pun în evidenţă creşterea valorilor *glicemiei* a jeun (4,27±0,10 mmol/l, p<0,01) şi la 120 min. PEG (5,56±0,023 mmol/l, p<0,01), comparativ cu indicii din lotul-martor (3,91±0,09 mmol/l, 4,17±0,11 mmol/l), fără depăşirea limitelor normale (Figura A1.4.2.8).

Concentraţia *insulinei* (11,78±1,32 μU/ml, p<0,05; 43,96±3,91 μU/ml, p<0,01; 53,65±3,55 μU/ml, p<0,01) şi cea a indicelui *HOMA IR* (2,24±0,006, p<0,01; 11,84±0,04 p<0,01; 13,26±0,04 p<0,01) au fost superioare la toate intervalele probei, versus indicii persoanelor

sănătoase (insulina – 8,13±0,06 μu/ml; 26,06±1,02 μu/ml, 9,85±0,68 μu/ml şi HOMA IR – 1,41±0,002, 6,89±0,006, 1,83±0,003), (Figurile 4.2.9; A1.4.2.10).

La bărbaţii grupului III s-au determinat valori HOMA IR a jeun (2,64±0,06, p<0,01) mai mari, comparativ cu cele înregistrate la femei (2,19±0,002). Creşterea indicelui de insulinorezistenţă a fost mai exprimată la pacienţii acestui grup cu surplus ponderal (2,64±0,06, p<0,01; 17,63±0,47, p<0,01 PEG 1-2), versus bolnavii normoponderali (2,18±0,006, 11,07±0,04). Cinetica glicemiei, insulinemiei, indexului HOMA-IR la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală este modificată, cu lipsa scăderii veridice a parametrilor studiaţi la 120 min. după stimularea cu glucoză şi eufilină, caracteristică lotului-martor.

Concomitent cu alţi markeri ai funcţiei endocrine a pancreasului, a fost studiată concentraţia *peptidei C* a jeun şi după stimularea cu glucoză şi eufilină. În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală, nivelul peptidei C a fost înalt la toate intervalele probei (1,12±0,10 ng/ml, p<0,01, 2,96±0,20 ng/ml, p<0,01, 3,80±0,23 ng/ml, p<0,01), comparativ cu datele din lotul-martor (0,44±0,04 ng/ml, 1,06±0,04 ng/ml, 0,50±0,04 ng/ml), (Figura 4.2.11). Concentraţia peptidei C nu a fost influenţată de sexul, vârsta şi masa corporală ale bolnavilor din grupul III. La aceşti pacienţi s-a determinat modificarea cineticii peptidei C în dinamica PEG – similar cineticii insulinei, glucozei şi HOMA IR, curba peptidei-C s- a deosebit prin lipsa scăderii valorilor la 120 min. a probei.

În HCV B (grupul III) s-a înregistrat creşterea concentraţiei *glucagonului* a jeun şi la 60 min. PEG (147,79±6,95 pg/ml, p<0,01, 98,21±5,68 pg/ml, p<0,01), versus lotul-martor (79,21±5,31 pg/ml, 65,87±3,92 pg/ml, p<0,01), (Figura A1.4.2.12). Cele mai înalte niveluri de glucagon au fost înregistrate la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani (152,92±7,09 pg/ml, p<0,01), comparativ cu pacienţii mai tineri (117,00±1,4 pg/ml PEG-1). Cinetica dinamicii glucagonului după stimularea cu glucoză şi eufilină în HCV B (grupul III) a fost similară curbei din lotul-martor.

Hepatita cronică virală B forma HBsAg- (negativă), (grupul IV)

Hormonii axului hipofizar-adrenal

Concomitent cu indicii sindroamelor hepatice de bază, la pacienţii cu HC HBV forma HBsAg negativă au fost studiaţi hormonii hipofizari (somatotropina, prolactina, corticotropina) şi cei suprarenali (cortizolul), determinaţi a jeun şi după stimulare cu glucoză şi eufilină (la 60 şi 120 de minute).

Somatotropina. Stimularea cu glucoză şi eufilină în lotul-martor a contribuit la scăderea veridică a concentraţiei de somatotropină la 60 (0,36±0,10 ng/ml, p<0,01) şi la 120 min. ale

probei (0,54±0,08 ng/ml, p<0,01), în raport cu valorile iniţiale. La bolnavii cu HC HBV forma HBsAg-, analiza rezultatelor a evidenţiat scăderea valorilor somatotropinei a jeun (0,60±0,10 ng/ml, p<0,01), în comparaţie cu indicii din lotul-martor (1,32±0,016 ng/ml, p<0,01), (Figura A1.4.2.1).

La pacienţii supraponderali, nivelul STH (PEG 2, 3) a fost mai înalt (1,00±0,28 ng/ml, p<0,05; 0,95±0,14 ng/ml, p<0,05), versus datele respective la persoanele normoponderale cu HC HBV forma HBsAg negativă (0,29±0,11 ng/ml; 0,40±0,18 ng/ml).

La pacienţii grupului IV s-a depistat o cinetică uniformă a hormonului somatotrop ca răspuns la stimulare în proba de efort, cu lipsa scăderii adecvate a STH.

Concentraţia somatotropinei în infecţie HBsAg- a fost influenţată de sexul pacienţilor. Valorile STH la toate intervalele probei PEG sunt mai scăzute la bărbaţi (0,08±0,05 ng/ml, p<0,01; 0,07±0,04 ng/ml, p<0,01; 0,10±0,08 ng/ml, p<0,01) în comparaţie cu indicii respectivi la femei (1,51±0,14 ng/ml; 1,24±0,15 ng/ml; 1,33±0,12 ng/ml). Creşterea concentraţiei STH a fost caracteristică pentru bărbaţii din grupul IV la 120 min. după stimulare (0,10±0,08 ng/ml), în raport cu valorile iniţiale (0,08±0,05 ng/ml, p<0,01). Masa corpului nu a influenţat cinetica STH la bolnavii cu infecţia HBV HBsAg-.

Prolactina. La persoanele sănătoase, stimularea cu glucoză şi eufilină contribuie la majorarea valorilor de prolactină la 60 min. (63,06±8,09 ng/ml, p<0,01), dar mai ales la 120 min. PEG (111,62±14,39 ng/ml, p<0,01), în raport cu valorile iniţiale. Rezultatele la pacienţii cu HC HBV forma HBsAg- pun în evidenţă creşterea nivelului de prolactină (188,96±21,50 ng/ml) a jeun, comparativ cu valorile obţinute în lotul-martor (29,93±8,42 ng/ml, p<0,01). Concentraţia hormonului în grupul dat a fost mai mare şi la 60 min. (154,01±26,9 ng/ml), versus datele la persoanele sănătoase (63,06±8,09 ng/ml, p<0,01), (Figura 4.2.2). Nivelul prolactinei în grupul IV nu a fost influenţat de sexul şi de masa corpului pacienţilor.

Cinetica hormonului în grupul studiat s-a deosebit prin inversia dinamicii prolactinei ca răspuns la stimulare – la finele probei (PEG 3), cu înregistrarea scăderii concentraţiei hormonului (125,77±20,71 ng/ml, p<0,01) mai jos de valorile iniţiale. Această tendinţă de descreştere a prolactinei a fost mai accentuată la femeile cu HC HBV HBsAg- la 60 (143,75±25,55 ng/ml, p<0,05) şi la 120 min. PEG (123,25±17,51 ng/ml), în raport cu valorile a jeun (223,25±25,51 ng/ml). Prezenţa surplusului masei corporale a pacienţilor din grupul IV s-a asociat cu micşorarea nivelului prolactinei la 120 min. PEG (116,00±20,58 ng/ml, p<0,05), comparativ cu valorile iniţiale (205,71±36,33 ng/ml), în contrast cu pacienţii normoponderali, la

care tendinţa de reducere a concentraţiei hormonului s-a păstrat după stimulare (la 60-120 min. PEG), fiind mai puţin exprimată decât la persoanele supraponderale.

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH). Pentru persoanele sănătoase a fost caracteristică creşterea concentraţiei ACTH la 60 min. PEG (52,30±4,81 pg/ml, p<0,01), în raport cu nivelurile a jeun (24,44±2,28 pg/ml), cu scăderea nivelului hormonului către finele probei până la valorile iniţiale. În HC HBV HBsAg- au fost determinate valori ACTH la 120 min. PEG (76,04±18,69 pg/ml, p<0,01) superioare indicilor lotului-martor (20,36±2,94 pg/ml, p<0,01), (Figura 4.2.3). La femeile din grupul IV, în toate intervalele PEG, concentraţia ACTH a fost mai înaltă (119,11±9,39 pg/ml; 127,64±10,29 pg/ml; 167,64±19,88 pg/ml), versus parametrii similari la bărbaţi (51,94±12,12 pg/ml, p<0,01; 32,00±5,57 pg/ml, p<0,01; 24,63±5,60 pg/ml, p<0,01). La persoanele normoponderale cu HC HBV HBsAg negativă, valorile ACTH a jeun (98,78±22,78 pg/ml, p<0,01) şi la 60 min. PEG (84,44±22,60 pg/ml, p<0,01) au fost superioare, în comparaţie cu indicii pacienţilor cu surplus de masă corporală (17,86±7,28 pg/ml; 19,86±5,55 pg/ml). Dinamica hormonului adrenocorticotrop în grupul IV de studiu s-a deosebit prin aspectul uniform al curbei hormonogramei, cu lipsa creşterii adecvate a concentraţiei ACTH ca răspuns la stimulare la 60 min. PEG. Totodată, la femeile cu HC HBV HBsAg- s-a înregistrat creşterea ACTH la 120 min. PEG (167,64±19,88 pg/ml, p<0,05), în raport cu valorile iniţiale (119,11±9,39 pg/ml). Pentru bărbaţii din grupul IV au fost caracteristice niveluri mai joase de ACTH în probele a jeun (51,94±12,12 pg/ml) şi la 120 min. PEG (24,63±5,60 pg/ml, p<0,01).

Curba cineticii ACTH la persoanele normoponderale cu HC HBV HBsAg- are aspect aplatizat. Hormonograma pacienţilor supraponderali s relevat creşterea valorilor la 120 min. PEG (57,86±12,62 pg/ml, p<0,01), versus concentraţia a jeun (17,86±7,28 pg/ml).

Cortizolul. La persoanele sănătoase, reacţia la stimularea cu glucoză şi eufilină s-a manifestat prin scăderea veridică a concentraţiei de cortizol la 60 (156,90±3,96 nmol/l, p<0,01) şi la 120 min. PEG (116,79±8,90 nmol/l, p<0,01), în raport cu valorile iniţiale (205,55±5,91 nmol/l).

La pacienţii cu HC HBV forma HBsAg-, concentraţia cortizolului în toate intervalele PEG s-a dovedit a fi mai crescută (430,68±20,18 nmol/l, p<0,01; 318,11±16,10 nmol/l, p<0,01; 352,71±26,9 nmol/l, p<0,01), în comparaţie cu indicii din lotul-martor (205,55±5,91 nmol/l; 156,90±3,96 nmol/l; 116,79±8,90 nmol/l), (Figura A1.4.2.4). La persoanele normoponderale, valorile cortizolului (PEG 1, 3 – 471,25±2,21 nmol/l, p<0,01; 376,60±30,01 nmol/l, p<0,05) au fost superioare celor apreciate la bolnavii supraponderali din grupul IV (329,25±28,43 nmol/l; 293,00±20,45 nmol/l). Cinetica hormonului în grupul cercetat de asemenea s-a caracterizat prin

scăderea concentraţiei la 60 (318,11±16,10 nmol/l, p<0,01) şi la 120 min. PEG (352,71±26,90 nmol/l, p<0,05), în comparaţie cu valorile a jeun (430,68±20,18 nmol/l).

Astfel, observăm că curbele în aceste două grupuri sunt similare, deşi la pacienţii cu HC HBV HBsAg- valorile sunt mai înalte. Aspectul caracteristic al hormonogramei este specific atât pentru femei, cât şi pentru bărbaţii grupului studiat. La femei scăderea s-a produs la 60 (319,11±8,25 nmol/l, p<0,01) şi la 120 min. PEG (364,89±12,93 nmol/l, p<0,01), versus valorile a jeun (447,56±11,04 nmol/l), ceea ce a fost caracteristic şi pentru bărbaţi. Persoanele cu HC HBV forma HBsAg- normoponderale au avut o cinetică similară, caracterizată prin diminuarea valorilor de cortizol la 60 (315,60±30,77 nmol/l, p<0,01) şi la 120 min. după stimulare (376,60±30,01 nmol/l, p<0,01), în raport cu concentraţia hormonului apreciată a jeun (471,25±2,21 nmol/l).

Hormonii ce reflectă funcţia glandei tiroide

Studierea cineticii hormonilor tiroidieni în lotul-martor evidenţiază scăderea semnificativă a T_3 (1,18±0,04 nmol/l, p<0,01) şi T_4 (84,08±5,65 nmol/l, p<0,01) la 60 min. după stimularea cu glucoză şi eufilină, în raport cu valorile lor a jeun (1,76±0,03 nmol/l; 101,15±2,16 nmol/l), scădere urmată de revenirea concentraţiei hormonilor până la valorile iniţiale (Figurile A1.4.2.5; A1.4.2.6).

În HC HBV forma HBsAg-, rezultatele obţinute pun în evidenţă valori mai scăzute de triiodtironină a jeun (1,39±0,04 nmol/l, p<0,01) şi la 120 min. PEG (1,47±0,08 nmol/l, p<0,05), versus indicii din lotul-martor (1,76±0,03 nmol/l; 1,78±0,09 nmol/l). Concentraţia tiroxinei în grupul IV de asemenea a fost mai joasă în aceleaşi intervale ale probei (84,22±5,26 nmol/l, p<0,01; 84,59±4,80 nmol/l, p<0,01), în comparaţie cu valorile persoanelor sănătoase (101,15±2,16 nmol/l; 106,54±6,07 nmol/l).

La bărbaţii din grupul IV a fost determinată o scădere a T_3 la 60 min. (1,25±0,08 nmol/l, p<0,01) şi a T_4 la 120 min. PEG (76,22±2,93 nmol/l, p<0,01), versus parametrii hormonilor respectivi la femei (1,63±0,11 nmol/l; 101,33±4,20 nmol/l).

Hormonograma *TSH* la persoanele sănătoase s-a caracterizat prin creşterea nivelului, ca răspuns la stimulare, la intervalul de 60 min. PEG (2,16±0,03 μiu/l, p<0,01), cu înregistrarea scăderii ulterioare a concentraţiei hormonului (1,48±0,05 μiu/l, p<0,01) la 120 min. PEG, în raport cu valorile iniţiale (1,79±0,09 μiu/l), (Figura 4.2.7).

În HC HBV forma HBsA negativă, valorile iniţiale (a jeun), (2,08±0,11 μiu/l, p<0,01) şi cele finale (120 min PEG), (1,80±0,12 μiu/l, p<0,01) ale tireotropinei au fost mai crescute, comparativ cu lotul-martor (1,79±0,09 μiu/l; 1,48±0,05 μiu/l). Concentraţia TSH la finele probei

(120 min) a fost mai mare la bărbaţii cu HC HBV forma descrisă (2,05±0,21 μiu/l, p<0,05), versus valorile la femei (1,38±0,15 μiu/l). Masa corpului nu a influenţat valorile T_3, T_4, TSH. În HC HBV HBsAg-, curbele cineticii T_3 şi T_4 au avut aspect uniform, cu lipsa reacţiei hormonilor la stimularea PEG la 60 min. ale probei, apreciată la persoanele sănătoase. Hormonograma tireotropinei în grupul IV a relevat micşorarea concentraţiei TSH la 60 min. PEG (1,62±0,10 μiu/l, p<0,01), versus valorile iniţiale, în contrast cu majorarea acesteia în lotul-martor. Cinetica hormonilor tiroidieni (T_3 şi T_4) şi cea a tireotropinei nu au fost influenţate de sexul şi masa corporală ale pacienţilor din grupul IV.

Markerii ce reflectă funcţia endocrină a pancreasului

Studierea cineticii *glicemiei* şi *insulinemiei* la persoanele sănătoase a evidenţiat creşterea acestor indici la 60 min. după stimularea PEG (5,95 mmol/l, p<0,01; 26,05±1,02 μu/ml, p<0,01), în raport cu valorile lor a jeun (3,91±0,09 mmol/l; 8,13±0,60 μu/ml), (Figura A1.4.2.8).

În forma HBsAg negativă a HC HBV au fost studiaţi parametrii ce caracterizează funcţia endocrină a pancreasului, responsabili de reglarea metabolismului glucidic (insulina, peptida C, glucagonul), concomitent cu aprecierea glicemiei a jeun şi în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină. Rezultatele evidenţiază valori înalte ale glicemiei a jeun şi la 120 min. PEG în grupul IV, versus indicii apreciaţi în lotul-martor la aceleaşi intervale ale probei (p<0,01; p<0,01), fără depăşirea limitelor normei prezentate în literatură.

În grupul de pacienţi cu HC HBV HBsAg-, reacţia la stimulare cu glucoză şi eufilină s-a manifestat prin creşterea *glicemiei* PEG 2, 3 (6,02±0,17 mmol/l, p<0,01; 5,53±0,12 mmol/l, p<0,01), versus valorile a jeun (4,31±0,10 mmol/l).

Nivelul *insulinei* în grupul IV a fost mai înalt în intervalele PEG 2, 3 (37,14±2,04 μu/ml, p<0,01; 43,56±2,20 μu/ml, p<0,01), în comparaţie cu parametrii lotului-martor (26,05±1,02 μu/ml; 9,85±0,68 μu/ml), (Figura 4.2.9). Cele mai înalte valori insulinemice s-au determinat la bolnavii cu HC HBV HBsAg- de sex masculin la 120 min. după stimularea cu glucoză şi eufilină (47,56±3,68 μu/ml, p<0,05), versus femeile (35,11±3,90 μu/ml). Pacienţii normoponderali din grupul IV au avut concentraţii înalte de insulină, comparativ cu persoanele supraponderale (PEG 3 – 34,96±4,45 μu/ml, p<0,05).

Valorile insulinei au crescut în intervalele PEG 2, 3 (37,14±2,04 μu/ml, p<0,01; 43,56±2,21 μu/ml, p<0,01), în raport cu valorile iniţiale (8,16±0,81 μu/ml). Cinetica curbelor glicemice şi insulinemice a fost similară la femei şi la bărbaţi şi nu s-a deosebit în funcţie de masa corpului.

Indicele de insulinorezistenţă în lotul-martor a crescut după stimularea cu glucoză şi eufilină la 60 min. ale probei (6,88±0,006), comparativ cu indicele a jeun (1,41±0,002), revenind ulterior către valorile iniţiale la 120 min. PEG. În grupul IV de studiu, de asemenea s-a determinat creşterea indexului HOMA IR la 60 min. după stimulare (9,93±0,05). Spre deosebire de lotul-martor, revenirea la cifrele iniţiale nu s-a produs, ci s-a înregistrat creşterea continuă a indicelui până la finele probei (10,71±0,01). Stimularea cu glucoză şi eufilină la persoanele cu HC HBV HBsAg- s-a manifestat prin creşterea semnificativă a indicelui HOMA IR (PEG 2, 3), comparativ cu lotul-martor ($p<0,01$; $p<0,01$), (Figura A1.4.2.10).

Curba cineticii HOMA IR în grupul IV de pacienţi a avut aspect similar la ambele sexe, cu valori superioare (PEG 1, 2 – 2,43±0,009, $p<0,01$; 10,35±0,04 $p<0,01$) la femei, comparativ cu bărbaţii (1,18±0,006; 9,67±0,04). La finele probei (120 min.), valoarea HOMA IR a fost mai înaltă la bărbaţi cu HC HBV forma HBsAg negativă (14,18±0,04, $p<0,01$), versus femeile (9,41±0,006).

În grupul de pacienţi cu HC HBV forma HBsAg- s-a depistat un indice HOMA IR mai crescut a jeun în caz de surplus ponderal (1,77±0,03, $p<0,01$), în comparaţie cu persoanele normoponderale (1,55±0,008). Pe parcursul probei, îndeosebi la 120 minute PEG, HOMA IR a fost mărit la pacienţii normoponderali (11,13±0,04, $p<0,01$), versus cei supraponderali (9,37±0,08).

La persoanele sănătoase, stimularea PEG contribuie la creşterea valorilor *peptidei C* la 60 min. PEG (1,06±0,04 ng/ml, $p<0,01$), cu scăderea ulterioară a hormonului către finele probei (0,50±0,04 ng/ml) până la valori comparabile cu cele iniţiale (0,44±0,04 ng/ml).

Peptida C a fost studiată în grupul IV a jeun şi în dinamica probei cu glucoză şi eufilină, concentraţia căreia s-a dovedit a fi mai crescută la toate intervalele probei, comparativ cu parametrii din lotul-martor ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$), (Figura 4.2.11). Excesul ponderal în acest grup s-a asociat cu un nivel mai înalt al peptidei C (PEG 2, 3 – 3,48±0,53 ng/ml, $p<0,05$; 3,48±0,29 ng/ml, $p<0,05$), versus indicii corespunzători la pacienţii normoponderali (2,25±0,15 ng/ml; 2,82±0,16 ng/ml). Valorile peptidei C în HC HBV HBsAg negativă nu au fost influenţate de sexul bolnavilor.

În grupul IV de pacienţi, concentraţia peptidei C de asemenea a crescut după 60 min. de la stimulare (2,60±0,12 ng/ml, $p<0,01$), dar, spre deosebire de lotul-martor, în loc de descreştere a valorilor către finele probei, s-a manifestat prin creştere la 120 min. PEG (3,01±0,09 ng/ml, $p<0,01$), în raport cu nivelul iniţial (0,75±0,05 ng/ml). Această dinamică a peptidei C a fost similară la femei şi la bărbaţi şi nu s-a deosebit în funcţie de masa corpului.

Concomitent cu insulina şi peptidei C, la pacienţii cu HC HBV HBsAg- a fost evaluat hormonul contrainsular – *glucagonul*. La bolnavii cu forma HBsAg- s-a determinat creşterea concentraţiei glucagonului a jeun (115,58±3,90 pg/ml, p<0,01), versus datele din lotul-martor. Valorile hormonului nu au fost influenţate de sexul şi de masa corpului pacienţilor din grupul IV.

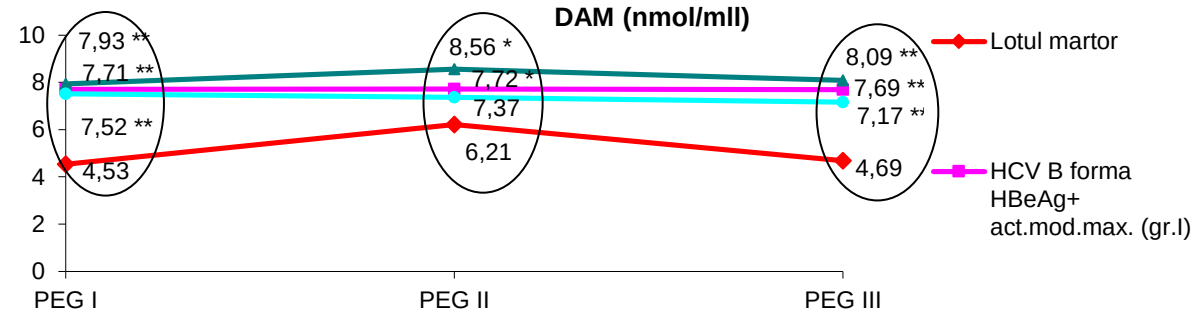
În grupul IV de bolnavi a avut loc scăderea concentraţiei glucagonului PEG 2, 3 (75,00±3,70 pg/ml, p<0,01; 69,68±3,71 pg/ml, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale (115,58±3,90 pg/ml), (Figura A1.4.2.12). Cinetica a fost similară la femei şi la bărbaţi şi nu s-a deosebit în funcţie de masa corporală a pacienţilor grupului IV.

4.3. Stresul oxidativ în hepatita cronică virală B la adulţi în dinamica probei cu eufilină şi glucoză, în funcţie de forma şi activitatea bolii

Hepatita cronică virală B forma HBeAg+ (pozitivă) cu activitate moderat-maximală a procesului patologic hepatic (grupul I)

În lotul-martor şi în grupul de pacienţi cu HCV B forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic au fost studiaţi markerii ce caracterizează peroxidarea lipidică şi starea sistemului antioxidant (POL/SAO) a jeun şi în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină (PEG).

La persoanele sănătoase s-a determinat creşterea, comparativ cu valorile iniţiale (4,53±0,33 nmol/ml), a concentraţiei *dialdehidei malonice* (*DAM)* la 60 min. după stimularea cu glucoză şi eufilină (6,21±0,46 nmol/ml, p<0,01), cu o scădere ulterioară a indicelui la 120 min. PEG (4,69±0,34 nmol/ml).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui DAM în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.3.1. Activitatea DAM în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ (grupul I), în comparaţie cu parametrii similari în lotul-martor (4,53±0,33 nmol/ml, 6,21±0,46 nmol/ml, 4,96±0,34 nmol/ml), a fost determinată

creşterea valorilor dialdehidei malonice (DAM) a jeun (7,71±0,57 nmol/ml, p<0,01), la 60 (7,72±0,54 nmol/ml, p<0,05) şi la 120 min. PEG (7,69±0,52 nmol/ml, p<0,01), (Figura 4.3.1).

Curba cineticii DAM la pacienţii din grupul dat are aspect aplatizat, cu lipsa creşterii veridice a concentraţiei DAM la 60 min. PEG. Activitatea DAM în grupul I de bolnavi cu HCV B nu a fost influenţată de vârsta şi de masa corpului pacienţilor. S-a determinat că valorile DAM la femei au fost superioare (PEG 1-3 – 8,93±0,64 nmol/ml, p<0,05; 8,80±0,53 nmol/ml, p<0,05; 9,67±0,89 nmol/ml, p<0,01) versus valorile similare la bărbaţi (7,25±0,36 nmol/ml; 7,31±0,39 nmol/ml; 6,95±0,39 nmol/ml).

Sistemul antioxidant a fost studiat prin determinarea markerilor enzimatici *(glutation-reductaza, glutation-peroxidaza, superoxidismutaza, catalaza)* şi neenzimatici (*ceruloplasmina*) în dinamica PEG. La persoanele sănătoase, în dinamica PEG a fost apreciată scăderea veridică a glutation-reductazei (GR) PEG 2, 3 – 9,16±0,16 mmol/sec/1 molHb, p<0,01) şi (8,34±0,15 mmol/sec/1 molHb, p<0,01), versus valorile iniţiale ale enzimei (11,20±0,21 mmol/sec/1 molHb). În grupul I de bolnavi, activitatea GR în eritrocite a fost mai scăzută a jeun (5,28±0,31 mmol/sec/1 mol Hb, p<0,01), la 60 (5,19±0,22 mmol/sec/1 mol Hb, p<0,01) şi la 120 min. PEG (5,19±0,24 mmol/sec/1 mol Hb, p<0,01), versus indicii respectivi la persoanele sănătoase (11,20±0,21 mmol/sec/1 mol Hb, 9,16±0,16 mmol/sec/1 mol Hb, 8,34±0,15 mmol/sec/1 mol Hb), (Figura A1.4.3.2).

În grupul analizat, concomitent cu GR, a fost determinată concentraţia glutation-peroxidazei (GP).

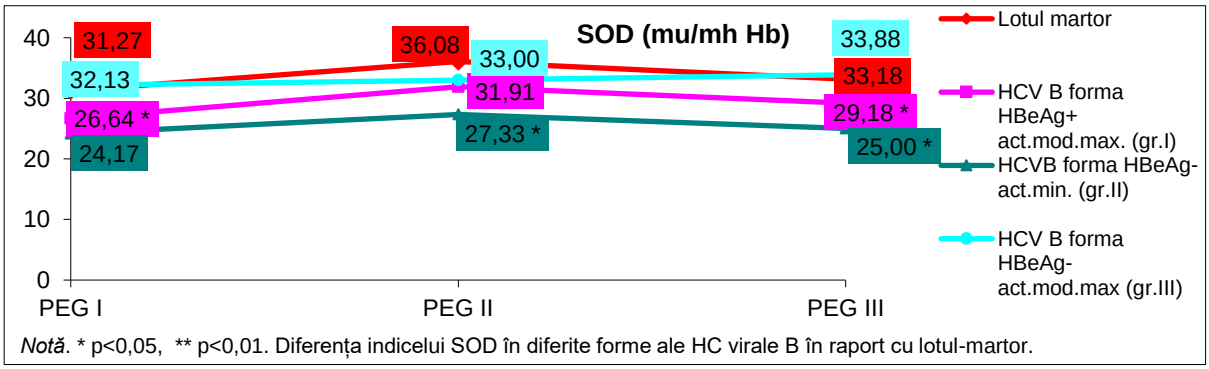
În lotul–martor, activitatea GP, după stimularea cu glucoză şi eufilină, scade (PEG 2) (231,04±4,72 mkmol/min, p<0,01), comparativ cu valorile iniţiale (343,09±7,06 mkmol/min), cu creşterea ulterioară la finele probei (268,07±5,84 mkmol/min).

Activitatea *glutation-peroxidazei* la pacienţii cu HCV B HBeAg+ cu activitate moderat-maximală nu s-a deosebit semnificativ de cea din lotul–martor, apreciată a jeun şi la finele probei (120 min. PEG). În grupul I, la intervalul de 60 min. după stimulare, GP a depăşit semnificativ (296,73±21,13 mkmol/min, p<0,01) parametrul similar din lotul-martor (231,04±4,72 mkmol/min), (Figura A1.4.3.3). La bolnavii cu HCV B HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, curbele GR şi GP au aspect uniform, fără scăderea activităţii enzimelor după stimulare cu glucoză şi eufilină.

În grupul I de bolnavi, activitatea GR şi GP nu a fost influenţată de sexul şi masa corpului acestora. S-a determinat că, la persoanele cu vârsta sub 40 de ani, valorile a jeun ale GR (4,17±0,10 mmol/sec/1 mol Hb, p<0,01) şi GP (223,82±14,21 mkmol/min, p<0,01) sunt mai

joase, în raport cu indicii similari la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani: respectiv GR=5,39±0,32 mmol/sec/1 mol Hb şi GP=305,10±32,58 mkmol/min. Vârsta tânără s-a asociat cu scăderea activităţii GP (PEG 3 – 195,10±17,21 mkmol/min, p<0,01), versus indicele pacienţilor peste 40 de ani (320,50±28,14 mkmol/min).

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+, concomitent cu GR şi GP, a fost studiată activitatea *superoxidismutazei (SOD)* şi cea a *catalazei* în dinamica PEG. Bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ şi activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-au deosebit prin valori SOD scăzute (PEG 1, 2 – 26,64±1,29 µU/mg Hb, p<0,05; 29,18±1,81 µU/mg Hb, p<0,05), în comparaţie cu cei din lotul-martor (31,27±0,79 µU/mg Hb, 33,18±0,34 µU/mg Hb), (Figura 4.3.4). Cinetica SOD în HCV B (grupul I) este comparabilă cu cea a persoanelor sănătoase, cu evidenţirea ascensiunii la 60 min. PEG (26,64±1,29 µU/mg Hb), comparativ cu valorile iniţiale (31,91±1,90 µU/mg Hb, p<0,05).



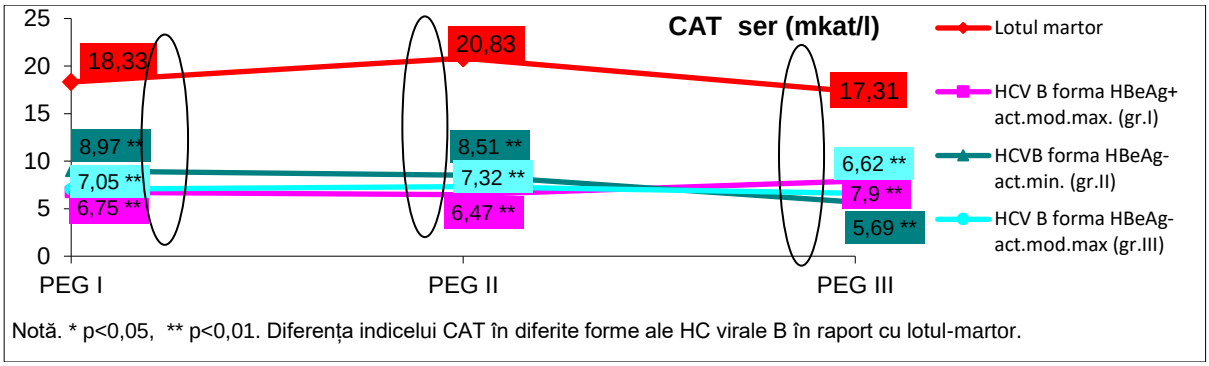
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui SOD în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.3.4. Activitatea SOD în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

În HCV B HBeAg+ nu s-au înregistrat diferenţe ale activităţii SOD în funcţie de sexul, vârsta şi masa corpului pacienţilor.

Catalaza serică în grupul I de bolnavi cu HCV B a demonstrat valori mai scăzute (p<0,01, p<0,01, p<0,01) la toate intervalele PEG (6,75±0,52 mkat/l; 6,47±0,45 mkat/l; 7,90±0,82 mkat/l), versus datele din lotul-martor (18,33±0,57 mkat/l; 20,83±0,64 mkat/l; 17,31±0,42 mkat/l), (Figura A1.4.3.5). Cinetica catalazei la pacienţii din grupul I s-a deosebit de enzimograma din lotul-martor prin aspectul său uniform, în lipsa creşterii activităţii enzimei la 60 min. PEG (20,83±0,64 mkat/l, p<0,01) în raport cu valorile iniţiale.

Catalaza a fost mai scăzută la bărbaţii grupului I (PEG 2 – 6,11±0,56 mkat/l, p<0,05), versus datele similare la femei (7,44±0,28 mkat/l) şi la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani (PEG 1 – 6,45±0,48 mkat/l, p<0,01), versus valorile la bolnavii sub 40 de ani (9,72±0,91 mkat/l).

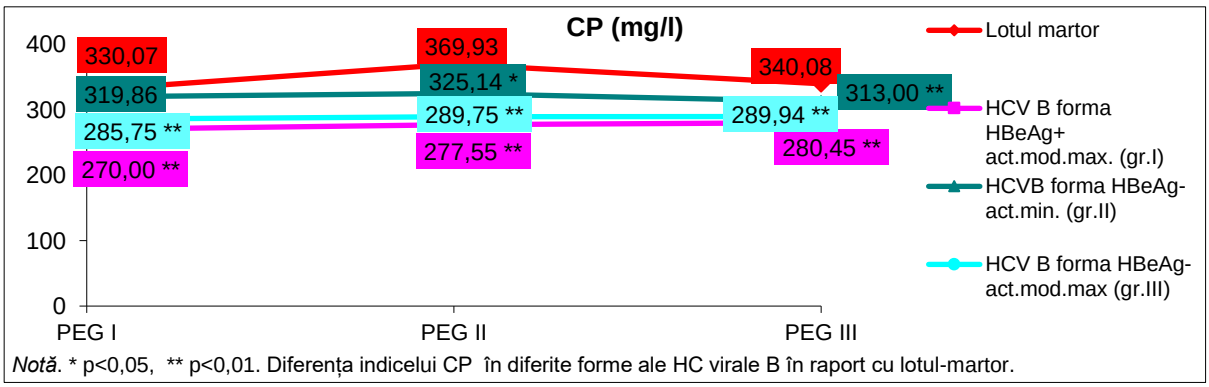


Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui CAT în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.3.5. Activitatea catalazei în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

La persoanele sănătoase, stimularea cu glucoză şi eufilină duce la creşterea activităţii ceruloplasminei (CP) de la 330,07±7,02 mg/l (bazală) până la 369,93±11,92 mg/l (p<0,01) (la 60 min. PEG), cu scăderea ulterioară a concentraţiei către finele probei – la 120 min. (340,08±7,34 mg/l).

Indicele neenzimatic al *SAO – ceruloplasmina (CP)* – la pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-a dovedit a fi mai scăzut la toate intervalele PEG (270,00±14,94 mg/l, p<0,01, 277,55±13,18 mg/l, p<0,01, 280,45±12,64 mg/l, p<0,01), comparativ cu parametrii similari din lotul-martor (330,07±7,02 mg/l, 369,93±11,92 mg/l, 340,08±7,34 mg/l), (Figura A1.4.3.6). Curba cineticii CP în grupul I are aspect uniform, lipseşte reacţia la stimularea cu glucoză şi eufilină. La bolnavii cu HCV B (grupul I), vârsta mai mare de 40 de ani s-a asociat cu niveluri de ceruloplasmină mai joase (PEG 1-3 – 261,80±14,00 mg/l; 268,80±11,23 mg/l; 274,10±12,21 mg/l, p<0,01, p<0,01, p<0,01), comparativ cu pacienţii mai tineri (352,64±16,28 mg/l; 365,14±19,47 mg/l; 344,12±17,38 mg/l). Sexul şi masa corpului nu au influenţat asupra concentraţiei CP în dinamica PEG la pacienţii cu HCV B (grupul I).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui CP în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.3.6. Activitatea ceruloplasminei în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) în funcţie de activitatea bolii (grupul II)

După stimularea cu glucoză şi eufilină, la persoanele sănătoase se produce creşterea DAM la 60 min. PEG (6,21±0,46 nmol/ml, p<0,01), în raport cu valorile iniţiale (4,53±0,33 nmol/ml, p<0,01), şi scăderea ulterioară a activităţii enzimei spre finele probei (4,69±0,34 nmol/ml).

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic s-a determinat o activitate crescută a *dialdehidei malonice* (*DAM*), (PEG 1-3 – 7,93±0,85 nmol/ml, p<0,01; 8,56±1,08 nmol/ml, p<0,05; 8,09±0,83 nmol/ml, p<0,01), comparativ cu parametrii similari din lotul-martor (Figura 4.3.1). În grupul II de bolnavi, enzimograma DAM are aspect uniform şi este lipsită de creşterea adecvată a activităţii enzimei la 60 min. după stimulare, determinată la pacienţii sănătoşi.

Cele mai înalte valori DAM s-au înregistrat la femeile grupului II (PEG 1, 2 – 10,75±1,03 nmol/ml, p<0,01; 12,75±0,11 nmol/ml, p<0,01), versus indicii similari la bărbaţi (6,80±0,59 nmol/ml, 6,89±0,56 nmol/ml). Activitatea DAM, la toate intervalele PEG, la pacienţii cu HCV B (grupul II) nu a fost influenţată de vârstă şi de masa corpului.

Studierea concomitentă a markerilor enzimatici ai sistemului antioxidant a evidenţiat scăderea veridică a activităţii din majoritatea indicilor studiaţi. Stimularea cu glucoză şi eufilină la persoanele sănătoase este urmată de reducerea semnificativă (p<0,01; p<0,01) a activităţii GR la 60-120 min. PEG (9,16±0,16 mmol/sec.mol/1Hb; 8,34±0,15 mmol/sec.mol/1Hb), în raport cu valorile a jeun (11,20±0,21 mmol/sec.mol/1Hb).

Glutation-reductaza la bolnavii cu HCV B HBeAg- cu activitate minimală a fost mai scăzută (PEG 1-3 – 5,78±0,33 mmol/sec.mol/1Hb, p<0,01; 5,97±0,46 mmol/sec.mol/1Hb, p<0,01; 5,95±0,43 mmol/sec.mol/1Hb, p<0,01), în comparaţie cu parametrii similari din lotul-martor (Figura A1.4.3.2). La femeile din grupul II de bolnavi s-au determinat valori mai joase ale GR la 60 min. PEG (4,85±0,06 mmol/sec.mol/1Hb), versus indicii similari la bărbaţi (6,53±0,50 mmol/sec.mol/1Hb, p<0,01).

Cinetica *GP* din lotul-martor se caracterizează prin scăderea veridică a activităţii enzimei la 60-120 min. PEG (231,04±4,72 mkmol/min, p<0,01, 268,07±5,84 mkmol/min, p<0,01), versus valorile iniţiale (343,03±7,06 mkmol/min). La pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală, valorile GP a jeun nu s-au deosebit de indicii din lotul-martor (Figura A1.4.3.3). În grupul II, enzimograma GP are aspect uniform, ci lipsa scăderii activităţii la 60-120 min. PEG.

Activitatea GP, la toate intervalele probei de stimulare, nu a fost influenţată de sexul, vârsta şi masa corpului pacienţilor.

Cinetica *SOD* în lotul-martor s-a caracterizat prin creşterea activităţii enzimei la 60 min. PEG după stimulare (36,08±1,02 μu/mg/Hb, p<0,01), versus valorile iniţiale (31,27±0,79 μu/mg/Hb).

În grupul II cu HCV B, studierea superoxidismutazei (SOD) în dinamica PEG a evidenţiat scăderea activităţii acesteia la 60–120 min. după stimulare (27,33±3,83 μu/mg/Hb, p<0,05, 25,00±3,58 μu/mg/Hb, p<0,05), comparativ cu datele la persoanele sănătoase (36,08±1,02 μu/mg/Hb, 33,18±0,34 μu/mg/Hb), (Figura 4.3.4). La bolnavii cu HCV B HBeAg- cu activitate minimală, curba superoxidismutazei are aspect uniform, fără o creştere condiţionată de stimularea cu glucoză şi eufilină. Activitatea SOD în grupul II de bolnavi cu HCV B a fost mai joasă la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani (PEG 1-3 – 17,25±2,16 μu/mg/Hb, p<0,01; 21,00±1,70 μu/mg/Hb, p<0,01; 19,25±1,60 μu/mg/Hb, p<0,01), comparativ cu parametrii similari la bolnavii mai tineri (38,00±2,83 μu/mg/Hb; 40,00±0,01 μu/mg/Hb; 36,50±2,47 μu/mg/Hb). Influenţa sexului şi a masei corporale nu a fost stabilită în grupul II de pacienţi cu HCV B.

Paralel cu aprecierea SOD, a fost studiată activitatea catalazei la persoanele sănătoase şi în HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală.

La persoanele sănătoase, stimularea cu glucoză şi eufilină este urmată de creşterea activităţii *catalazei* la 60 min. PEG (20,83±0,64 mkat/l, p<0,01), în raport cu valorile a jeun (18,33±0,57 mkat/), iar la finele probei (120 min. PEG), valorile revin (17,31±0,42 mkat/l) până la datele iniţiale (Figura 4.3.5).

În grupul de pacienţi cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic, catalaza serică la toate intervalele PEG (1-3) a manifestat o activitate mai joasă (7,53±0,47 mkat/l, p<0,01; 8,97±0,85 mkat/l, p<0,01; 8,51±0,71 mkat/l, p<0,01), comparativ cu lotul-martor (18,33±0,57 mkat/; 20,83±0,64 mkat/l; 17,31±0,42 mkat/l). În grupul II de pacienţi, curba cineticii catalazei are aspect uniform, cu lipsa ascensiunii la 60 min. PEG ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină.

Cele mai scăzute valori de catalază în grupul II de pacienţi s-au determinat la bărbaţi (PEG 2 – 8,04±0,89 mkat/l, p<0,01), comparativ cu parametrii similari la femei (11,32±0,19 mkat/l, p<0,01) şi la persoanele cu vârsta mai mică de 40 de ani (6,70±0,22 mkat/l, p<0,01), versus pacienţii peste 40 de ani (9,24±0,79 mkat/l).

Ceruloplasmina este un alt marker al sistemului *SAO* care a fost studiat. Pentru persoanele sănătoase a fost caracteristică creşterea activităţii ceruloplasminei ca răspuns la stimulare (PEG 2 – 369,93±11,92 mg/l, p<0,01), versus valorile a jeun (330,07±7,02 mg/l).

În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală, comparativ cu lotul-martor (369,93±11,92 mg/l; 340,08±7,34 mg/l), s-a determinat o activitate a ceruloplasminei mai scăzută (PEG 2, 3 – 325,14±12,36 mg/l, p<0,05; 313,00±6,74 mg/l, p<0,01), (Figura 4.3.6). Curba cineticii CP în grupul II are aspect uniform, cu lipsa creşterii valorilor CP după stimulare.

Bărbaţii din grupul II de bolnavi au avut niveluri de CP mai diminuate (PEG 1, 2 – 310,20±10,65 mg/l, p<0,01; 310,20±11,59 mg/l, p<0,01), comparativ cu datele respective la femei (344,00±5,66 mg/l, 362,50±7,42 mg/l). Valorile CP (PEG 1-3) la pacienţii din grupul II nu au fost influenţate de vârsta şi masa corpului acestora.

Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul III)

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost înregistrată o creştere veridică a activităţii *dialdehidei malonice* (PEG 1, 3 – 7,52±0,51 nmol/ml, p<0,01; 7,17±0,42 nmol/ml, p<0,01), în comparaţie cu parametrii similari din lotul-martor (4,53±0,33 nmol/ml, 4,69±0,34 nmol/ml), (Figura 4.3.1). Curba cineticii DAM în grupul III s-a deosebit prin aspect uniform, în lipsa creşterii valorilor ca răspuns la stimularea cu glucoza şi eufilină (la 60 min. PEG).

Analiza rezultatelor evaluării markerilor POL în grupul III a pus în evidenţă influenţa masei corpului asupra activităţii DAM. Surplusul ponderal la aceşti pacienţi s-a asociat cu valori superioare ale dialdehidei malonice la toate intervalele probei (PEG 1-3 – 13,20±0,06 nmol/ml, p<0,01, 10,6±0,03 nmol/ml, p<0,01, 8,20±0,01 nmol/ml, p<0,05), versus valorile la bolnavii normoponderali (7,15±0,39 nmol/ml, 7,16±0,34 nmol/ml, 7,10±0,44 nmol/ml). Diferenţe veridice ale activităţii DAM în funcţie de sex şi vârsta pacienţilor nu au fost obţinute.

În acelaşi grup de pacienţi au fost studiaţi indicii sistemului antioxidant. S-a determinat scăderea *glutation-reductazei* (PEG 1-3 – 6,00±0,28 mmol/secmolHb, p<0,01; 5,78±0,31 mmol/secmolHb, p<0,01; 5,96±0,24 mmol/secmolHb, p<0,01) în HCV B (grupul III), comparativ cu lotul-martor (Figura A1.4.3.2).

La bolnavii din HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, *glutation-peroxidaza* a fost mai crescută la 60-120 min. PEG (367,75±27,04 mkmol/min, p<0,01, 360,13±24,67 mkmol/min, p<0,01), versus indicii la persoanele sănătoase

(231,04±4,72 mkmol/min, 268,07±5,84 mkmol/min), (Figura A1.4.3.3). Enzimogramele GR şi GP au avut aspect uniform, fără scădere veridică a valorilor la 60-120 min. PEG, determinată în lotul-martor.

Grupul III de pacienţi cu HCV B s-a deosebit prin influenţa vârstei asupra activităţii GR: la persoanele sub 40 de ani, GR a jeun (5,01±0,36 mmol/sec.mol/Hb, p<0,01) şi la 120 min. PEG (5,44±0,15 mmol/sec.mol/Hb, p<0,05) a fost mai scăzută, comparativ cu indicii similari la bolnavii mai în vârstă (6,33±0,29 mmol/sec.mol/Hb, 6,13±0,29 mmol/sec.mol/Hb). În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-au determinat valori de GR mai scăzute (PEG 1, 2 – 5,94±0,29 mmol/sec.mol/Hb, p<0,01; 5,72±0,33 mmol/sec.mol/Hb, p<0,01) la bolnavii normoponderali, versus datele pacienţilor supraponderali (6,87±0,04 mmol/sec.mol/Hb, 6,70±+0,02 mmol/sec.mol/Hb). Activitatea GP nu a fost influenţată de masa corpului pacienţilor. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic nu s-a observat influenţa sexului asupra valorilor GR şi GP la toate intervalele PEG.

Dintre enzimele sistemului antioxidant, a fost studiată activitatea superoxidismutazei şi a catalazei serice în dinamica PEG. În HCV B (grupul III), nivelul *SOD* a fost comparabil cu cel din lotul-martor (Figura 4.3.4). Nivelul *catalazei* la aceşti bolnavi s-a dovedit a fi mai scăzut în toate intervale PEG (7,05±0,65 mkat/l, p<0,01, 7,32±0,61 mkat/l, p<0,01, 6,62±0,62 mkat/l, p<0,01), în comparaţie cu parametrii similari la persoanele sănătoase (18,33±0,57 mkat/l, 20,83±0,64 mkat/l, 17,31±0,42 mkat/l), (Figura 4.3.5). Sexul şi vârsta pacienţilor nu au influenţat rezultatele SOD în dinamica PEG. S-a determinat că la bolnavii cu obezitate, activitatea SOD a fost mai scăzută la 60 min. după stimulare (23,0±1,01 μu/mg/Hb), versus pacienţii normoponderali (33,67±2,06 μu/mg/Hb, p<0,01). Curbele cineticii SOD şi a catalazei au avut aspect aplatizat, cu lipsa creşterii adecvate a activităţii acestor enzime după stimulare (60 min PEG), caracteristice lotului-martor.

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost studiat markerul neenzimatic al *SAO – ceruloplasmina*. S-au determinat concentraţii scăzute ale CP în dinamica PEG 1-3 (285,75±11,97 mg/l, p<0,01; 289,75±12,93 mg/l, p<0,01; 289,94±11,10 mg/l), comparativ cu indicele probei din lotul-martor (330,07±7,02 mg/l; 369,93±11,92 mg/l; 340,08±7,34 mg/l), (Figura 4.3.6). Cinetica CP, după stimularea cu glucoză şi eufilină, la bolnavii cu HCV B HBeAg- cu activitate moderat-maximală, comparativ cu lotul-martor, are aspect aplatizat, fără creşterea valorilor studiate la 60 min. PEG:

Bărbaţii grupului III au avut un nivel de CP mai scăzut la 120 min. PEG (285,56±17,70 mg/l, p<0,01), versus femeile din acest grup (395,57±10,85 mg/l). La pacienţii normoponderali, nivelul CP a fost mai mic la toate intervalele PEG 1-3 (283,20±12,49 mg/l, p<0,01; 287,47±13,59 mg/l, p<0,01; 286,87±11,40 mg/l, p<0,01), comparativ cu bolnavii supraponderali (324,0±1,04 mg/l; 324,0±1,06 mg/l; 336,0±2,01 mg/l). Valorile ceruloplasminei în HCV B (grupul III) nu s-au deosebit în funcţie de vârstă.

Analiza comparativă a rezultatelor POL/SAO între grupurile de bolnavi cu diferite forme HBeAg- a HCV B nu a evidenţiat diferenţe semnificative în activitatea DAM. S-a determinat că activitatea catalazei la 120 min. PEG a fost mai scăzută în grupul III (cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic), versus grupul II (activitate minimală), (p<0,05). În grupul III, ceruloplasmina determinată a jeun a fost mai joasă decât la pacienţii din grupul II (p<0,05). Activitatea SOD a fost mai redusă, la 120 min. PEG, în grupul II, comparativ cu indicele similar în grupul III.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. În HCV B forma HBeAg+ s-a determinat creşterea veridică a activităţii ALT şi AST (PEG 1-3), comparativ cu persoanele din lotul–martor, cu evidenţierea dereglării cineticii enzimatice. În grupul I a fost determinată dependenţa enzimogramelor ALT, AST de: *sexul* pacienţilor (cu valori ALT mai crescute la femei (PEG 2, 3), pe când indicii AST au fost mai superiori la bărbaţi – PEG 1), *vârsta* acestora (indicii ALT, AST au fost mai înalţi la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 de ani – PEG 1–3) şi *masa ponderală* (activitatea AST –PEG 2 – a fost mai semnificativă la supraponderali) în diferite intervalele PEG. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ a fost determinată majorarea trigliceridelor şi a IgA, IgM, IgG, IgE, CIC, comparativ cu indicii respectivi din lotul-martor, fiind mai exprimată la bolnavii cu vârsta peste 40 de ani (creşterea concentraţiei imunoglogulinelor IgM, IgG şi CIC) şi accelerarea diagnosticată VSH la femei.

2. În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală, activitatea enzimelor în toate intervalele probei ALT, F-1-FA (PEG 1-3) şi AST (PEG 1, 3) a fost mai crescută, în raport cu parametrii similari la persoanele sănătoase, fiind mai exprimate la bărbaţi (ALT (PEG 1-3) şi AST (PEG 1,2) şi la persoanele normoponderale (ALT, AST PEG 2, 3). Enzimograma F-1-FA a fost mai aplatizată, cu lipsa ascensiunii la 60 min., comparativ cu lotul-martor, fiind mai crescută la pacienţii normoponderali (PEG 1, 2). În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a fost determinată creşterea GGTP, a indicelor imunogloblinelor IgA, IgM, IgG, IgE şi CIC,

comparativ cu lotul-martor. Femeile din grupul II de bolnavi au avut valori VSH mai mari versus bărbaţii, iar devierea spre stânga în formula leucocitară a fost mai exprimată la pacienţii cu surplus ponderal.

3. În grupul de pacienţi cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală s-au determinat valori mai crescute ale transaminazelor şi F-1-FA în dinamica PEG 1-3, prezentând enzimograme mai uniforme, comparativ cu lotul-martor. A fost evaluată influenţa excesului de masă corporală asupra creşterii activităţii ALT (PEG 3) şi influenţa vârstei sub 40 de ani asupra majorării indicilor activităţii ALT şi AST (PEG 1-3) la bolnavii din grupul III. Au fost evidenţiate particularităţile cineticii F-1-FA, care s-a manifestat printr-o creştere semnificativă după stimularea cu eufilină şi glucoză la 60 min., menţinându-şi valorile până la finele probei. În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat maximală a fost determinată creşterea activităţii fosfatazei alcaline şi a trigliceridelor, versus indicii lotului–martor, cu creşterea bilirubinei şi a fracţiilor acesteia, a colesterolului, trigliceridelor mai exprimată la femei şi la pacienţii cu surplus de masă corporală. În grupul III a fost depistată o creştere veridică a imunoglobulinelor IgA, IgM, IgG, IgE şi a CIC, cu scăderea concomitentă a valorilor de protrombină şi uree, în raport cu lotul-martor, fiind mai exprimată la bărbaţi (protrombina).

4. La pacienţii cu HC HBV HBsAg- a fost determinată dereglarea enzimogramelor ALT, AST, F-1-FA în dinamica PEG, comparativ cu lotul-martor, fiind mai înaltă la bărbaţi (PEG 1, 2) şi la pacienţii supraponderali (a jeun). La persoanele din grupul IV a fost determinată creşterea activităţii GGTP şi a bilirubinei conjugate, mai exprimată la bărbaţi. În HC HBV forma HBsAg- s-a determinat majorarea concentraţiei IgM, IgG, IgE şi CIC, în comparaţie cu lotul-martor. În grupul IV a fost evaluată dependenţa valorilor IgA, IgE, IgM, α2 şi γ-globulinelor, proteinei totale de sexul (având indicii IGA mai înalţi la bărbaţi) şi masa corporală ale pacienţilor (indicele IgM a fost mai mare la cei normoponderali).

5. La pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ au fost determinate valori scăzute ale somatotropinei (PEG 1, 3), ACTH (PEG 2), comparativ cu indicele din lotul–martor, cu hiperprolactinemie şi cortizolemie diagnosticate la toate intervalele PEG, având concentraţia prolactinei mai crescută la femei (PEG 1, 2). Curba cineticii prolactinei la pacienţii cu HCV B din grupul I de ambele sexe s-a deosebit prin creşterea semnificativă a concentraţiei hormonului către finele probei (120 min.) la bărbaţi şi prin aspect uniform la femei, versus datele obţinute în lotul-martor.

6. În HCV B HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost diagnosticată disfuncţia glandei tiroide în 30,76% cazuri, în special la bărbaţi (23,07%). La

pacienţii cu HCV B din grupul I s-a determinat o scădere a T_4 şi TSH a jeun, comparativ cu valorile din lotul–martor, cu reducerea concentraţiei TSH (PEG 3) după stimularea cu glucoză şi eufilină, în special la bărbaţi.

7. În HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost atestată creşterea insulinemiei şi a valorilor peptidei C (PEG 1-3), cu modificarea hormonogramelor. S-a stabilit influenţa sexului (peptida C fiind mai crescută la bărbaţi) şi a vârstei (glicemia PEG 1-3) asupra indicilor studiaţi, insulinemia şi peptida C (PEG 2, 3) fiind semnificativ mai înalte la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani. În HCV B (grupul I) a fost determinată creşterea HOMA IR la toate intervalele probei de stimulare, în special la bărbaţi (PEG 1-3), mai evident la bolnavii supraponderali şi la cei cu vârsta mai mare de 40 de ani (PEG 2, 3). Bolnavii din grupul I au avut concentraţii de glucagon crescute (PEG 1, 2), în special cei cu vârsta peste 40 de ani (la toate intervalele PEG).

8. În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic au fost diagnosticate valori ale STH iniţial scăzute (mai ales la bărbaţi), cu dereglarea cineticii hormonogramei după stimularea cu eufilină şi glucoză (aspect uniform PEG 2, 3), diminuarea indicilor ACTH după stimulare (PEG 2), comparativ cu persoanele sănătoase. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a fost atestată creşterea concentraţiei de prolactină (PEG 1, 2), mai exprimată la femei, indici de cortizol crescuţi (PEG 1-3), înregistrându-se dereglarea cineticii ambilor hormoni: aplatizarea curbei cineticii prolactinei, cu lipsa creşterii activităţii hormonului la 60-120 min. PEG, întârzierea declinului concentraţiei cortizolului după stimularea cu glucoză şi eufilină la femei (PEG 3), indicele fiind mai scăzut la bărbaţi (PEG 1, 2), comparativ cu lotul-martor.

9. În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic a fost determinată scăderea veridică a concentraţiei T_3, cu creşterea concomitentă a TSH la aceleaşi intervale ale probei (PEG 1, 3), curbele cineticii T_3, T_4, TSH având aspect aplatizat, indiferent de sex, în comparaţie cu hormonogramele persoanelor sănătoase. Valorile TSH la bolnavii grupului II cu vârsta mai mare de 40 de ani au fost mai înalte, versus pacienţii mai tineri şi cei din lotul-martor.

10. În HCV B forma HBeAg- cu activitatea procesului hepatic minimală a fost depistată o creştere a glicemiei, insulinemiei, peptidei C şi a indicelui de insulinorezistenţă HOMA IR, fiind mai evidentă la 60-120 min. PEG, fără tendinţă de scădere înregistrată în lotul-martor. În HCV B (grupul II), modificarea concentraţiei peptidei C în dinamica PEG 2 a fost influenţată de sexul pacienţilor (bărbaţi). În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a

procesului hepatic a fost determinată majorarea glucagonului a jeun, versus datele din lotul-martor, aceasta fiind mai exprimată la femei (60 min. PEG).

11. În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a fost atestată scăderea concentraţiei de somatotropină (a jeun) şi de ACTH (PEG 1, 2), versus lotul-martor, fiind mai exprimată la bărbaţi (STH – PEG 2), cu dereglarea hormonogramelor STH şi ACTH, acestea având aspect uniform, fără scăderea concentraţiei hormonului după stimulare (PEG 2), caracteristică lotului-martor. Femeile din grupul III au avut valori de corticotropină mai reduse la 120 min. PEG în raport cu valorile iniţiale, acest fenomen fiind absent la sexul masculin. În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală s-a determinat creşterea concentraţiei cortizolului şi a prolactinei (PEG 1-3), mai semnificativă la bărbaţi (prolactina la toate intervalele PEG) şi prolactinemie mai evidentă la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 de ani (PEG 2, 3), cu dereglarea cineticii hormonilor, cu întârzierea declinului curbei cineticii cortizolului şi aspect aplatizat al prolactinei, cu lipsa tendinţei spre creştere (PEG 2, 3), versus lotul-martor.

12. Au fost diagnosticate valori mai scăzute ale triiodtironinei (PEG 1, 3), tiroxinei (PEG 3) şi tireotropinei (PEG 2, 3) în grupul pacienţilor cu HCV B cu activitate moderat-maximală, comparativ cu persoanele sănătoase, cu dereglarea cineticii hormonilor tiroidieni (T_3, T_4) în dinamica PEG, având aspect aplatizat al T_3 la ambele sexe, cu lipsa reacţiei la stimulare la bărbaţi în cadrul T_4 (PEG 2) şi scăderea valorilor concomitente ale hormonului la femei (PEG 3), comparativ cu hormonogramele respective în lotul-martor. A fost stabilită influenţa sexului asupra cineticii TSH în grupul III cu HCV B, cu evidenţierea valorilor scăzute (PEG 2, 3) la bărbaţi şi la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani (PEG 1).

13. S-a înregistrat creşterea valorilor glicemiei, insulinei, HOMA IR, peptidei C în toate intervalele probei de efort, precum şi a glucagonului (PEG 1, 2) la bolnavii grupului III, comparativ cu parametrii similari din lotul-martor, având indicele HOMA IR mai exprimat la bărbaţi (PEG 1) şi la pacienţii supraponderali (PEG 1, 2), pe când femeile s-au caracterizat prin concentraţii superioare de glucagon, versus bărbaţii (PEG 2). Curbele glicemică, insulinemică, a indicelui HOMA IR şi a peptidei C în dinamica PEG la pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală sunt modificate, comparativ cu curbele respective la persoanele sănătoase, prin lipsa descreşterii indicilor studiaţi (PEG 3).

14. La bolnavii cu HCV B forma HBsAg negativă s-a determinat un nivel crescut de prolactină (PEG 1, 3), cu dereglarea cineticii hormonului, caracterizată de inversarea reacţiei la stimularea cu eufilină şi glucoză, fiind mai exprimată la femei şi la bolnavii cu surplus ponderal. În grupul IV de bolnavi cu HCV B s-a determinat un nivel de somatotropină mai scăzut (PEG 1),

comparativ cu valorile lotului-martor, fiind evident mai diminuat la bărbaţi, comparativ cu femeile (PEG 1-3), şi mai crescut la pacienţii supraponderali (PEG 2, 3). În HC forma HBsAg- a fost depistată o creştere veridică a concentraţiei de corticotropină (PEG 3) şi cortizol (PEG 1-3), în comparaţie cu lotul-martor, având indici mai exprimaţi ai hormonilor ACTH (PEG 1, 2) şi ai cortizolului (PEG 1-3) la normoponderalii acestui grup, mai ales la femei (ACTH – PEG 1-3).

15. În HCV B forma HBsAg- a fost determinată scăderea veridică a concentraţiei de T_3 şi T_4 (PEG 1, 3), în comparaţie cu lotul-martor, cu modificarea cineticii hormonilor tiroidieni în aspect aplatizat, fiind influenţată de sexul masculin, cu diminuarea valorilor T3 (PEG 2), T4 (PEG 3). Concentraţia TSH în grupul IV a fost mai mare (PEG 1, 3), comparativ cu persoanele sănătoase, cu inversarea caracterului hormonogramei la stimularea cu eufilină şi glucoză (PEG 2).

16. În HCV B HBsAg- s-au determinat valori ale glicemiei (PEG 1, 3) şi ale insulinemiei (PEG 2, 3) superioare celor depistate la persoanele sănătoase, cu modificarea cineticii insulinei, fără scăderea concentraţiei acesteia la finele probei, caracteristică lotului-martor, având valori ale insulinei mai crescute la bărbaţi (PEG 3) şi la normoponderali (PEG 3). În HC forma HBsAg negativă, indicii de insulinorezistenţă HOMA IR au fost mai înalţi (PEG 2, 3), comparativ cu valorile lotului-martor, fiind mai mari la femei (PEG 1, 2). În HCV B HBsAg- s-au înregistrat valori crescute ale peptide C (PEG 1-3), comparativ cu datele la persoanele sănătoase, cu creşterea semnificativă a concentraţiei hormonului (PEG 2, 3) la pacienţii cu exces ponderal. A fost determinată majorarea nivelului de glucagon a jeun la pacienţii grupului IV cu HCV B, versus persoanele sănătoase.

17. În HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-a atestat creşterea activităţii dialdehidei malonice (marker POL) în toate intervalele PEG, comparativ cu parametrii similari din lotul-martor, mai exprimată la femei. La bolnavii din grupul I a fost determinată o scădere a glutation-reductazei, catalazei, ceruloplasminei în toate intervale PEG (1-3), a glutation-peroxidazei (PEG 2) şi superoxidismutazei (PEG 1, 2). În HCV B forma HBeAg+ a fost stabilită influenţa sexului pacienţilor asupra activităţii catalazei (activitatea catalazei mai mare la femei, PEG 2) şi a vârstei lor asupra indicilor POL/SAO (GR – PEG 1, GP – PEG 1,3, CP – PEG 1-3).

18. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic s-a înregistrat creşterea semnificativă a dialdehidei malonice în toate intervalele probei (PEG 1-3), mai exprimată fiind la femei. În HCV B (grupul II) s-a determinat scăderea semnificativă a enzimelor sistemului antioxidant (glutation-reductaza, catalaza PEG 1-3 şi superoxidismutaza

PEG 2, 3), cu majorarea indicilor glutation-peroxidazei (PEG 2, 3). Cea mai redusă activitate a GR în grupul II de bolnavi s-a determinat la 60 min. după stimularea cu glucoză şi eufilină la femei, iar ceruloplasmina a fost cea mai joasă la bărbaţi (PEG 1, 2). La bolnavii cu HCV B din grupul II cu vârsta mai mare de 40 de ani s-au depistat valori mai înalte ale superoxidismutazei (PEG 1-3), comparativ cu pacienţii mai tineri, iar la cei cu vârsta sub 40 de ani s-a asociat cu scăderea mai semnificativă a activităţii catalazei la 120 min. PEG.

19. În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost determinată creşterea dialdehidei malonice (PEG 1, 3), aceasta fiind mai exprimată la pacienţii supraponderali (PEG 1-3). În grupul III a fost atestată scăderea activităţii glutation-reductazei şi a concentraţiei ceruloplasminei în toate intervalele PEG, concomitent cu creşterea glutation-peroxidazei (PEG 2, 3), comparativ cu parametrii similari din lotul-martor. Activitatea GR (PEG 1, 2), SOD (PEG 2), CP (PEG 1-3), CAT (PEG 2) la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a fost influenţată de masa corporală, iar valorile ceruloplasminei (PEG 3) au fost influenţate de sexul masculin.

20. Analiza comparativă a markerilor sistemului SAO în diferite forme ale HCV B a evidenţiat modificări mai exprimate (diminuarea activităţii catalazei, ceruloplasminei), cu creşterea SOD, la pacienţii cu HCV B cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic.

5. HEPATITELE CRONICE VIRALE *C* LA ADULȚI ÎN FUNCŢIE DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC

5.1 Funcţia ficatului pe baza sindroamelor hepatice de citoliză (în dinamica probei cu glucoză şi eufilină), colestază, sindromului imunoinflamator, hepatopriv în hepatita cronică virală C la adulți, în funcţie de activitatea procesului hepatic

Au fost luaţi în evidenţă 127 de pacienţi cu HCV C, dintre care 47,24% (60) femei şi 52,76% (67) bărbaţi. Pacienţii cu vârsta mai mică de 40 de ani au constituit 50,39% (64), iar cei cu vârsta mai mare de 40 de ani – 49,61% (63). Majoritatea bolnavilor aveau masa corporală normală (sau scăzută) – 70,08% (89), iar 29,92% (38) erau supraponderali. Lotul-martor a fost constituit din 62 de persoane practic sănătoase, fără patologie concomitentă şi cu anamneză eredocolaterală neagravată pentru patologia ficatului, neuroendocrină, metabolico-genetică. Aceste persoane au servit în calitate de control pentru studierea indicatorilor biochimici ce caracterizează funcţia hepatică. Ponderea bărbaţilor în lotul-martor a fost de 54,84% (34), femeile au constituit 45,16% (28). Repartizarea după vârstă a persoanelor sănătoase: mai tineri de 40 de ani – 20,97% (13), cu vârsta mai mare de 40 de ani – 79,03% (49). Toate persoanele din lotul-martor examinate aveau masa corporală normală (Figura 5.1.1)

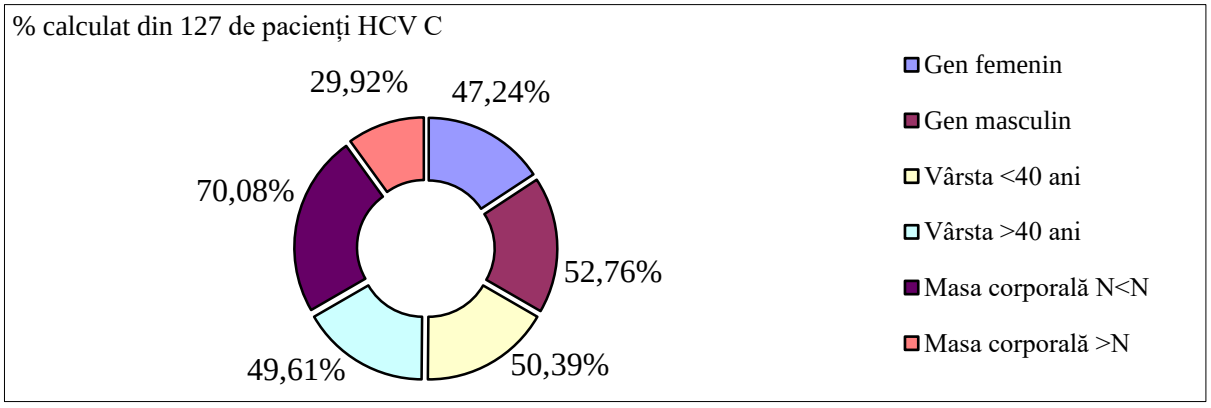


Fig. 5.1.1. Repartizarea pacienţilor cu HCV C (127)

Din totalul de 62 de persoane sănătoase, 30 au servit în calitate de control la studierea profilului hormonal în grupurile de pacienţi cu patologie hepatică şi pentru efectuarea analizei comparative a indicatorilor sistemului POL/SAO între lotul-martor şi bolnavii cu HCV B şi HCV C.

În baza datelor anamnestice, la bolnavii cu hepatite cronice virale C s-a stabilit următoarea frecvenţă a factorilor de risc: alimentaţie incorectă – 100% (127); intervenţii chirurgicale invazive – 51,18% (65), consum excesiv/abuziv de alcool – 36,22% (46), fumatul – 30,7% (39).

Mai rar a fost menţionat icterul suportat în trecut – 28,35% (36), contactul habitual sau profesional cu substanţele toxice – 20,47% (26), traume fizice – 19,68% (25). Anamneza eredocolaterală agravată a fost prezentă la 10,24% (13) din cei examinaţi (Figura 5.1.2).

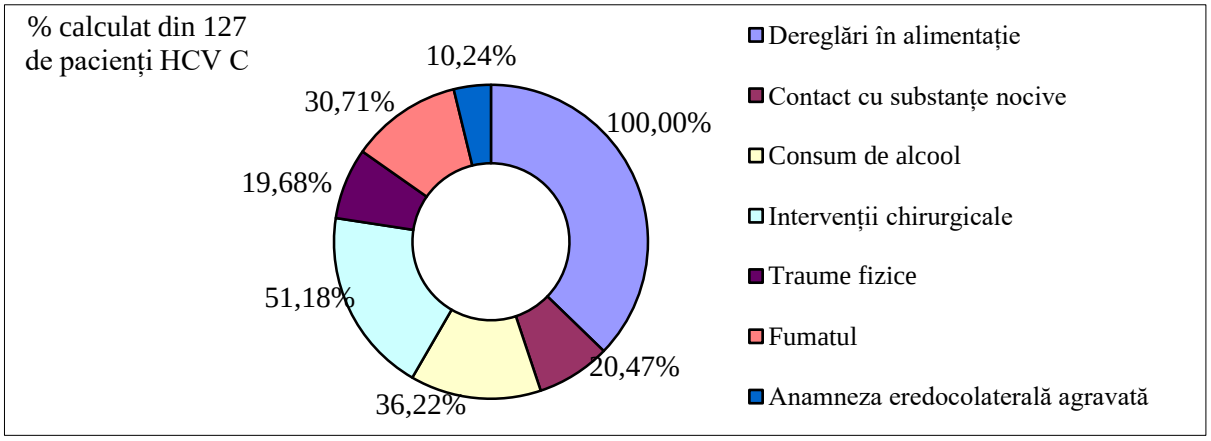


Fig. 5.1.2. Factorii de risc în HCV C (127 pacienţi)

Examenul obiectiv al pacienţilor cu HCV C a evidenţiat prezenţa sindromului astenovegetativ la 40,08% (89) şi a celui dispeptic – la 94,49% (120). Hepatomegalia s-a depistat în 84,25% (107) cazuri, palparea în regiunea hipocondrului drept a fost însoţită de senzaţii dureroase la 79,53% (101) din pacienţi, 34,65% (44) din bolnavi au menţionat dereglări de scaun (abundent, instabil, de 2-3 ori pe zi şi mai frecvent), xerostomia a fost prezentă în 30,71% (39) cazuri. Simptome clinice care reflectă inflamaţia vezicii biliare s-au determinat la 14,17% (18) din bolnavii cu HCV C, splenomegalia – în 11,81% (15) cazuri (Figura 5.1.3).

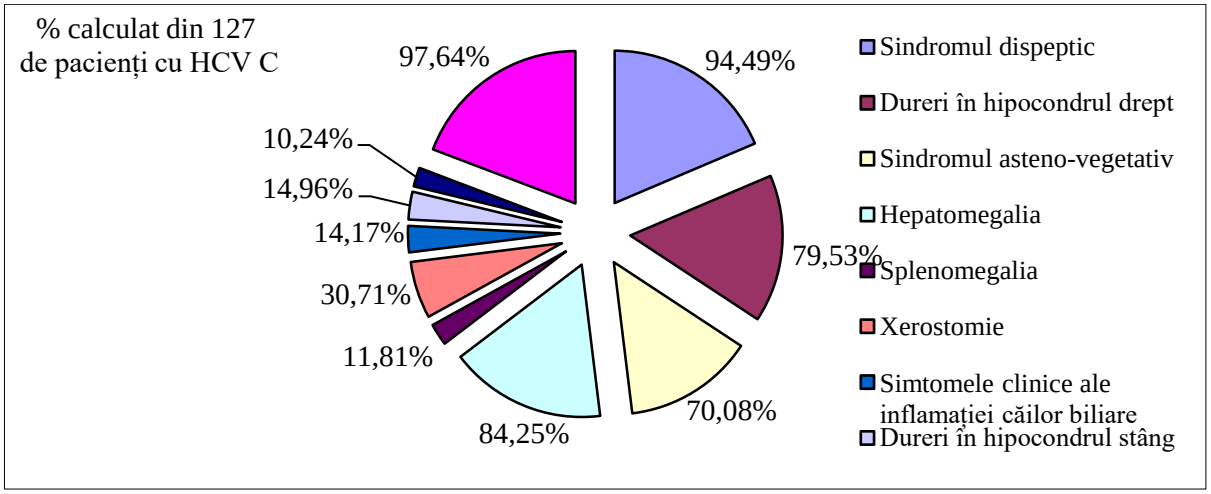


Fig. 5.1.3. Frecvenţa simptomelor şi sindroamelor clinice în HCV C (127 pacienţi)

Analiza comparativă a frecvenţei diferitor factori de risc la pacienţii cu HCV C şi HCV B a pus în evidenţă o pondere mai mare a intervenţiilor chirurgicale în trecut şi contactul mai

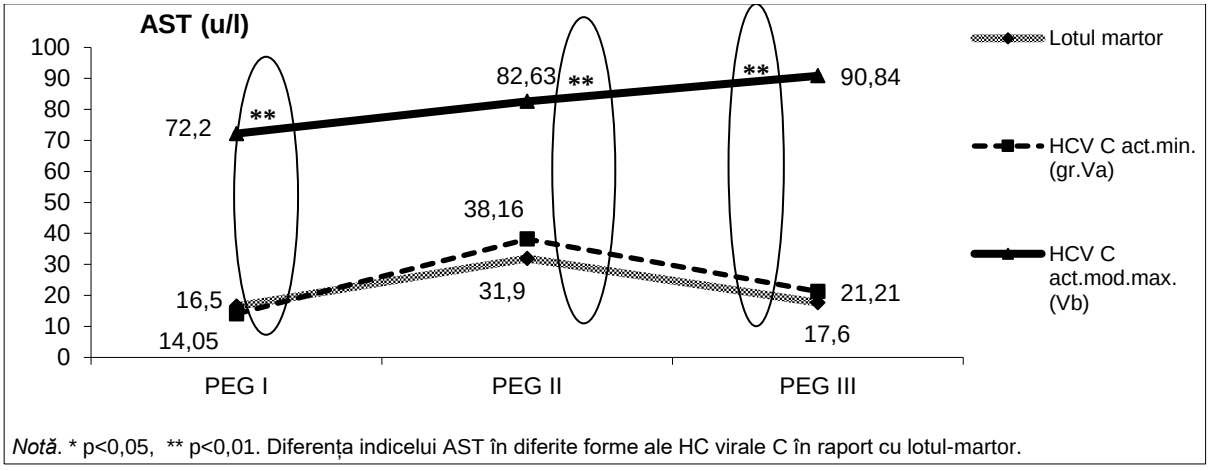
frecvent cu substanţe toxice la persoanele cu HCV B, iar prezenţa icterului în anamneză, fumatul şi anamneza eredocolaterală agravată au avut o frecvenţă mai mare printre pacienţii cu HCV C.

De asemenea, a fost comparat spectrul manifestărilor clinice evaluate la bolnavii cu HCV C şi HCV B. Sindromul astenovegetativ, hepatomegalia, senzaţiile dureroase în hipocondrul drept s-au diagnosticat mai frecvent în HCV C, iar simptomele de colecistită, pancreatită, dereglările de scaun mai des au fost prezente la pacienţii cu HCV B.

Starea funcţională a ficatului în hepatita cronică virală C cu activitate minimală a procesului hepatic patologic (grupul Va)

Sindromul citolitic

La bolnavii cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic au fost studiaţi markerii de citoliză (*ALT, AST* şi *F-1-FA*) a jeun şi în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină (PEG) la intervale de 60 şi de 120 de minute. Activitatea enzimelor studiate (ALT, AST, F-1-FA), (PEG 1-3) la pacienţii grupului Va nu s-a deosebit semnificativ de parametrii similari determinaţi în lotul-martor. Markerii sindromului de citoliză nu au fost influenţaţi de sexul şi masa corporală a persoanelor incluse în studiu. Totuşi, caracterul enzimogramelor la pacienţii cu HCV C cu activitate minimală a avut unele particularităţi, comparativ cu cinetica enzimelor de citoliză la persoanele sănătoase. În lotul-martor s-a depistat creşterea activităţii ALT (44,66±1,74 u/l, p<0,01) şi AST (31,90±2,20 u/l, p<0,01) după stimulare (PEG 2), versus valorile iniţiale (24,94±1,74; 16,50±1,10 u/l), urmată de revenirea lor către finele probei. În mod similar, la persoanele sănătoase s-a înregistrat ascensiunea F-1-FA la 60 min. PEG (0,77±0,03 un, p<0,01), versus valorile a jeun (0,45±0,05 un).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui AST în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.1.5. Activitatea AST în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

În contrast, enzimogramele ALT şi AST ale pacienţilor din grupul Va nu au constatat revenirea activităţii transaminazelor la nivelul iniţial, deşi s-a produs creşterea ALT (37,16±3,86 u/l, p<0,05) şi AST (38,16±9,87 u/l, p<0,05) la 60 min. după stimulare cu glucoză şi eufilină, versus valorile a jeun (25,89±3,10 u/l; 14,05±1,66 u/l), (Figurile A1.5.1.4; 5.1.5). Cinetica F-1-FA s-a deosebit prin lipsa ascensiunii la 60 min. PEG în grupul dat de pacienţi.

Curba activităţii ALT în dinamica PEG la femeile din grupul Va a avut aspect mai aplatizat, comparativ cu bărbaţi, cu lipsa ascensiunii acesteia la 60 min. PEG. La pacienţii cu surplus de masă corporală, creşterea activităţii la 60 min. după stimulare (ALT – 43,67±4,94 u/l, p<0,05; AST – 32,33±3,84 u/l, p<0,01) a fost mai evidentă, versus valorile iniţiale (26,89±4,51 u/l; 12,56±1,96 u/l), dar fără revenirea adecvată a fermenţilor către finele probei, caracteristică pentru pacienţii normoponderali.

Valori ale ALT (PEG 2, p<0,01) şi AST (PEG 2,3 p<0,01, p<0,05) mai semnificative s-au determinat la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani, comparativ cu pacienţii mai tineri. Deşi revenirea transaminazelor până la valorile iniţiale către finele probei nu a fost caracteristică bolnavilor din acest grup, indiferent de vârsta lor.

Rezultatele prezentate în HCV C cu activitate mininală sugerează prezenţa modificărilor cineticii transaminazelor şi a F-1-FA după stimularea cu glucoză şi eufilină.

Sindromul de colestază

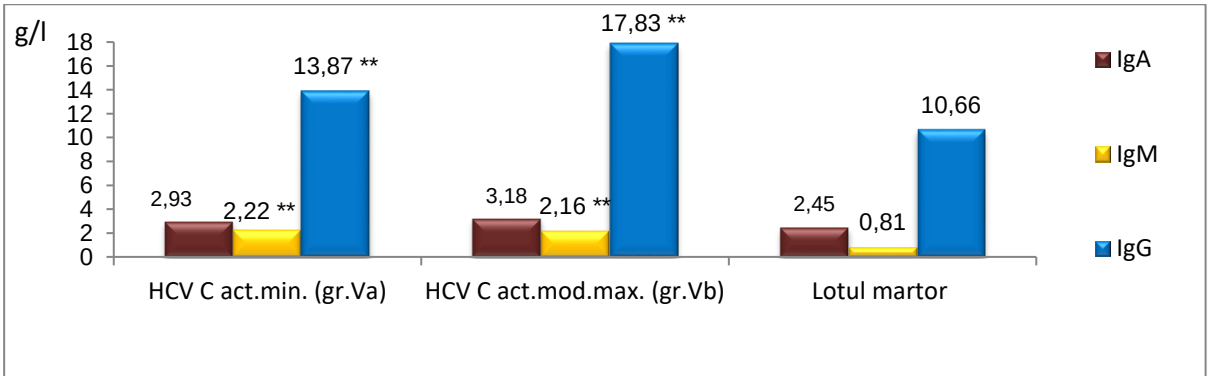
În HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic s-a determinat creşterea concentraţiei *trigliceridelor* (1,56±0,20 mmol/l, p<0,01), comparativ cu valorile lotului-martor (0,83±0,04 mmol/l), (Figura A1.5.1.6). Valorile medii de grup pentru *bilirubină şi fracţiile ei*aβ-lipoproteide, colesterol, fosfatază alcalină nu s-au deosebit de parametrii similari la persoanele sănătoase (Figura A1.5.1.7). Femeile şi bărbaţii din grupul Va au avut valori comparabile ale markerilor de colestază. Influenţa vârstei a fost determinată prin valori mai înalte ale bilirubinei conjugate (3,63±0,45 mcmol/l, p<0,05) şi ale trigliceridelor (1,98±0,02 mmol/l, p<0,01) la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani, comparativ cu bolnavii mai tineri (1,56±0,78 mcmol/l; 1,42±0,21 mmol/l). Surplusul ponderal s-a asociat cu creşterea concentraţiei trigliceridelor (1,71±0,20 mmol/l, p<0,01) versus valorile respective la pacienţii normoponderali.

Sindromul imunoinflamator

Studierea markerilor sindromului imunoinflamator în HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic a pus în evidenţă o *limfocitoză relativă* – 32,44±1,98%, p<0,05 – comparativ cu persoanele sănătoase (24,88±1,52%). Analiza comparativă a fracţiilor *globulinelor* la bărbaţii acestui grup a arătat creşterea α1 (7,23±0,53%, p<0,01) şi α2 (11,24±1,52%, p<0,01),

comparativ cu valorile la femei (3,40±0,01%; 7,90±0,01%), pe când femeile cu HCV C cu activitate minimală au avut concentraţii de γ-globuline (27,60±0,06%, p<0,01) mai înalte, versus indicii respectivi la bărbaţii (17,59±0,87%). În prezenţa obezităţii s-au înregistrat valori mai crescute ale globulinelor totale (56,24±0,01%, p<0,01), versus pacienţii normoponderali (36,66±0,01%). De asemenea, la bolnavii cu exces ponderal s-au determinat concentraţii mai mari de α2-globuline (13,39±0,01%, p<0,01). Pacienţii normoponderali s-au deosebit prin concentraţii mai mari ale fracţiilor globulinelor α1 (8,33±0,01%, p<0,01) şi γ (25,00±0,01%, p<0,01), versus valorile la pacienţii supraponderali (6,48±0,01%; 18,81±0,01%).

A fost atestată creşterea semnificativă a *imunoglobulinelor IgM* (2,22±0,26 g/l, p<0,01), *IgG* (13,87±1,20 g/l, p<0,01), *IgE* (113,33±15,38 u/l, p<0,01) şi *CIC* (119,67±26,18 un, p<0,01) în grupul Va de bolnavi cu HCV C, comparativ cu persoanele din lotul-martor (IgM – 0,81±0,04 g/l; IgG – 10,66±0,31 g/l; IgE – 50,80±4,28 u/l; CIC – 37,80±3,46 un), (Figura 5.1.8). Vârsta pacienţilor nu a influenţat asupra nivelului imunoglobulinelor şi CIC. S-a determinat influenţa masei corpului asupra concentraţiei IgE: la pacienţii cu obezitate, acest indice a fost mai mare versus bolnavii normoponderali (p<0,01). Concentraţia CIC a fost mai mare în caz de masă corporală normală (169,33±27,72 un, p<0,01), versus datele înregistrate la pacienţii supraponderali (70,00±10,19 un). Femeile cu HCV C cu activitate minimală au avut valori IgM (2,58±0,38 g/l, p<0,05) şi CIC (157,27±26,03 un, p<0,01) mai crescute, comparativ cu bărbaţii (60,57±9,33 un).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui imunoglobulinelor în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.1.8. Activitatea imunoglobulinelor în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

Sindromul hepatopriv

Studierea parametrilor ce caracterizează sindromul hepatopriv (protrombina, fibrinogenul, proteina totală, albumina, ureea) în HCV C cu activitate minimală nu a demonstrat devieri semnificative ale acestor indici, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor.

Starea funcţională a ficatului în hepatita cronică virală C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul Vb)

Sindromul citolitic

La bolnavii cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (grupul Vb) s-a determinat creşterea semnificativă a *ALT* (124,45±12,93 u/l, p<0,01; 148,89±18,73 u/l, p<0,01; 150,16±18,17 u/l, p<0,01) şi *AST* (72,20±9,03 u/l, p<0,01; 82,63±9,93 u/l, p<0,01; 90,84±9,76 u/l, p<0,01) în toate intervalele probei de stimulare cu glucoză şi eufilină (PEG), comparativ cu parametrii similari evaluaţi la persoanele sănătoase din lotul-martor (ALT – 24,94±1,74 u/l; 44,66±1,74 u/l; 24,36±1,32 u/l; AST – 16,50±1,10 u/l; 31,90±2,20 u/l; 17,60±1,65 u/l), (Figurile A1.5.1.4; 5.1.5).

Menţionăm aspectul aplatizat al enzimogramelor transaminazelor, cu lipsa vârfului de ascensiune a acestora la 60 min. după stimulare în dinamica PEG. Activitatea şi forma enzimogramelor transaminazelor nu au fost influenţate de sexul pacienţilor. Însă, în prezenţa obezităţii, activitatea ALT (PEG 1 – 188,33±19,85 u/l, p<0,01; PEG 2 – 202,33±18,66 u/l, p<0,01) şi AST (PEG 1 – 95,00±8,99 u/l, p<0,05) a fost superioară, comparativ cu valorile respective la pacienţii din grupul Vb normoponderali (ALT: PEG 1 – 113,18±13,01 u/l; PEG 2 – 138,88±10,64 u/l; AST: PEG 1 – 68,18±7,20 u/l). Activitatea transaminazelor ALT (PEG 3 – 211,33±30,64 u/l, p<0,05) şi AST (PEG 2 – 112,33±17,36 u/l, p<0,05; PEG 3 – 127,17±15,81 u/l, p<0,01) a fost mai crescută la pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală, cu vârsta mai mare de 40 de ani, versus pacienţii sub 40 de ani (ALT: PEG 3 – 121,92±18,80 u/l; AST: PEG 2 – 68,92±10,04 u/l, PEG 3 – 74,08±9,04 u/l).

Sindromul colestatic

În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic au fost studiaţi markerii sindromului colestatic. Cu excepţia bilirubinei conjugate şi a trigliceridelor, nu au fost obţinute diferenţe între valorile indicatorilor de colestază la bolnavii din grupul Vb, comparativ cu lotul-martor. Concentraţia *trigliceridelor* în acest grup (1,12±0,10 mmol/l, p<0,01) a fost semnificativ crescută, versus lotul-martor (0,83±0,04 mmol/l), (Figura A1.5.1.6). Atât trigliceridele (1,24±0,12 mmol/l), cât şi nivelul *colesterolului* (5,17±0,57 mmol/l, p<0,01) au avut valori mai înalte la bărbaţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală, versus indicii respectivi la femei (0,82±0,09 mmol/l; 3,48±0,30 mmol/l corespunzător). Prezenţa obezităţii la pacienţii grupului dat (1,22±0,16 mmol/l, p<0,01) s-a asociat cu concentraţii de trigliceride mai crescute,comparativ cu bolnavii normoponderali (0,76±0,02 mmol/l). În HCV C cu activitate moderat-maximală s-a depistat creşterea *bilirubinei*, în special a fracţiei ei conjugate (2,40±0,50

mcmol/l, p<0,05) şi a celei neconjugate (15,41±2,77 mcmol/l, p<0,05), comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor (Figura A1.5.1.7).

Sindromul imunoinflamator

În HCV C cu activitate moderat-maximală a fost determinată tendinţa către *limfocitoza* relativă la pacienţii normoponderali şi la pacienţii de sex masculin. A fost atestată creşterea *globulinelor* (58,33±1,18%, p<0,01), în special a fracţiilor α1 (7,50±0,59%, p<0,01) şi γ (25,17±0,12%, p<0,01), comparativ cu datele similare din lotul-martor. Femeile au avut concentraţii mai mari de globuline totale (p<0,01), ale fracţiilor α2 (p<0,01) şi β (p<0,01), comparativ cu bărbaţi. În prezenţa surplusului ponderal s-a determinat creşterea globulinelor totale (p<0,01) şi a fracţiilor α2 (p<0,01) şi β (p<0,01), versus pacienţii normoponderali din grupul Vb.

Parametrii imunităţii umorale *IgA* (3,18±0,24 g/l, p<0,01), *IgM* (2,16±0,17 g/l, p<0,01), *IgG* (17,83±0,93 g/l, p<0,01) şi *CIC* (298,22±35,77 un, p<0,01) în HCV C cu activitate moderat-maximală au fost mai înalţi, comparativ cu indicii similari apreciaţi la persoanele din lotul-martor (IgA – 2,45±0,10 g/l; IgM – 0,81±0,04 g/l; IgG – 10,66±0,31 g/l; CIC – 37,80±3,46 un), (Figurile 5.1.8; A1.5.1.9). Bolnavii grupului Vb cu vârsta mai mare de 40 de ani au avut concentraţii mai mari de IgA (3,38±0,30 g/l, p<0,05), versus persoanele sub 40 de ani (2,64±0,14, g/l). Obezitatea la pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală s-a asociat cu valori mai crescute de IgG (20,49±0,77 g/l, p<0,05) şi CIC (443,33±47,13 un, p<0,01), în comparaţie cu bolnavii normoponderali (17,33±0,10 g/l; 269,20±34,58 un). Modificările parametrilor ce caracterizează sindromul imunoinflamator nu s-au deosebit în funcţie de sexul pacienţilor, fiind similare la femei şi la bărbaţi.

Sindromul hepatopriv

În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-a determinat o scădere a concentraţiei *albuminelor* (41,67±1,18%, p<0,01), versus lotul-martor. Scăderea nivelului de albumine serice a fost mai exprimată la pacienţii cu surplus ponderal (p<0,01).

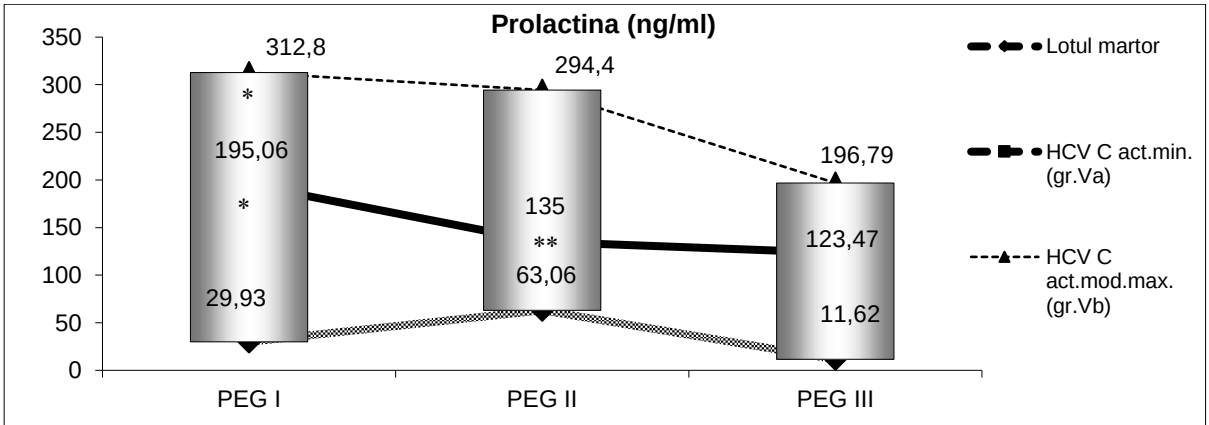
5.2. Profilul hormonal în hepatita cronică virală C la adulți (hormonii hipofizari, adrenali, tiroidieni şi pancreatici) în dinamica probei cu glucoză şi eufilină

Profilul hormonal în hepatita cronică virală C cu activitate minimală a procesului hepatic (grupul Va)

Hormonii axuluii hipofizar-adrenal

Somatotropina. Pentru lotul-martor a fost caracteristică scăderea valorilor STH în dinamica PEG 2, 3 (0,36±010 ng/ml, p<0,01; 0,54±0,08 ng/ml, p<0,01) după stimulare cu glucoză şi eufilină, în raport cu nivelul iniţial. Acest fenomen lipseşte la pacienţii din grupul Va, manifestându-se printr-o curbă *STH* aplatizată. Rezultatele determinării concentraţiei somatotropinei la bolnavii cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic (grupul Va) relevă diminuarea acestui parametru a jeun (0,42±0,18 ng/ml, p<0,01), comparativ cu datele obţinute la persoanele sănătoase (1,32±0,16 ng/ml), (Figura A1.5.2.1).

Prolactina. Hormonograma *prolactinei* în lotul-martor s-a caracterizat prin creşterea concentraţiei hormonului în PEG 2, 3 (63,06±8,09 ng/ml, p<0,01; 111,62±14,39 ng/ml, p<0,01) după stimulare, în raport cu valorile iniţiale (29,93±6,42 ng/ml). La bolnavii cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic (grupul Va) a fost depistată o creştere a prolactinei a jeun (195,06±71,46 ng/ml, p<0,05) şi la 60 min. PEG (135,35±20,37 ng/ml, p<0,01), comparativ cu parametrii similari la persoanele sănătoase. În grupul de pacienţi cu HCV C (Va), curba cineticii prolactinei a avut un aspect uniform (Figura 5.2.2).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui prolactina în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

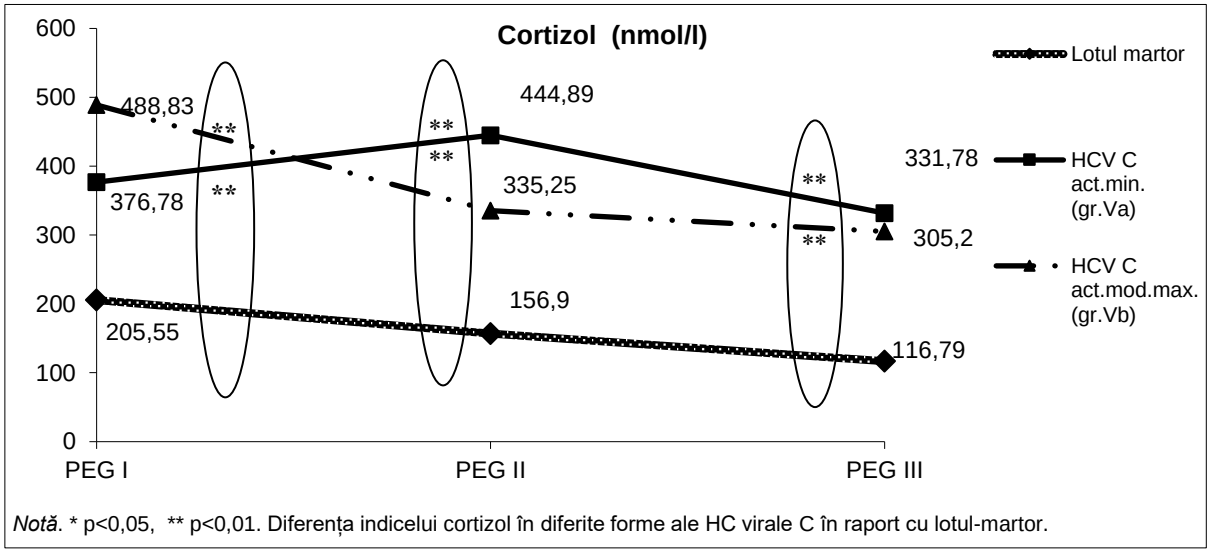
Fig. 5.2.2. Activitatea prolactinei în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

Corticotropina (ACTH) – *cortizolul.* Curba cineticii corticotropinei la persoanele sănătoase din lotul-martor s-a caracterizat prin creşterea veridică a valorilor la 60 min. PEG (52,32±4,81 pg/ml, p<0,01), în raport cu cele iniţiale a jeun (24,44±2,28 pg/ml).

În HCV C cu activitate minimală (grupul Va), concentraţia ACTH a jeun a fost comparabilă cu indicii lotului-martor. În dinamica PEG 2, 3, la pacienţii grupul Va s-a determinat o creştere uşoară a valorilor ACTH, comparativ cu cele iniţiale. Aspectul general al curbei corticotropinei s-a deosebit prin valori mai scăzute la 60 min. PEG ($p<0,01$) şi mai crescute la 120 min. PEG ($p<0,05$), versus lotul-martor. Hormonograma ACTH la aceşti pacienţi are aspect uniform, fără creştere adecvată la 60 min. PEG, caracteristică persoanelor sănătoase (Figura A1.5.2.3).

Concomitent cu testarea ACTH, în toate grupurile de bolnavi a fost studiat nivelul *cortizolului* în dinamica PEG. Stimularea cu glucoză şi eufilină în lotul-martor a condiţionat scăderea veridică a valorilor cortizolului PEG 2, 3 (156,90±3,36 nmol/l, $p<0,01$; 116,79±8,90 nmol/l, $p<0,01$), în raport cu valorile iniţiale (205,55±5,91 nmol/l).

La bolnavii cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic, curba cineticii



Notă. * $p<0,05$, ** $p<0,01$. Diferența indicelui cortizol în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

cortizolului are aspect uniform, cu lipsa scăderii veridice a concentraţiei hormonului ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină. Concentraţiile cortizolului în grupul Va (PEG 1-3 – 376,78±39,85 nmol/l, $p<0,01$; 444,89±53,24 nmol/l, $p<0,01$; 331,78±25,88 nmol/l, $p<0,01$) sunt superioare, în comparaţie cu parametrii similari din lotul-martor (Figura 5.2.4).

Fig. 5.2.4. Activitatea cortizolului în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

Hormonii ce reflectă funcţia glandei tiroide

În scopul evaluării stării funcţionale a glandei tiroide la pacienţii cu HCV C, au fost studiaţi hormonii tiroidieni – *tiroxina (T_4)* şi *triodtironina (T_3)*, precum şi hormonul hipofizar ce modulează secreţia acestora – *tireotropina (TSH)*. Toţi hormonii au fost evaluaţi în dinamica

probei de stimulare cu glucoză şi eufilină. Determinarea afectării autoimune a glandei tiroide a fost posibilă prin testarea titrului de anticorpi antitiroidieni către tireoperoxidază (*anti-TPO*) şi către tireoglobulină (*anti-TG*). La majoritatea bolnavilor a fost efectuat examenul ecografic al glandei tiroide şi al ficatului, iar în cazurile de diagnostic dificil s-a efectuat biopsia acestor organe.

Prin examenul clinico-paraclinic complex, la pacienţii cu HCV C au fost diagnosticate următoarele stări funcţionale tiroidiene: eutireoză – la 58,27% (79) persoane (grupul V-I), hiperfuncţie tiroidiană – în 22,83% (29) cazuri (grupul V-II), hipofuncţia glandei tiroide – 18,90% (29) pacienţi (grupul V-III). Anterior a fost prezentată repartizarea pe grupuri a pacienţilor cu HCV C în funcţie de activitate procesului hepatic: grupul Va – HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic şi grupul Vb – HCV C cu activitate moderat-maximală a bolii.

Cercetarea indicatorilor sindroamelor biochimice hepatice de bază a pus în evidenţă faptul că la pacienţii cu HCV C asociată cu hipertireoidie a fost determinată mai frecvent o activitate moderată – 62,07% (18) şi o activitate maximală a procesului hepatic – 13,79% (4), comparativ cu cele asociate cu hipotireoidia – 45,94% (34) şi 9,46% (7) sau cu eutiroidia – 45,83% (11) şi 4,17% (1) respectiv.

Totodată, la toţi bolnavii cu HCV C au fost cercetaţi parametrii ce caracterizează funcţia glandei tiroide, cu aprecierea concomitentă a statutului imunologic în funcţie de prezenţa sau absenţa anti-tireoglobulinei (anti-TG) şi anti-tireoperoxidazei (anti-TPO). Testarea triiodtironinei (*T_3*) (1,82±0,04 nmol/l) nu a determinat modificări semnificative ale acesteia la majoritatea bolnavilor – 58,27% (74 – grupul V-I), comparativ cu grupul de control (1,76±0,03 nmol/l). În grupurile de pacienţi cu hiper- sau hipotireoidie, concentraţia T_3 a avut valori medii (2,98±0,06 nmol/l, $p<0,01$ şi respectiv 1,31±0,07 nmol/l $p<0,01$), comportând diferenţe statistice, versus indicii similari din grupul persoanelor sănătoase (1,76±0,03 nmol/l). Prezenţa *anticorpilor anti-TPO* nu a influenţat concentraţia T_3. Cele mai mari concentraţii de *T_4* s-au determinat la pacienţii cu HCV C cu hiperfuncţie tiroidiană (159,97±7,14 nmol/l – la 24,41% sau în 31 cazuri), depăşind veridic parametrii determinaţi în lotul-martor ($p<0,01$) şi la pacienţii cu hipotireoză (71,19±6,19 nmol/l, $p<0,01$ – în 14,17% sau 18 cazuri). Concentraţia T_4 la bolnavii cu HCV C cu anticorpi TPO pozitivi a fost mai înaltă (126,03±5,14 nmol/l, $p<0,01$), versus pacienţii cu anti TPO negativi (103,29±0,01 nmol/l, $p<0,01$).

Prezenţa anticorpilor anti-TPO nu a influenţat concentraţia T_3. În acelaşi timp, nivelul T_4 la bolnavii cu HCV C cu anticorpi TPO pozitivi a fost mai înalt (126,03±5,14 nmol/l, $p<0,01$),

versus datele la pacienţii cu anti-TPO negativi (103,29±0,01 nmol/l). La Bolnavii cu HCV C examinaţi au fost depistaţi anticorpii anti-tireoglobulină în 18,89% (24) cazuri (55,17±4,28 iu/ml), versus datele corespunzătoare la persoanele sănătoase (25,32±2,14 iu/ml).

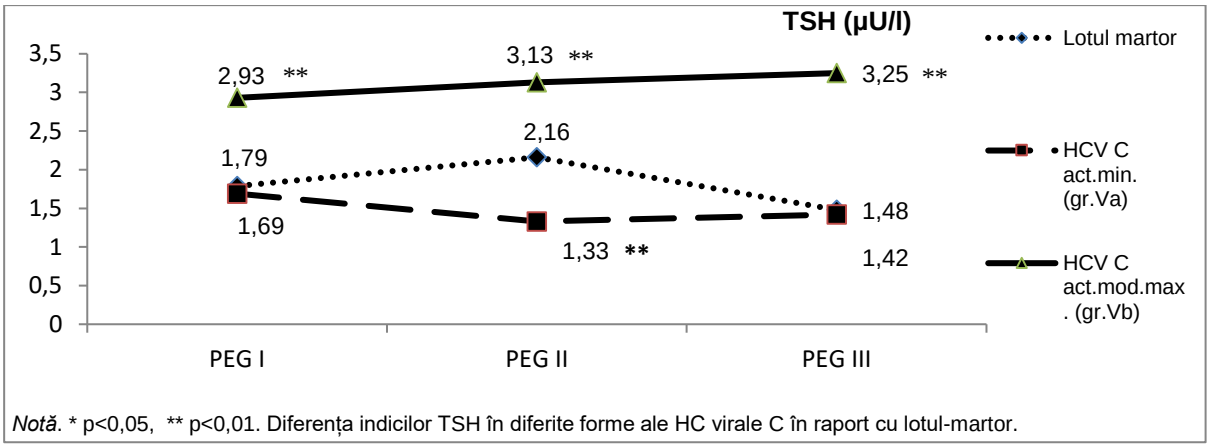
Un argument important ce confirmă afectarea glandei tiroide prin mecanisme autoimune este decelarea anticorpilor anti-tireoglobulină la 18,89% (24) din pacienţii examinaţi. În HCV C, titrul anticorpilor anti-TG a fost mai înalt (55,17±4,28 ui/ml), în comparaţie cu persoanele sănătoase. Cele mai înalte titre de anticorpi s-au determinat la pacienţii cu HCV C asociată cu hipotireoză, comparativ cu cele asociate cu eutireoza sau cu hipertireoza. La bolnavii cu HCV C s-a observat un paralelism între depistarea anticorpilor către tireoglobulină şi a anticorpilor anti-tireoperoxidază. Bolnavii cu HCV C cu anticorpi anti-TPO+ au avut titre de anti-TG mai înalte (52,87±2,19 ui/ml), comparativ cu cei cu titre negative anti-TPO (43,76±1,82ui/ml) şi cu persoanele sănătoase ($p<0,01$). Titre pozitive anti-TPO s-au depistat la 40,15% (51), iar anti-TPO negativi – la 59,85% (76) din pacienţii cu HCV C.

În lotul-martor, stimularea cu glucoză şi eufilină a condus la scăderea considerabilă a concentraţiilor T_3 şi T_4 la 60 min. ale probei.

Hormonii glandei tiroide au fost investigaţi în dinamica PEG la pacienţii cu HCV C în funcţie de activitatea procesului hepatic. Rezultatele obţinute evidenţiază valori superioare de T_3 PEG 1, 2 (1,91±0,06 nmol/l, $p<0,05$; 1,96±0,08 nmol/l, $p<0,01$) în grupul Va, comparativ cu parametrii respectivi din lotul-martor (1,76±0,03 nmol/l şi respectiv 1,18±0,04 nmol/l). Totuşi, concentraţia T_4 în HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic nu s-a deosebit semnificativ de acelaşi indice la persoanele sănătoase în toate intervalele PEG (Figurile A1.5.2.5; A1.5.2.6).

În grupul de pacienţi cu HCV C cu activitate minimală, curbele cineticii hormonilor tiroidieni au avut aspect uniform, cu lipsa scăderii veridice a nivelului T_3 şi T_4 ca răspuns la stimularea PEG.

Concomitent cu testarea hormonilor tiroidieni (T3 şi T4), la pacienţii cu HCV C incluşi în studiu a fost determinată concentraţia hormonului hipofizar (TSH). La majoritatea bolnavilor din grupul Va – 62,20% (79) – au fost înregistrate valori de TSH normale.



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor TSH în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.2.7. Activitatea TSH în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

Cele mai înalte valori de TSH au fost determinate la pacienţii cu HCV C asociată cu hipotireoză, dintre care la 15,79% (20) s-au atestat cifre crescute de TSH , iar nivelul mediu la acest grup (5,98±0.19 µU/l) a depăşit veridic valorile TSH determinate în grupul cu eutiroidie (p<0,01) şi în cel cu hipertirodie (2,19±0,08 µU/l, p<0,01). Prezenţa sau absenţa anticorpilor anti-TPO nu a influenţat concentraţia hormonului tireotrop la bolnavii cercetaţi.

Concomitent cu hormonii tiroidieni, a fost studiată concentraţia hormonului tireotrop hipofizar (TSH) în dinamica PEG. Valorile TSH a jeun (1,69±0,07 µU/l) în grupul Va nu s-au deosebit semnificativ de cele din lotul-martor (1,79±0,09 µU/l), cu toate că la 60 min. după stimulare, concentraţia hormonului (1,33±0,04 µU/l, p<0,01) s-a dovedit a fi mai scăzută versus indicii respectivi la persoanele sănătoase (2,16±0,03 µU/l), (Figura A5.2.7).

Curba cineticii *tireotropinei* la pacienţii cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic s-a deosebit de cea din lotul-martor prin lipsa ascensiunii la 60 min. PEG ca răspuns la stimulare.

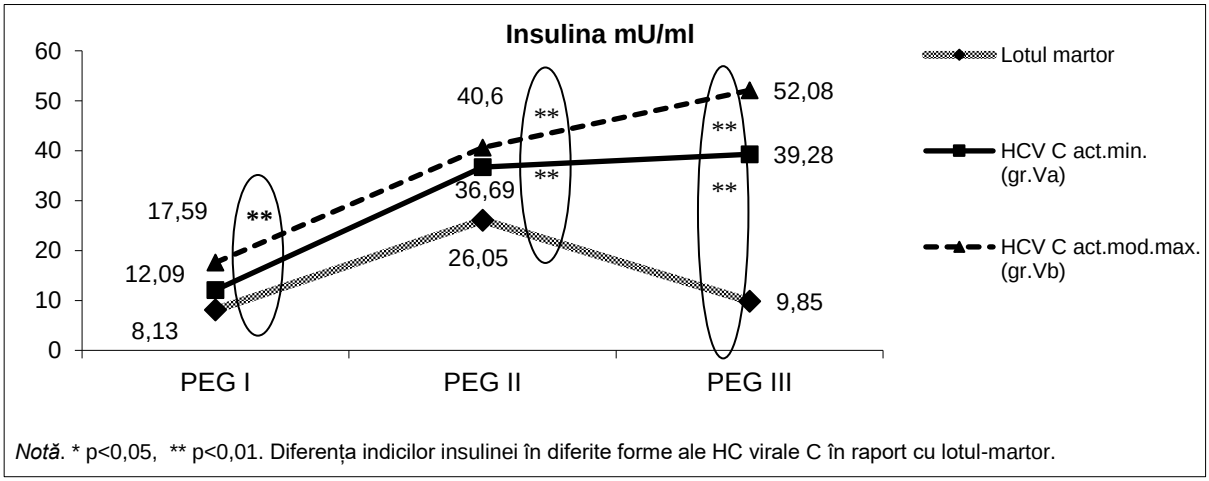
Markerii ce reflectă funcţia endocrină a pancreasului

În hepatita cronică virală C cu activitate minimală a procesului hepatic, *glicemia* PEG 1-3 nu s-a deosebit semnificativ de valorile persoanelor sănătoase (Figura A1.5.2.8). Bărbaţii grupului Va au avut concentraţii de glucoză PEG 2 (6,20±0,53 mmol/l, p<0,05) mai crescute, versus indicii respectivi la femei (4,98±0,30 mmol/l). În mod similar, creşterea mai exprimată a glicemiei la 60 min. după stimulare cu glucoză şi eufilină s-a atestat la pacienţii supraponderali (6,32±0,47 mmol/l, p<0,05), comparativ cu nivelul glicemiei PEG 2 la bolnavii normoponderali (4,88±0,33 mmol/l).

Insulinemia a jeun în grupul Va a avut valori comparabile cu cele din lotul-martor. Însă, stimularea cu glucoză şi eufilină a condiţionat în HCV C cu activitate minimală o creştere

veridică a nivelului de insulină (PEG 2 – 36,69±4,80 μu/ml, p<0,05; PEG 3 – 39,28±5,19 μu/ml, p<0,01), versus lotul-martor (26,05±1,05 μu/ml; 9,85±0,68 μu/ml), (Figura 5.2.9). Cinetica insulinei la pacienţii cu HCV C (grupul Va) s-a deosebit de cea apreciată la persoanele sănătoase, cu lipsa scăderii concentraţiei hormonului la 120 min. PEG, caracteristice lotului-martor (PEG 2 <PEG 3, p<0,01, p<0,01), în raport cu valorile iniţiale.

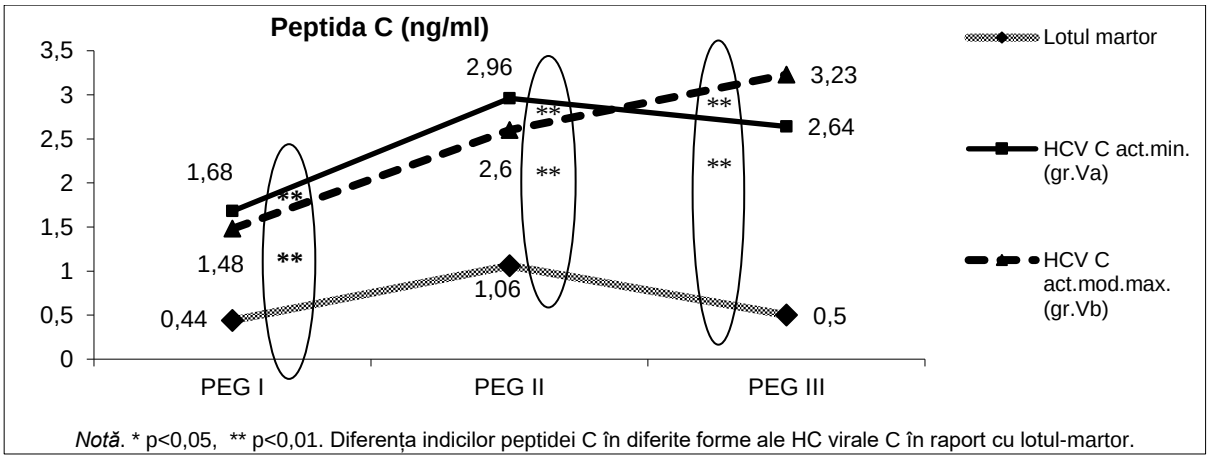
La pacienţii cu HCV C cu activitate minimală, cu vârsta mai mare de 40 de ani, s-au înregistrat concentraţii de insulină mai mari (PEG 2 – 38,73±5,15 μu/ml, p<0,01; PEG 3 – 42,05±5,45 μu/ml, p<0,01) în comparaţie cu HCV C cu activitate minimală (Va), mai tinere de 40 de ani (PEG 2 – 20,35±4,00 μu/ml; PEG 3 – 17,10±0,78 μu/ml). Cinetica insulinei nu a fost influenţată de sexul şi de masa corpului bolnavilor.



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor insulinei în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.2.9. Activitatea insulinei în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

Studierea indicelui de insulinorezistenţă *HOMA IR* în grupul examinat a pus în evidenţă creşterea acestuia în toate intervalele probei (2,23±0,03; 9,00±0,07; 7,87±0,06, p<0,01, p<0,01, p<0,01), în raport cu valorile HOMA IR din lotul-martor (1,41±0,002; 6,89±0,006; 1,83±0,003), (Figura A1.5.2.10). La bărbaţii cu HCV C cu activitate minimală s-au apreciat indici HOMA IR superiori (PEG 2 – 10,74±0,19, p<0,01), versus indicii la femei (7,71±0,08). Vârsta mai mare de 40 de ani (în grupul Va) s-a asociat cu majorarea evidentă a HOMA IR ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină (PEG 2 – 9,50±0,08, p<0,01; PEG 3 – 8,41±0,06, p<0,01), în comparaţie cu pacienţii mai tineri (5,04±0,01; 3,46±0,03).



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor peptidei C în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.2.11. Activitatea peptidei C în HC virale Cde diverse forme în diferite intervale PEG

Valorile *peptidei C* în HCV C cu activitate minimală au fost mai înalte în toate intervalele probei PEG (1,68±0,35 ng/ml, p<0,01; 2,96±0,39 ng/ml, p<0,01; 2,64±0,45 ng/ml, p<0,01), în raport cu indicii lotului-martor (0,44±0,02 ng/ml; 1,06±0,04 ng/ml; 0,50±0,01 ng/ml), (Figura 5.2.11). Cinetica peptidei C s-a caracterizat prin lipsa descreşterii concentraţiei la 120 min. PEG (2,64±0,45 ng/ml), prezente la persoanele sănătoase (0,50±0,01 ng/ml), versus valorile iniţiale (1,68±0,35 ng/ml).

La bolnavii din grupul Va cu vârsta mai mare de 40 de ani s-au determinat concentraţii crescute de peptidă C (PEG 2, 3 – 3,05±0,42 ng/ml, p<0,01; 2,78±0,47 ng/ml, p<0,01), în comparaţie cu pacienţii mai tineri din grupul dat. Sexul şi masa corpului pacienţilor nu au influenţat valorile peptidei C.

Concomitent cu determinarea insulinei şi a peptidei C, a fost studiată concentraţia *glucagonului* la pacienţii cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic. A fost detectată o creştere a valorilor glucagonului în toate intervalele probei PEG (PEG 1 – 134,75±4,93 pg/ml, p<0,01; PEG 2 – 105,25±3,50 pg/ml, p<0,01; PEG 3 – 87,50±5,16 pg/ml, p<0,05), comparativ cu indicii respectivi din lotul-martor (79,21±5,81 pg/ml; 65,87±6,92 pg/ml; 64,08±7,98 pg/ml), (Figura A1.5.2.12). La bolnavii cu vârsta mai mică de 40 de ani din grupul studiat s-au înregistrat concentraţii de glucagon PEG 2 (117,300±0,01 pg/ml, p<0,01) mai mari decât la cei peste 40 de ani (103,57±3,57 pg/ml). Nu au fost obţinute diferenţe veridice ale valorilor glucagonului în funcţie de sexul şi masa corpului bolnavilor cu HCV C cu activitate minimală.

Profilul hormonal în hepatita cronică virală C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul Vb)

Hormonii axului hipofizar-adrenal

Somatotropina. La bolnavii cu HCV C cu activitate moderat-maximală (grupul Vb), valorile *somatotropinei* PEG 1, 3 (0,70±0,03 ng/ml, p<0,01; 0,23±0,05 ng/ml, p<0,05) s-au dovedit a fi mai scăzute decât în lotul-martor. Cinetica STH în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină a fost comparabilă cu cea din lotul-martor, cu determinarea scăderii concentraţiei hormonului PEG 2, 3 (0,27±0,003 ng/ml, p<0,01; 0,23±0,05 ng/ml, p<0,01) în raport cu valorile iniţiale (Figura A1.5.2.3).

Prolactina. Concentraţia prolactinei a fost studiată la pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (grupul Vb). Comparativ cu lotul-martor, la aceşti bolnavi s-au determinat concentraţii înalte ale hormonului PEG 1, 2 (312,80±127,53 ng/ml, p<0,05; 294,40±62,85 ng/ml, p<0,01). Curba cineticii în grupul Vb s-a deosebit de cea din lotul-martor prin lipsa ascensiunii nivelului de prolactină ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină PEG (Figura 5.2.2).

Corticotropina (ACTH) – cortizolul

În grupul de pacienţi cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, curba *ACTH* s-a caracterizat prin creşterea veridică a concentraţiei hormonului la 60 min. PEG (106,67±15,42 pg/ml, p<0,05), în raport cu valorile iniţiale (67,00±11,38 pg/ml, p<0,05), urmată de scăderea ulterioară evidentă către 120 min. PEG (60,00±10,75 pg/ml), (Figura A1.5.2.1). Însă, în general, valorile ACTH în grupul Vb au fost superioare PEG 1-3 (p<0,01; p<0,01; p<0,01) celor apreciate la persoanele sănătoase.

Analiza comparativă a concentraţiei *ACTH* în dinamica PEG la bolnavii cu HCV C din grupul Vb a evidenţiat valori mai crescute ale corticotropinei la pacienţii cu activitate moderat-maximală în toate intervalele PEG (p<0,01; p<0,01; p<0,05), versus indicii la pacienţii cu activitate minimală.

În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, stimularea cu glucoză şi eufilină contribuie la scăderea concentraţiei de *cortizol* PEG 2, 3 (335,25±16,89 nmol/l, p<0,01; 305,20±18,28 nmol/l, p<0,01), în raport cu valorile iniţiale (484,83±17,27 nmol/l), (Figura 5.2.4). Grupul Vb s-a caracterizat prin concentraţii de cortizol veridic mai crescute în toate

intervalele probei PEG, în comparaţie cu parametrii respectivi din lotul-martor (p<0,01; p<0,01; p<0,01).

Cercetarea cineticii cortizolului la bolnavii cu HCV C în funcţie de activitatea procesului hepatic a pus în evidenţă valori mai mari a jeun (p<0,05) în grupul cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, comparativ cu pacienţii cu HCV C cu activitate minimală.

Hormonii ce reflectă funcţia glandei tiroide

În grupul de pacienţi cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, a fost studiată de asemenea concentraţia hormonilor tiroidieni (*T_3, T_4*) şi a tireotropinei (*TSH*). S-au determinat valori T_3 crescute PEG 1, 2 (2,18±0,07 nmol/l, p<0,01; 2,52±0,11 nmol/l, p<0,01), în comparaţie cu parametrii lotului-martor şi cu lotul de pacienţi cu HCV C cu activitate minimală (p<0,01; p<0,01), (Figura A1.5.2.5). Valorile *tiroxinei* în grupul Vb au fost majorate în toate intervalele PEG 1-3 (126,31±5,12 nmol/l, p<0,01; 129,83±8,09 nmol/l, p<0,01; 134,92±8,05 μU/l, p<0,01), versus rezultatele persoanelor sănătoase şi versus pacienţii cu HCV C cu activitate minimală. O tendinţă similară de creştere a tireotropinei s-a observat şi în grupul Vb, în comparaţie cu lotul-martor (p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi cu grupul Va (p<0,01; p<0,01; p<0,01), (Figura A1.5.2.6).

Aspectul hormonogramei *TSH* în HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-a deosebit de cinetica tireotropinei la persoanele sănătoase: creşterea activităţii TSH s-a realizat cu întârziere (la 120 min. PEG), în comparaţie cu ascensiunea TSH la 60 min. în lotul-martor, versus valorile iniţiale din grupul Vb (p<0,01, p<0,01). Nivelul TSH la bolnavii cu activitate moderat-maximală a fost superior (PEG 1-3) celui prezent la pacienţii cu activitate minimală a procesului hepatic (p<0,01; p<0,01; p<0,01), (Figura 5.2.7).

Markerii ce reflectă funcţia endocrină a pancreasului

În HCV C s-au determinat valori *glicemice* PEG 1, 3 (4,25±0,18 mmol/l, p<0,01; 4,93±0,28 mmol/l, p<0,05) mai înalte, comparativ cu indicii din lotul-martor (3,91±0,09 mmol/l; 4,17±0,11 mmol/l, p<0,05). *Insulinemia* în grupul Vb a fost mai crescută în toate intervalele probei PEG (17,59±2,61 μu/ml, p<0,01; 40,00±4,15 μu/ml, p<0,01 52,08±5,13 μu/ml, p<0,01), versus valorile insulinei la persoanele sănătoase (8,13±0,60 μu/ml; 26,05±1,02 μu/ml; 9,85±0,68 μu/ml), (Figurile A1.5.2.8; 5.2.9). Concentraţia glucozei şi cea a insulinei nu au fost influenţate de vârsta pacienţilor investigaţi. Insulinemia la femeile cu HCV C din grupul Vb a fost mai crescută la 60 min. PEG (51,73±5,12 μu/ml, p<0,05) versus bărbaţii (36,55±4,80 μu/ml). În

HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, la 60 min. PEG s-au determinat valori de insulină superioare în caz de surplus ponderal (60,50±3,18 μu/ml, p<0,01), comparativ cu pacienţii cu masa corpului normală (37,54±4,16 μu/ml, p<0,01). În HCV C, activitatea procesului hepatic nu a influenţat valorile glicemiei şi ale insulinei în toate intervalele PEG.

Indicele de insulinorezistenţă *HOMA IR* a avut valori mai crescute în HCV C cu activitate moderat-maximală în toate intervalele PEG (3,32±0,02, p<0,01; 8,77±0,07, p<0,01; 11,41±0,06, p<0,01), versus valorile respective din lotul-martor (1,41±0,002, p<0,01; 7,00±0,006, p<0,01; 1,83±0,003, p<0,01), (Figura A1.5.2.10). Creşterea HOMA IR în grupul Vb a fost mai evidentă la femei PEG 2, 3 (11,36±0,19, p<0,01; 13,58±0,12, p<0,01), comparativ cu bărbaţii (7,86±0,10; 10,66±0,08).

Curbele cineticii glucozei, insulinei şi HOMA IR în HCV C (grupul Vb) s-au deosebit de aspectul curbelor respective din lotul-martor prin lipsa scăderii valorilor acestor parametri la 120 min. PEG. Referitor la cinetica HOMA IR, s-a observat tendinţa de creştere a indicelui la 60-120 min. PEG (16,57±0,10 p<0,01; 15,96±0,20 p<0,01) la bolnavii cu surplus ponderal, în comparaţie cu cei normoponderali (7,69±0,08; 10,65±0,07).

La bolnavii cu activitate moderat-maximală, HOMA IR a fost mai mare (PEG 1, 3), comparativ cu indicii la pacienţii cu activitate minimală.

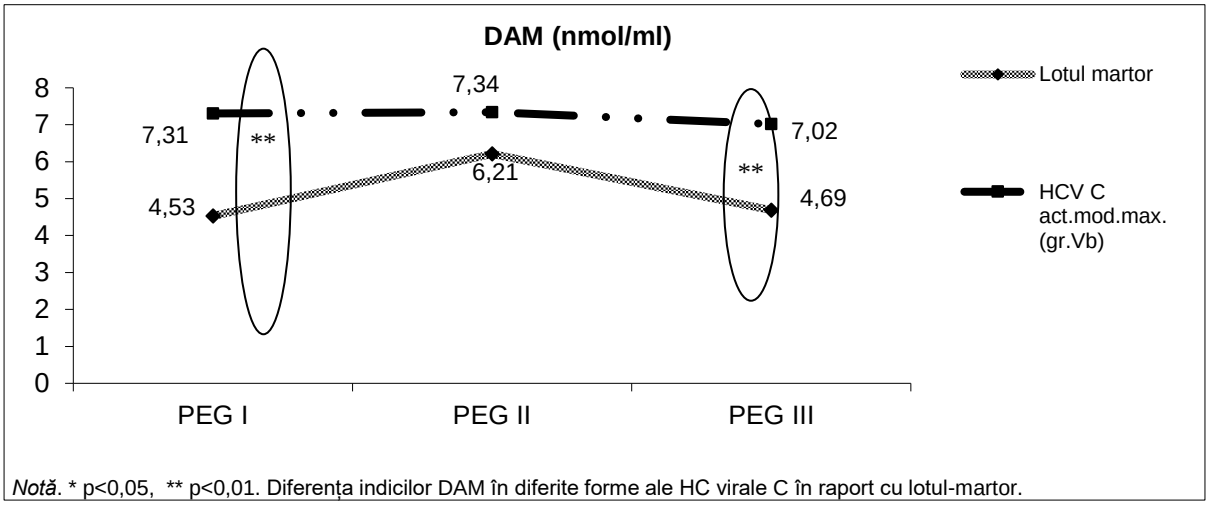
Studierea cineticii *peptidei C* a evidenţiat creşterea concentraţiei acesteia în toate intervalele PEG în HCV C (grupul Vb), (1,48±0,33 ng/ml, p<0,01; 2,60±0,33 ng/ml, p<0,01; 3,23±0,5 ng/ml, p<0,01), versus parametrii respectivi din lotul-martor (0,44±0,02 ng/ml; 1,06±0,04 ng/ml; 0,50±0,01 ng/ml), (Figura 5.2.11). Valorile peptidei C nu au fost influenţate de sexul şi masa corpului bolnavilor. S-a determinat că la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani, concentraţia peptidei C PEG 1, 2 (1,61±0,037 ng/ml, p<0,05; 2,87±0,25 ng/ml, p<0,05) a fost superioară versus grupul de vârstă sub 40 de ani (0,84±0,01 ng/ml; 1,22±0,01 ng/ml). Cinetica peptidei C s-a caracterizat prin majorare treptată la 60-120 min. PEG, fără tendinţă de scădere a valorilor către finele probei, apreciată la persoanele sănătoase. În HCV C, activitatea procesului hepatic nu a influenţat valorile peptidei C în toate intervalele PEG.

În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost studiată concentraţia *glucagonului,* care s-a dovedit a fi mai crescută în intervalele PEG 1, 2 (105,50±6,05 pg/ml, p<0,01; 83,75±2,41 pg/ml, p<0,01), comparativ cu parametrii din lotul-martor (79,21±5,81 pg/ml; 65,87±6,92 pg/ml), (Figura A1.5.2.12). Creşterea glucagonului a jeun a fost mai semnificativă la bărbaţi (110,00±6,16 pg/ml, p<0,01) şi la pacienţii normoponderali (p<0,01), versus indicii respectivi la femei şi la pacienţii supraponderali.

5.3. Hepatita cronică virală C la adulți și stresul oxidativ.

Hepatita cronică virală C la adulți şi markerii sistemului POL/SAO în dinamica probei cu glucoză şi eufilină

La pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic au fost studiaţi indicii peroxidării lipidice (DAM) şi ai sistemului antioxidant (GR, GP, SOD, CAT, CP). Rezultatele evidenţiază creşterea veridică a *DAM* PEG 1, 3 (7,31±0,59 nmol/l, p<0,01; 7,02±0,69 nmol/l, p<0,01) în grupul Vb, comparativ cu parametrii lotului-martor (4,53±0,33 nmol/l, 4,69±0,34 nmol/l), (Figura 5.3.1).

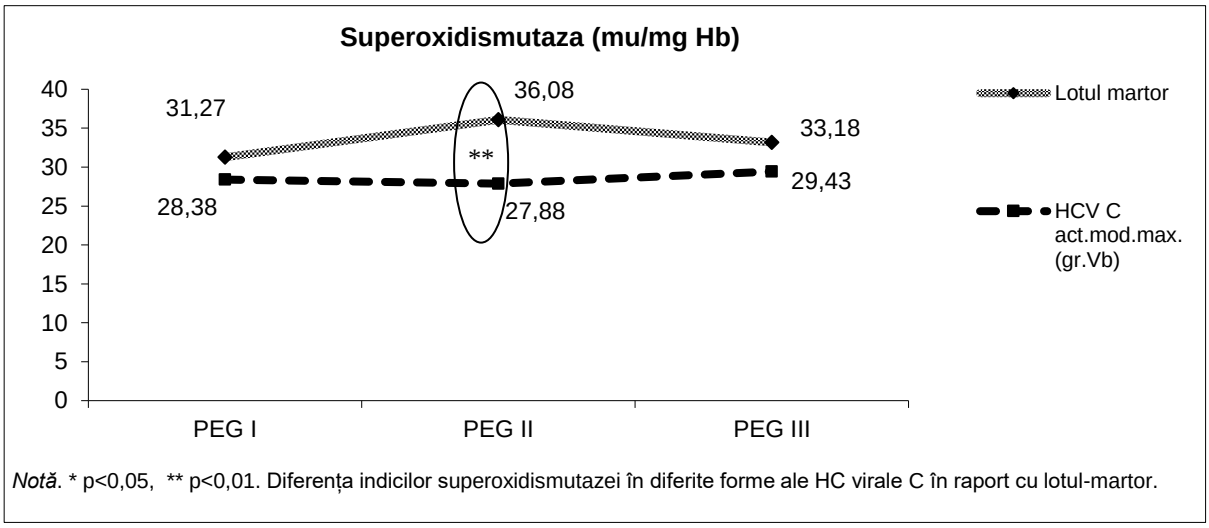


Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor DAM în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.3.1. Activitatea DAM în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

Markerii sistemului antioxidant (*GR* şi *GP* în toate intervalele PEG) s-au modificat neuniform în grupul cercetat. Activitatea *GR* (PEG 1-3) a fost mai scăzută, versus indicii similari la persoanele sănătoase (6,04±0,75 mmol/sec mol/Hb, p<0,01, 5,45±0,54 mmol/sec mol/Hb, p<0,01, 5,62±0,66 mmol/sec mol/Hb, p<0,01), (Figura A1.5.3.2). Curba cineticii GR în grupul Vb s-a deosebit de cea din lotul-martor prin aspectul uniform în dinamica PEG, cu lipsa scăderii activităţii enzimei la 60-120 min. ale probei. La pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani, activitatea GR a fost mai redusă (PEG 2, 3 – 5,17±0,54 mmol/sec mol/Hb, p<0,01; 5,31±0,69 mmol/sec mol/Hb, p<0,01), versus vârsta sub 40 de ani (7,40±0,09 mmol/sec mol/Hb, 7,50±1,01 mmol/sec mol/Hb). Sexul şi masa corporală a pacienţilor cu HCV C cu activitate moderat-maximală nu au influenţat valorile şi cinetica GR.

Glutationperoxidaza s-a dovedit a fi mai crescută în HCV C din grupul Vb (PEG 3 – 350,57±31,94 mkmol/min), comparativ cu valorile ei din lotul-martor (268,07±5,84 mkmol/min, p<0,05), (Figura A1.5.3.3). La femeile cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-au înregistrat valori de GP mai joase (PEG 2 – 285,0±35,16 mkmol/min, p<0,01), versus indicii respectivi la bărbaţi (343,25±33,93 mkmol/min). Enzimograma GP în dinamica probei cu glucoză şi eufilină în grupul Vb a avut aspect aplatizat, cu lipsa scăderii adecvate a activităţii la 60-120 min. PEG, caracteristice persoanelor sănătoase. Vârsta şi masa corpului bolnavilor nu au influenţat rezultatele GP în grupul studiat.



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor superoxidismutazei în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

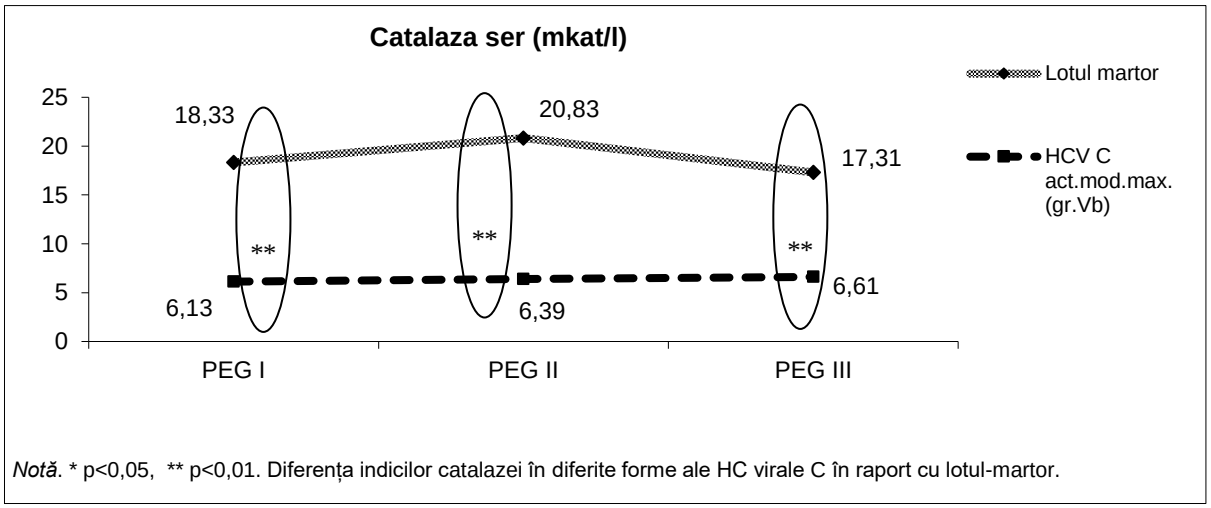
Fig. 5.3.4. Activitatea superoxidimutazei în HC virale C diverse forme în diferite intervale PEG

A fost determinată activitatea *superoxidismutazei* la bolnavii cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, care a fost mai scăzută la 60 min. după stimularea cu glucoză şi eufilină (27,88±3,10 μU/mg Hb, p<0,01), comparativ cu datele din lotul-martor (36,08±1,02 μumg/Hb), (Figura 5.3.4).

Vârsta mai mare de 40 ani la bolnavii grupului Vb s-a asociat cu scăderea activităţii SOD în toate intervalele PEG 1-3 (26,57±2,30 μU/mg Hb, p<0,01, 25,57±2,55 μU/mg Hb, p<0,01, 27,67±2,08 μU/mg Hb, p<0,01), versus indicii similari la pacienţii cu vârsta sub 40 de ani (41,0±2,04 μU/mg Hb, 44,0±3,21 μU/mg Hb, 40,0±2,81 μU/mg Hb).

Indicatorii sistemului antioxidant – *ceruloplasmina* (286,67±17,98 mg/l; 294,67±15,23 mg/l; 273,11±17,83 mg/l) şi *catalaza* (6,13±0,34 mkat/l; 6,39±0,63 mkat/l; 6,61±0,93 mkat/l) – s-au înregistrat cu valori mai scăzute în toate intervalele PEG (1-3) în HCV C grupul Vb, comparativ cu indicatorii din lotul-martor (p<0,01, p<0,01, p<0,01, p<0,01, p<0,01, p<0,01), (Figurile A1.5.3.5; A1.5.3.6). Cinetica CP şi cea a catalazei în dinamica probei de stimulare cu

glucoză şi eufilină evidenţiază curbe cu aspect uniform în grupul Vb, cu lipsa creşterii valorilor la 60 min, PEG, caracteristice persoanelor sănătoase.



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor catalazei în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.3.6. Activitatea catalazei în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG.

La bărbaţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-au înregistrat activităţi ale CP mai scăzute (PEG 1, 2 – 264,0±15,38 mg/l, p<0,05; 266,8±16,23 mg/l, p<0,01), versus valorile apreciate la femei (315,0±11,06 mg/l, 329,50±14,69 mg/l). Activitatea CP în grupul de bolnavi cercetat nu depinde de sexul şi de masa corporală a pacienţilor.

Analiza comparativă a markerilor sistemului POL/SAO în HCV C (grupul Vb) cu valori respective în grupurile cu HCV B (grupurile I-III) a evidenţiat un nivel mai jos de CP (p<0,05, p<0,05 – PEG 1, 3) şi de catalază în ser (p<0,05, p<0,05 – PEG 1, 2), versus datele în HCV B cu activitate minimală. Ceilalţi parametri studiaţi, ce reflectă echilibrul din sistemul POL/SAO în HCV C versus alte forme de HCV B (gr. I, II, III, IV), nu au înregistrat diferenţe veridice.

Diferenţa indicilor sistemului POL/SAO la bolnavii cu HCV C în funcţie de activitatea procesului hepatic (adică dintre grupurile Va şi Vb) nu a fost determinată.

5.4. Aprecierea eficacităţii tratamentului antiviral la pacienţii cu hepatită cronică virală C la adulți pe baza determinării nivelului viremiei

Pacienţilor cu hepatită cronică virală C au fost supuşi tratamentului antiviral. Au fost urmăriţi în dinamică 54 de bolnavi cu hepatită cronică virală C, cu vârsta cuprinsă între 18 şi 60 de ani (vârsta medie = 39,16±2,13 ani). Bărbaţii au constituit 55,56% (30) şi femeile – 44,44% (24). Masa corporală medie a pacienţilor a fost de 78,19±4,32 kg. La bolnavii (54) cu hepatită virală C (genotipul Ib) a fost administrată biterapia cu IFN-Peg-α /β şi ribavirină (1000-1200 mg), în funcţie de masa corporală. Viremia iniţială (ante-tratament) a fost de în medie 5570096±91052 copii/ml.

Indicaţiile şi contraindicaţiile pentru tratamentul antiviral au fost determinate (de comisia formată prin Ordinul MS RM şi Ordinul nr. 31 din 19.05.2009 al directorului SCR) în corespundere cu recomandările protocoalelor internaţionale şi celor naţionale (EASL, 2009; AASLD, 2007, 2009). Indicaţiile, contraindicaţiile, tipurile de răspuns la tratamentul antiviral, predictorii eficacităţii terapiei, efectele secundare au fost descrise de autor (Iu. Lupaşco, 2013) anterior, precum şi în revista literaturii (subcapitolul 1.5). Monitorizarea în dinamică a tabloului clinic, încărcăturii virale, activităţii transaminazelor, markerilor de colestază şi a sindromului hepatopriv s-a efectuat prin examinări repetate la 12, 24, 48 de săptămâni de tratament. Analiza generală a sângelui, cu determinarea trombocitelor, a fost evaluată în fiecare lună de terapie. Toţi parametrii menţionaţi au fost testaţi şi după finalizarea curei la un interval de 6 luni (72 săptămâni de la începutul terapiei). Suplimentar au fost studiaţi parametrii imunităţii umorale (IgA, IgM, IgG, complexele imune circulante), indicatorii sistemului POL/SAO (DAM, SOD, ceruloplasmina, catalaza) şi starea funcţională a glandei tiroide (TSH, T_3, T_4, anti-TPO).

După 3 luni (12 săptămâni) de tratament antiviral, la pacienţii cu hepatită cronică virală C a fost determinată dispariţia ARN-HCV în 64,81% (35) cazuri, persistenţa ARN-HCV a fost înregistrată la 35,19% (19) din bolnavi, iar în 7,41% (4) cazuri s-a determinat scăderea viremiei >2 log 10.

La intervalul de 6 luni (24 săptămâni) de la începutul tratamentului în HCV C, 7,41% (4) din pacienţi au suspendat terapia de sine stătător (din motivul plecării de peste hotare). În 7,41% (4) cazuri, biterapia a fost sistată din motive medicale: în 3,70% (2) cazuri – din cauza ineficacităţii, în 3,70% (2) – din cauza efectelor secundare severe (un pacient a suportat reacţie alergică la IFN-Pegα şi la un pacient s-a agravat boala cardiacă preexistentă). Din 46 de pacienţi

cu HCV C care au prelungit terapia, ARN-HCV în ser a dispărut în 71,74% (33) cazuri, persistenţa viremiei s-a diagnosticat la 28,26% (13) bolnavi.

Monitorizarea ulterioară a celor 46 de pacienţi cu HCV C a pus în evidenţă următoarele rezultate: în 13,04% (6) cazuri, bolnavii „au dispărut" din vizorul medicilor (au plecat în străinătate); în 4,35% (2) cazuri, tratamentul a fost stopat din cauza ineficienţei sale. Majoritatea pacienţilor – 82,61% (38) – au continuat terapia şi au atins durata de 48 de săptămâni. Dintre aceştia, aviremie s-a determinat la 76,32% (29), ARN-HCV în sânge a fost prezent la 23,68% (9) pacienţi, deşi în concentraţii mult mai scăzute, comparativ cu cele iniţiale. Răspunsul virusologic susţinut în HCV C a fost evaluat prin testarea ARN-HCV în sânge la 72 de săptămâni de la începutul tratamentului. Din 38 de bolnavi cu HCV C care au finalizat cura completă de biterapie, 24 de persoane au revenit pentru examenul repetat în dinamică. Răspuns virusologic stabil s-a determinat la 70,83% (17) persoane, iar persistenţa ARN-HCV a fost prezentă în 29,17% (7) cazuri.

În cursul terapiei antivirale, la bolnavii cu HCV C s-au determinat următoarele simptome adverse: hipertermie – în 94,41% cazuri (51), mialgii şi artralgii – la 98,15% (53). La majoritatea pacienţilor, pe parcursul tratamentului au fost prezente: sindromul astenonevrotic – 88,88% (48), cel dispeptic – 79,63% (43), scăderea masei corporale – 92,59% (50). În 1,82% (1) cazuri a fost prezentă reacţia alergică la IFN-Peg. Hipertermia semnificativă (39,2–38,7°C) stabilă şi de durată (s-a menţinut aproximativ 6 luni după sistarea preparatului) s-a înregistrat în 1,82% (1) cazuri. A existat un caz (1,82%) de agravare a patologiei cardiace preexistente.

Monitorizarea indicilor analizei generale a sângelui pe durata tratamentului antiviral a evidenţiat, la 24 de săptămâni, la pacienţii monitorizaţi (46) scăderea numărului de eritrocite ($3,74\pm0,10$ $x10^{12}/l$, $p<0,01$) şi a valorilor hemoglobinei ($118,7\pm2,90$ g/l, $p<0,01$) în raport cu valorile iniţiale. Aceste modificări, posibil, sunt rezultatul hemolizei eritrocitelor, deoarece la aceşti pacienţi, în intervalul 12-72 săptămâni de terapie, a fost prezentă creşterea fracţiei indirecte de bilirubină, în comparaţie cu indicele respectiv din lotul-martor şi versus valorile ei iniţiale.

La bolnavii cu HCV C (54), la 12 săptămâni de tratament antiviral s-a determinat scăderea concentraţiei leucocitelor ($4,16\pm0,30$ x $10^9/l$, $p<0,01$) în raport cu cantitatea acestora până la iniţierea terapiei ($5,56\pm0,60$ x $10^9/l$), scădere care s-a menţinut până la 48 de săptămâni ale curei ($3,48\pm0,38$, $p<0,01$) şi după 6 luni de la finalizarea tratamentului ($3,47\pm0,50$, $p<0,01$). Deşi pe parcursul biterapiei în grupul de bolnavi cu HCV C nu s-a produs trombocitopenie importantă,

totuşi, la 48 de săptămâni, s-a observat tendinţa de reducere a numărului de trombocite în analiza generală a sângelui, iar cantitatea trombocitelor a revenit la normal spre finele curei antivirale.

Monitorizarea sindroamelor hepatice, a markerilor imunităţii umorale, a sistemului POL/SAO şi a funcţiei glandei tiroide în hepatita cronică virală C, în dinamică şi după tratamentul antiviral

Atenţionăm asupra faptului că scăderea activităţii transaminazelor, care s-a produs la aceşti bolnavi în dinamica (începând de la 12 săptămâni) tratamentului şi s-a menţinut în intervalele de 12-78 săptămâni, totuşi nu a atins valori comparabile cu cele din lotul-martor, inclusiv în grupurile de pacienţi cu dispariţia ARN-HCV în ser (Figura 5.4.1.).

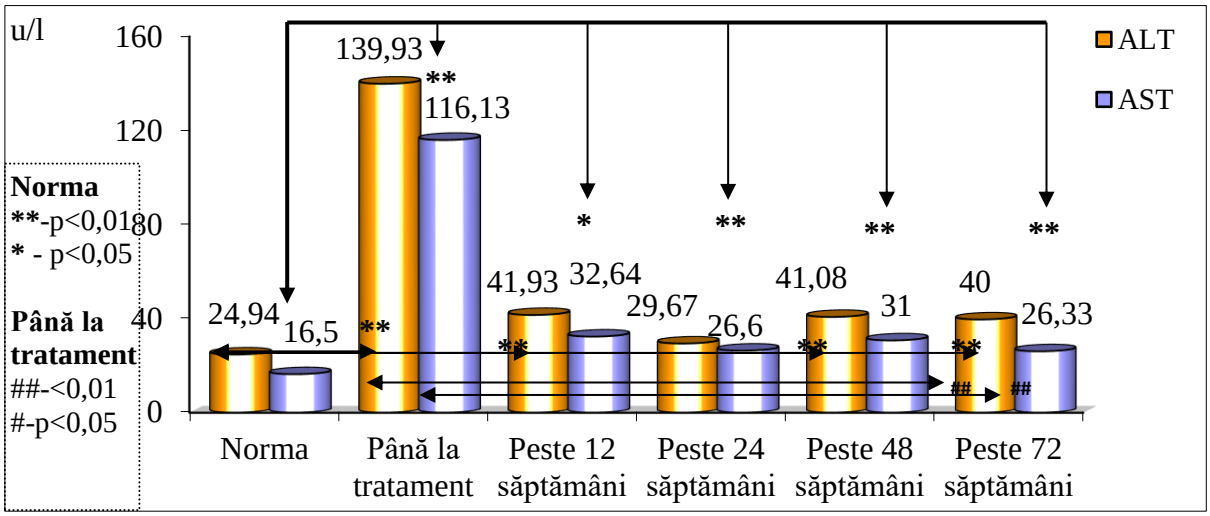
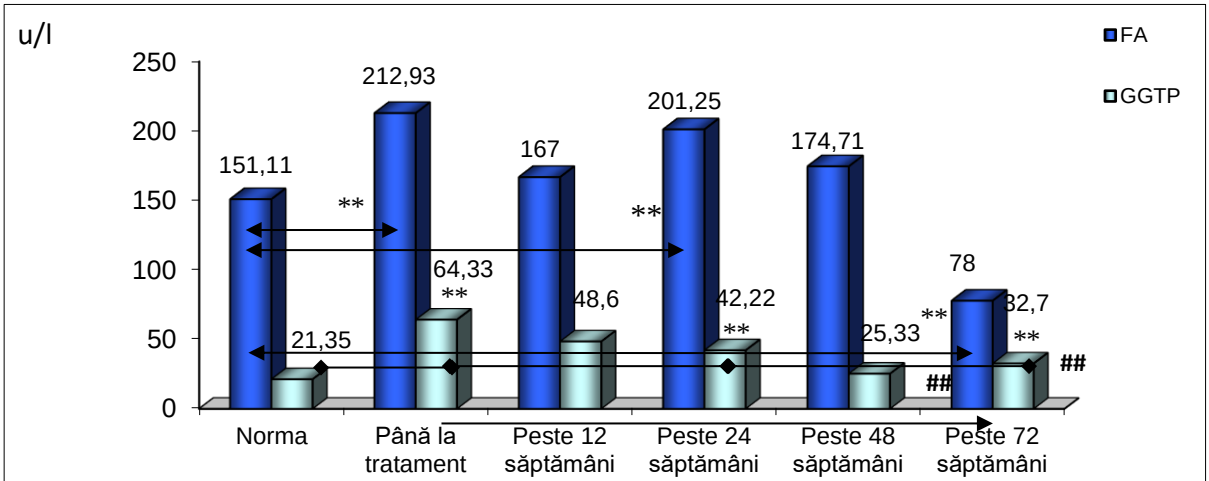


Fig. 5.4.1. Activitatea ALT, AST în HCV C la adulţi în dinamica TAV

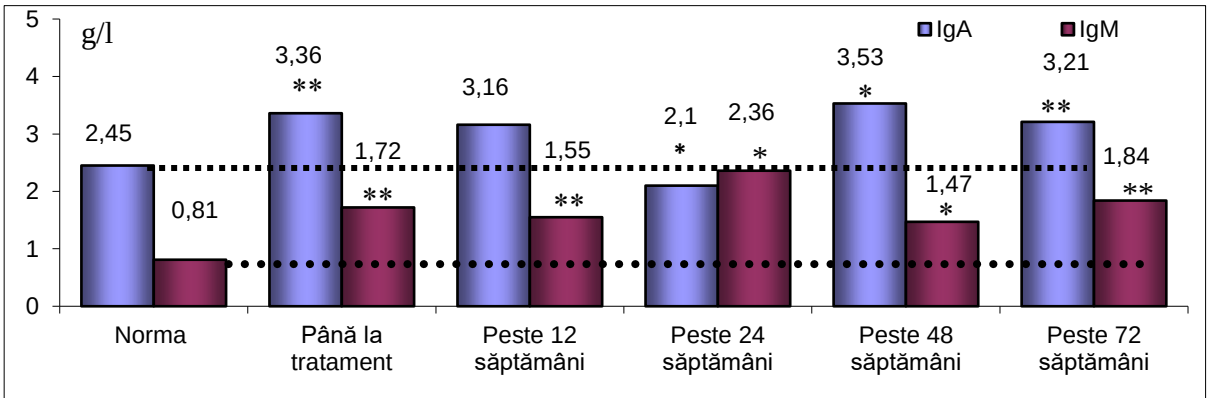
Sub acţiunea terapiei s-a observat scăderea treptată a valorilor *TG* ($p<0,01$), *FA* ($p<0,01$) şi *GGTP* ($p<0,01$) în raport cu cele iniţiale, fiind de mai exprimată la intervalul de 48 săptămâni de la iniţierea tratamentului. Totuşi, după 6 luni (72 săptămâni) de la finalizarea terapiei a fost atestată majorarea activităţii GGTP, versus nivelul enzimei în lotul-martor ($p<0,01$), nu numai la bolnavii cu persistenţa viremiei în ser, ci şi la persoanele cu efect pozitiv al tratamentului aplicat (Figurile A1.5.4.2; 5.4.3).



Notă. * <0,05, ** <0,01. Diferența indicilor FA, GGTP în HC virală C în raport cu norma;
<0,05, ## <0,01. Diferența indicilor FA, GGTP în HC virală C până la tratament, în dinamica tratamentului antiviral.

Fig. 5.4.3. Activitatea FA, GGTP în HCV C la adulți în dinamica TAV

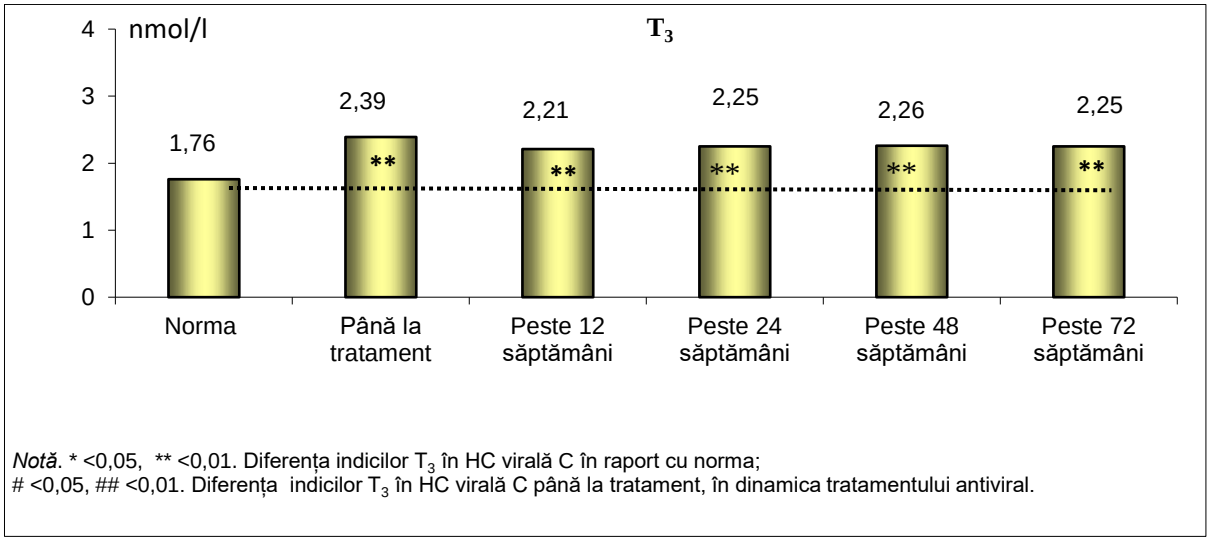
Studierea markerilor sindromului imunoinflamator până la iniţierea tratamentului a evidenţiat la bolnavii cu HCV C creşterea concentraţiei de IgA ($p<0,05$), IgM ($p<0,01$), IgG ($p<0,01$) şi CIC ($p<0,01$), în comparaţie cu parametrii similari din lotul-martor. Tratamentul antiviral nu a contribuit la scăderea valorilor de imunoglobuline (A, M, G), în raport cu cele iniţiale, în grupurile pacienţilor cu răspuns viral susţinut la tratamentul antiviral. Scăderea concentraţiei CIC s-a determinat doar la 48 săptămâni de terapie ($p<0,05$) în grupurile de bolnavi cu HCV C cu efect pozitiv. După 6 luni de la finalizarea tratamentului, la pacienţii cu HCV C (în caz de negativare a ARN-HCV) se menţin valori crescute de *IgA, IgM, IgG* şi *CIC*, versus parametrii respectivi din lotul-martor (Figurile 6.2.3; A1.6.2.4; A1.6.2.5). În grupurile bolnavilor cu HCV C care nu au reacţionat pozitiv la tratamentul antiviral, în dinamica monitorizării probelor hepatice funcţionale (12, 24, 48 săptămâni) nu a fost determinată scăderea lor.



Notă. * <0,05, ** <0,01. Diferența indicilor IgA, IgM în HC virală C în raport cu norma ;
<0,05, ## <0,01. Diferența indicilor IgA, IgM în HC virală C până la tratament, în dinamica tratamentului antiviral.

Fig. 5.4.4. Activitatea IgA, IgM în HCV C în dinamica TAV

La pacienţii cu HCV C a fost evaluată în dinamica tratamentului antiviral starea funcţională a glandei tiroide. Până la iniţierea terapiei a fost determinată o creştere veridică a concentraţiei T_3 (2,32±0,13 nmol/l, p<0,01), T_4 (126,15±8,72 nmol/l, p<0,01), prezenţa anticorpilor anti-TPO (38,14±7,35, p<0,01), în comparaţie cu indicii similari la persoanele sănătoase din lotul-martor (1,76±0,03 nmol/l; 101,15±2,16 nmol/l; 0,26±0,06).

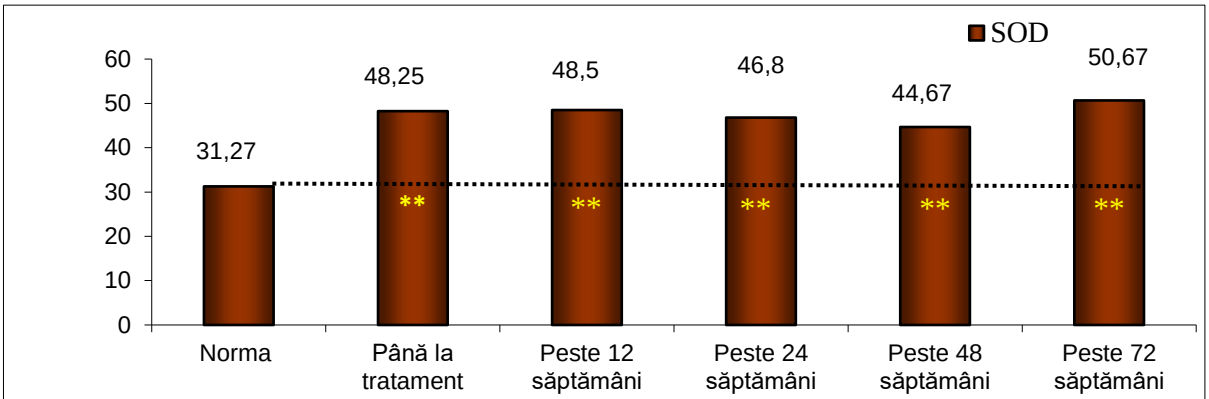


Notă. * <0,05, ** <0,01. Diferența indicilor T_3 în HC virală C în raport cu norma;
<0,05, ## <0,01. Diferența indicilor T_3 în HC virală C până la tratament, în dinamica tratamentului antiviral.

Fig.5.4.7. Activitatea T_3 în HCV C la adulți în dinamica TAV

Pe parcursul tratamentului nu s-a obţinut scăderea valorilor T_3, T_4, anti-TPO la intervalele de 12, 24 şi 48 de săptămâni nu numai la persoanele cu prezenţa viremiei, ci şi la cele cu răspuns pozitiv la tratamentul antiviral. Concentraţiile acestor parametri s-au menţinut crescute în raport cu valorile din lotul-martor. La 6 luni după finalizarea terapiei antivirale (72 săptămâni de la începutul acesteia), la persoanele cu răspuns antiviral s-au păstrat concentraţii crescute de *T_3, T_4, anti-TPO* (Figurile 5.4.7; A1.5.4.8; A1.5.4.9).

Prezintă interes studierea markerilor sistemului POL/SAO în dinamica tratamentului antiviral



Notă. * <0,05, ** <0,01. Diferența indicilor SOD în HC virală C în raport cu norma;
<0,05, ## <0,01. Diferența indicilor SOD în HC virală C până la tratament, în dinamica tratamentului antiviral.

Fig. 5.4.10. Activitatea SOD în HCV C la adulți în dinamica TAV

La pacienţii cu HCV C a fost determinată o creştere a DAM (până la tratament), (6,92±0,14 nmol/ml, p<0,01) şi a activităţii SOD (48,25±1,25 μu/mg Hb, p<0,01), a catalazei (31,67±2,25 mkat/l, p<0,01) şi a ceruloplasminei (427,17±13,04 mg/l, p<0,01), în comparaţie cu indicii respectivi din lotul-martor (respectiv 4,53±0,33 nmol/ml; 31,27±0,79 μu/mg Hb; 18,33±0,57 mkat/l; 330,00±7,02 mg/l). Parametrii studiaţi la pacienţii cu dispariţia ARN-HCV în ser pe parcursul tratamentului (12, 24, 48 săptămâni) nu au revenit la normal (versus lotul-martor). Peste 6 luni de la finalizarea tratamentului, la bolnavii cu răspuns virusologic susţinut s-a păstreat activitatea crescută a *DAM, SOD, catalazei, ceruloplasminei,* versus indicii respectivi din lotul-martor (Figurile 5.4.10; A1.5.4.11; A1.5.4.12).

Optimizarea tratamentului antiviral ala pacienții cu hepatite cronice virale C la adulți

Pe parcusul desfășurării tratamentului antiviral are o deosebită importanță monitorizarea stării pacientului. Monitoringul a TAV reprezintă un complex de date clino-paraclinice, care includ aprecierea dinamică a simptomaticii clinice, a datelor obiective, inclusiv și prezența hepatosplenomegaliei, cît și determinarea parametrilor de laborator, ce reflectă nivelul viremiei virusului hepatic C, a analizei generale ale sîngelui și statutului funcțional hepatic în decursul terapiei efectuate.

Conform recomandărilor ale protocoalelor clinice internaționale și naționale [50] pentru aprecierea statutului hepatic a fost propusă investigarea activității transaminazelor (ALT. AST) în decursul 1, 2, 3 și a fiecarea 4 săptămînă pîna la finalizarea TAV. Conform protocoalelor

menționați, alți parametri, ce reflectă statutul hepatic funcțional, nu au fost incluși. Totodată, această abordare nu a permis pe deplin aprecierea funcțională a statutului hepatic la pacienții cu HC C care au fost supuși tratamentul combinat: biterapiei interferon pegilat cu ribavirină, în special colestazei și imunoinflamator, ceea ce nu a permis perfectarea precoce a dereglărilor hepatice.

La pacienții, la care au fost observate aparențele ale colestazei, în unele cazuri a fost dereglată complianța, ei cedau la TAV, ne prezentîndu-se după prelungirea terapiei, ceea ce a fost notificat mai tîrziu. Referitor la determinarea funcției gladei tiroide, despre prezența sau absența ei a fost judecat numai înainte de administrarea tratamentului antiviral. Monitoringul ulterior nu a fost efectuat, fiind menționat succint în protocolul național existent [50], dar fără reglamentarea strictă a intervalelor de timp. În legătură cu aceasta, a fost decis de monitorizat statutul funcțional a glandei tiroide o dată la 3 luni.

Evidențierea precoce a dereglărilor funcționale hepatice, ale glandei tiroide, permite diferențierea lor la timp cît în plan clinic, atît și în corectarea medicamentoasă.

Pentru optimizarea terapiei antivirale efectuate pacienților cu HC C, în studiul efectuat a fost decis de a investiga statutul funcțional hepatic conform sindroamelor hepatice de bază:

Sindromul de citoliză a fost determinat conform indicilor ALT, AST.

Sindormul de colestază a fost cercetat respectiv activității fosfatazei alcaline și gama-glutamiltranspeptidazei.

Sindromul imunoinflamator a fost apreciat conform determinării imunoglobulinelor A, M, G și a complexului imunocirculant.

Sindromul hepatodepresiei a fost analizat conform nivelului parametrilor albuminei, proteinei totale și a protrombinei.

Mai mult decît atît, pentru prima dată în efectuarea monitoringului a tratamentului antiviral au fost incluși parametrii stresului oxidativ și a sistemului antioxidant, așa cum: dialdehida malonică, superoxidismutaza, catalaza și ceruloplasmina.

Datele obținute au confirmat necesitatea monitoringului detaliat a pacienților, care administrează tratamentul antiviral. Depistarea dereglărilor sistemului imun, certifică despre tensiunea a unității umorale în decursul a TAV și persistența ei după finisarea tratamentului, pot influența în continuare la:

- Progresarea procesului în absența eliminării virusului hepatic C

- Afectarea altor organe și sisteme, legate cu dereglarea răspunsului imun, inclusiv și a glandei tiroide, nu numai la pacienții cu răspunsul negativ la TAV, dar și la pacienții cu răspunsul virusologic susținut.
- Menținerea a parametrilor înalți POL/SAO, posibil, înrăutățește dereglarea imunității umorale și provoacă deteriorarea din partea sistemului nervos central, potențiind stresul oxidativ existent ce duce la progresarea procesului de bază patologic hepatic.

Un factor important a reprezentat prezența schimbărilor persistente ale parametrilor imunității umorale și a indicilor POL/SAO, concomitent cu dereglările a statutului funcțional a glandei tiroide. Datele obținute adeveresc despre metoda existentă neadecvată în monitorizarea pacienților, care administrează TAV, ce nu include schimbările posibile din partea statutului funcțional cît ale ficatului atît și a glandei tiroide dintr-o parte și a parametrilor sistemelor POL/SAO din altă parte.

Optimizarea monitoringului terapiei antivirale permite:

- Îmbunătățirea complianței pacienților (toți pacienți au fost complianți în decursul tratamentului; 4 bolnavi au fost nevoiți să lepede tratamentul din cauza schimbării locului de trai)
- Îmbunătățirea toleranței TAV din contul lichidării precoce a dereglărilor parametrilor statutului funcțional hepatic.
- Îmbunătățirea parametrilor însuși a TAV (prezența aviremiei) pînă la 70,83%
- Depistarea precoce a dereglărilor din partea statutului funcțional hepatic, a răspunsului imunității umorale, disbalanței în sistemele POL/SAO și schimbărilor din partea statutului funcțional a glandei tiroide.

5.5. Concluzii la capitolul 5

1. Anamneza minuţioasă în HCV C şi HCV B a permis evidenţierea factorilor de risc predispozanţi: dereglările frecvenţei şi caracterului alimentaţiei, intervenţiile chirurgicale, consumul abuziv de alcool, fumatul, icterul suportat anterior, traumele, contactul cu substanţe toxice.

2. În tabloul clinic al pacienţilor cu HCV C, mai frecvent s-a diagnosticat prezenţa sindroamelor dispeptic, algic în hipocondrul drept, hepatomegalia, iar în HCV B au fost mai frecvente simptomele clinice ale colecistitei şi pancreatitei.

3. În HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic a fost modificată cinetica transaminazelor ALT, AST şi F-1-FA, cu creşterea activităţii semnificative a ALT şi AST după stimularea cu glucoză şi eufilină (PEG 2), fără revenire la nivelul iniţial al activităţii transaminazelor, deşi s-a produs creşterea ALT şi AST, pe când cinetica F-1-FA s-a deosebit prin lipsa ascensiunii la 60 min. PEG în grupul respectiv. La pacienţii cu surplus ponderal din grupul prezentat lipseşte revenirea transaminazelor până la valorile iniţiale la 120 min. PEG, caracteristică pentru pacienţii normoponderali. La bolnavii cu HCV C cu activitate minimală s-au determinat valori înalte de ALT (PEG 2) şi AST (PEG 2, 3) la contingentul cu vârsta mai mare de 40 de ani, versus pacienţii mai tineri.

4. În HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic s-a pus în evidenţă creşterea concentraţiei trigliceridelor, comparativ cu lotul-martor. În grupul Va cu surplus ponderal (trigliceride) şi la cei cu vârsta mai mare de 40 de ani s-au determinat concentraţii mai mari de bilirubină conjugată şi trigliceride, versus pacienţii normoponderali şi cei cu vârsta sub 40 de ani.

5. Creşterea concentraţiei fracţiilor α1 şi α2 de globuline în HCV C cu activitate minimală a fost influenţată de sexul masculin, iar la femeile acestui grup s-a determinat majorarea fracţiei γ globulinice. La pacienţii supraponderali din grupul Va s-a determinat creşterea globulinelor, în special a fracţiilor α2 şi β. Fracţiile α1 şi γ globulinice au fost mai mari la pacienţii normoponderali, comparativ cu cei cu surplus de masă corporală. În grupul cercetat a fost determinată creşterea IgM, IgG, IgE, CIC, comparativ cu persoanele din lotul-martor. Femeile din grupul cu HCV C (Va) au avut valori ale IgM şi CIC mai mari, comparativ cu valorile respective la bărbaţi. Masa corporală a influenţat creşterea IgE şi scăderea CIC la bolnavii acestui grup.

6. În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (grupul Vb) s-a determinat creşterea semnificativă a activităţii ALT, AST în toate intervalele de timp ale PEG, comparativ cu lotul-martor. Sporirea activităţii transaminazelor în dinamica PEG în grupul Vb a

fost influenţată de surplusul masei corporale (ALT PEG 1, 2; AST PEG 1) şi de vârsta mai mare de 40 de ani (ALT PEG 3; AST PEG 2, 3). La bolnavii cu HCV C cu activitate moderat-maximală, aspectul enzimogramelor ALT şi AST a fost aplatizat, versus cinetica acestora în lotul-martor.

7. În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost determinată o creştere a concentraţiei de bilirubină (conjugată), a trigliceridelor, comparativ cu persoanele sănătoase. Aceste modificări au fost mai exprimate la bărbaţi (inclusiv majorarea indicelui de colesterol) şi la bolnavii cu surplus ponderal din acest grup.

8. În HCV C cu activitate moderat-maximală s-a determinat creşterea concentraţiei globulinelor, în special a fracţiilor α1 şi γ, comparativ cu limitele normale, în special a globulinelor totale şi a fracţiilor α2 şi β, cu dependenţa lor de sexul (fiind mai crescute la femei) şi masa corporală (mai mari la supraponderali). În grupul Vb a fost depistată creşterea semnificativă a IgA, IgM, IgG şi CIC. În grupul studiat, majorarea imunoglobulinelor şi a CIC a fost mai exprimată la pacienţii cu masa corporală crescută (IgG, CIC) şi la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 de ani (IgA).

9. În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost determinată scăderea concentraţiei albuminelor, aceasta fiind mai semnificativă la pacienţii cu surplus ponderal şi la femei.

10. Concentraţia somatotropinei la bolnavii cu HCV C cu activitate minimală s-a dovedit a fi mai scăzută a jeun, hormonograma având un aspect uniform. La bolnavii cu HCV C, indiferent de activitatea procesului hepatic, s-au determinat valori mai mari de prolactină (PEG 1, 2), comparativ cu valorile la persoanele sănătoase. Curba cineticii prolactinei în HCV C, indiferent de activitatea procesului hepatic, are aspect aplatizat, versus cinetica hormonului din lotul-martor.

11. În HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic, stimularea cu glucoză şi eufilină determină creşterea ACTH (PEG 3) şi a cortizolului (PEG 1-3), versus parametrii din lotul-martor. Cinetica cortizolului în HCV C s-a deosebit prin scăderea mai lentă a valorilor (PEG 3) ca răspuns la stimularea cu glucoză şi eufilină.

12. Disfuncţia tiroidiană a fost determinată la 41,73% (53) pacienţi cu HCV C, manifestată prin hipertiroidie în 22,83% (29) cazuri şi hipotiroidie la 18,90% (24) bolnavi. La pacienţii cu HCV C s-au atestat relaţii reciproce între activitatea procesului hepatic şi starea funcţională a glandei tiroide cu hipertireoidie, mai frecvent asociată în activitatea moderată 62,07% şi cea maximală – 13,79% a procesului hepatic. S-a determinat influenţa activităţii bolii

în HCV C asupra valorilor T_3, T_4, TSH în dinamica PEG, cu cele mai înalte concentraţii de T_4 la pacienţii cu hiperfuncţie tiroidiană – 24,4% (31) cazuri, depăşind veridic parametrii respectivi din lotul-martor şi la bonavii cu hipotireoză. La pacienţii cu HCV C au fost înregistrate manifestări autoimune, la 40,15% (51) pacienţi fiind determinţi anticorpi anti-tireoperoxidază şi la 18,89% (24) – anticorpi anti-tireoglobulină, titre crescute de anticorpi antitiroidieni în hipertiroidie.

13. Hormonii glandei tiroide au fost investigaţi în dinamica PEG la pacienţii cu HCV C în funcţie de activitatea procesului hepatic. Rezultatele obţinute evidenţiază valori înalte de T_3 (PEG 1, 2) în grupul Va, comparativ cu parametrii respectivi din lotul-martor. În grupul de pacienţi cu HCV C cu activitate minimală, curbele cineticii hormonilor tiroidieni au avut aspect uniform, cu lipsa scăderii veridice a nivelului de T3 şi T4 ca răspuns la stimularea PEG.

14. La pacienţii cu hepatită cronică virală C cu activitate minimală a fost determinată o influenţă a sexului (masculin, PEG 2) şi a masei corporale crescute (PEG 2) asupra majorării glicemiei. În grupul Va s-a înregistrat creşterea valorilor de insulină, cu modificarea cineticii hormonului (PEG 2, 3), comparativ cu indicii similari la persoanele sănătoase, fiind mai superioare la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani (PEG 2, 3). În grupul studiat s-a determinat creşterea HOMA IR în toate intervalele PEG (1-3), comparativ cu datele respective din lotul–martor, cu majorarea evidentă a indicelui HOMA IR la bărbaţi (PEG 2), în vârsta peste 40 de ani (PEG 2, 3), şi la pacienţii cu surplus ponderal (PEG 1-3).

15. Pacienţii cu HCV C cu activitate minimală s-au deosebit de persoanele sănătoase prin creşterea concentraţiei peptidei C în toate intervalele PEG şi prin modificarea cineticii ei (PEG 2, 3), prin lipsa descreşterii concentraţiei la 120 min. PEG. A fost determinată influenţa vârstei peste 40 de ani asupra nivelului peptidei C (PEG 2, 3), cu niveluri crescute ale hormonului.

16. În HCV C din grupul Va, glucagonul s-a dovedit a fi mai crescut în toate intervalele PEG, în raport cu valorile din lotul–martor, îndeosebi la bolnavii cu vârsta mai mică de 40 de ani (PEG 2).

17. În HCV C cu activitate moderat-maximală, stimularea cu glucoză şi eufilină a condus la scăderea valorilor STH (PEG 1, 3). La bolnavii cu HCV C, indiferent de activitatea procesului hepatic, s-au determinat valori înalte de prolactină (PEG 1, 2), comparativ cu parametrii din lotul-martor.

18. În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-au atestat valori mai crescute de ACTH în toate intervalele probei PEG, în comparaţie cu lotul-martor şi cu

bolnavii cu HCV C cu activitate minimală. Nivelul de cortizol în dinamica PEG (1-3) a fost mai înalt în HCV C, indiferent de activitatea bolii, comparativ cu persoanele sănătoase. În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, concentraţia cortizolului a jeun a fost superioară celei din grupul de pacienţi cu HCV C cu activitate minimală.

19. În HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost atestată creşterea glicemiei, insulinemiei, HOMA IR şi peptidei C în dinamica PEG (1-3), comparativ cu parametrii respectivi din lotul-martor. Concentraţia insulinei şi valorile HOMA IR în grupul Vb au fost mai mari la bolnavii de sex feminin (PEG 2; PEG 2, 3 corespunzător) şi la pacienţii supraponderali (PEG 2; PEG 2, 3).

20. Peptida C a fost cea mai crescută (PEG 1-3) în HCV C cu activitate moderat-maximală la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani, versus parametrii respectivi din lotul-martor şi la pacienţii cu vârsta sub 40 ani (PEG 1, 2). În grupul Vb s-a determinat modificarea cineticii glucozei, insulinei, HOMA IR, peptidei C (creşterea la 120 min. PEG, fără tendinţă de scădere). A fost atestată majorarea concentraţiei glucagonului (PEG 1, 2) la pacienţii cu HCV C (grupul Vb), în special la bărbaţi (a jeun) şi la pacienţii normoponderali (a jeun), versus parametrii lotului-martor, comparativ cu femeile şi cu bolnavii supraponderali.

21. În HCV C a fost determinată creşterea activităţii DAM (marker sensibil POL) (PEG 1, 3), versus parametrii similari din lotul-martor.

22. La bolnavii grupului Vb s-a determinat scăderea semnificativă a activităţii majorităţii markerilor sistemului antioxidant – glutation-reductazei, catalazei, ceruloplasminei – în toate intervalele PEG, iar activitatea superoxidazei şi cea a glutation-peroxidazei au fost scăzute doar la 60 şi 120 min. (respectiv) după stimulare, comparativ cu valorile din lotul-martor.

23. Activitatea markerilor SAO în HCV C a fost influenţată de sexul pacienţilor, având valori de glutationperoxidaza mai scăzute la femei (PEG 2), iar indicii ceruloplasminei fiind mai mici la bărbaţi (PEG 1, 2); precum şi de vârsta pacienţilor, glutationreductaza şi superoxidismutaza demonstrând o activitate mai scăzută la pacienţii cu vârsta mai mare de 40 de ani (PEG 2, 3) în toate intervalele PEG 1-3.

24. Analiza comparativă a markerilor sistemului POL/SAO în HCV C (grupul Vb) cu valorile respective în grupele cu HCV B (grupurile I-III) a evidenţiat un nivel mai jos de ceruloplazmină (PEG 1, 3) şi catalază în ser (PEG 1, 2), versus datele obţinute în HCV B cu activitate minimală.

25. La pacienţii cu HCV C, în rezultatul tratamentului antiviral (INF-Peg + ribavirină), răspuns virusologic susţinut a fost constatat în 70,83% cazuri la un interval de 72 de săptămâni de la începutul tratamentului.
26. Monitorizarea simptomelor clinice în HCV C în timpul administrării tratamentului antiviral a evidenţiat cele mai frecvente simptome şi sindroame: hipertermie, mialgii, artralgii, sindrom astenonevrotic, dispeptic, pierdere ponderală.
27. La bolnavii cu HCV C, reacţiile adverse rare, care au survenit în timpul terapiei antivirale, au fost: reacţia alergică la IFN-Peg, hipertermie stabilă, agravarea patologiei cardiace preexistente, scăderea concentraţiei de eritrocite şi hemoglobină, leucopenie (12-24 săptămâni), cu normalizarea ulterioară a indicilor menţionaţi după finalizarea tratamentului.
28. În HCV C, în dinamica tratamentului antiviral, în grupurile cu efect antiviral pozitiv s-a determinat scăderea ALT şi AST, dar fără atingerea valorilor normale, comparabile cu cele din lotul-martor; monitorizarea markerilor sindromului imunoinflamator în dinamica terapiei antivirale a evidenţiat persistenţa valorilor crescute de IgM, IgG şi CIC la 12, 24, 48 săptămâni de tratament şi la 6 luni după finalizarea curei cu dezechilibrul persistent al markerilor POL/SAO, caracterizat prin creşterea activităţii DAM, SOD, catalazei, ceruloplasminei în perioada terapiei şi la 6 luni după TAV și absența normalizării indicilor T_3, T_4, anti-TPO în perioada folosirii preparatelor antivirale (12, 24, 48 săptămâni) şi la 6 luni după finalizarea tratamentului, indiferent de nivelul ARN-HCV în ser.

6. CRITERII NOI DE DIAGNOSTIC AL HEPATITELOR CRONICE VIRALE B ŞI C LA ADULȚI ÎN FUNCȚIE DE FORMA ŞI ACTIVITATEA BOLII

6.1 Diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale cu alte forme de boli cronice difuze ale ficatului, bazat pe sindroamele hepatice de laborator şi pe profilul hormonal

Una din problemele de bază la etapa adresării pacientului cu patologia cronică hepatică la medicul de familie, este depistarea simptoamelor clinico-paraclinice, ce permit diferențierea hepatitei cronice de etiologie virală de alte forme de BCDF (hepatopatii, steatoza și ciroza hepatică). Diagnosticul diferențiat reprezintă baza diagnosticului final a hepatitei cronice de etiologie virală și reprezintă proces complicat pe etape, care se începe de la adresarea primară la medicul de familie și se finisează cu consultația specialistului gastroenterolog, hepatolog.

Elaborarea criteriilor clino-paraclinice noi a diagnosticului diferențiat al hepatitelor cronice de etiologie virusologică inițiază cu chestionarea detaliată a pacientului, acumularea datelor anamnestice, examen medical cu îndreptarea ulterioară și analizarea sindroamelor hepatice de bază, a profilului hormonal, și a investigațiilor instrumentale la necesitate. Determinarea diagnosticului, hepatită cronică de etiologie virală, începe fără detalizarea factorilor etiologici (B și C), diferențierea formelor lor și activitatea procesului patologic hepatic.

Printre persoanele investigate în studiu a bolnavilor cu HC de etiologie virală (159 – 10,96%), depistate în timpul screeningului profilactic a persoanelor aparent sănătoase (1451), au predominat femei în vîrstă mai mare de 40 ani (24,53%) cu masa corporală normală (58,49%).

Analiza factorilor nefavorabili de risc la pacienții cu HC de etiologie virală cu compararea datelor altor forme de BCDF a evidențiat, că administrarea alcoolului mai mult de 1 l de vin pe zi a constitui 43,40%, iar timp de 10 ani a constituit 32,7%, ceea ce depășește datele indicilor în hepatopatii, steatoze și ciroze hepatice.

În HC de etiologie virală este marcat fumatul peste 10 ani în 18,24% din totalul de pacienți cu hepatite. Factorul dat dovedește despre frecvența înaltă a fumătorilor de lungă durată prin compararea cu alte forme de BCDF.

Printre altele, alimentarea dezechilibrată și neregulată în general a fost observată în steatoze hepatice 95,41% versus pacienții cu HC de etiologie virală la care datele indicelui a reprezentat 73,59%, fiind depășit de indicii analogi la pacienții cu hepatopatii și ciroze hepatice.

Tabelul 6.1.1. Diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale, al altor forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului în raport cu lotul-martor pe baza markerilor funcţiei hepatice

Indice	Hepatită Cronică virală	Hepatopatii	Ficat gras	Ciroză hepatică	Lotul-martor
Sindromul de citoliză					
ALT, u/l	++ ↑	++ ↑	++ ↑	++ ↑	25,23±1,26
AST, u/l	++ ↑↑	++ ↑	+ ↑	-	20,08±1,06
Histidaza, unit.	-	++ ↑	+ ↑	++ ↑↑	4,97±0,16
Sindromul de colestază					
Bilirubină totală, mcmol/l	+ ↑	+ ↑	-	-	8,36±0,31
Bilirubină conjugată, mcmol/l	+ ↑	++ ↑↑	+ ↑	-	0,38±0,07
Bilirubină neconjugată, mcmol/l	+ ↑	-	-	-	7,98±0,25
Trigliceride, mmol/l	-	++ ↑↑	++ ↑↑	-	1,64±0,22
Colesterol, mmol/l	++ ↑	++ ↑	++ ↑	-	5,34±0,18
GGTP, u/l	++ ↑	++ ↑	++ ↑	++ ↑	23,93±0,24
Sindromul imunoinflamator					
IgA, g/l	-	-	-	-	2,13±0,14
IgM, g/l	++ ↑	++ ↑	+ ↑	++ ↑	1,42±0,08
IgG, g/l	-	++ ↑	-	++ ↑	14,81±0,52
IgE, u/l	-	+ ↑	-	+ ↓↓	178,90±21,94
CIC, unit.	++ ↑↑	++ ↑↑	++ ↑↑	++ ↑↑	104,0±1,02
Sindromul hepatodepresiv					
Proteină totală, g/l	-	-	-	-	76,70±1,04
Colinesterază, mmol/l	++ ↓	++ ↓	++ ↓	++ ↓	184,68±6,41
Ceruloplasmină, ng/l	+ ↓	+ ↓	-	++ ↓	336,85±2,99

Notă. p >0,05 = - ; p<0,05 = +; p<0,01 = ++; ↑ – indice crescut moderat; ↑↑ – indice crescut excesiv; ↓ – indice scăzut moderat; ↓↓ – indice scăzut excesiv.

La pacienții cu HC de etiologie virală prin compararea cu alte forme de BCDF a fost observată creșterea veridică a activității ALT (p<0,01),și AST (p<0,01) versus datele markerilor de citoliză în hepatopatii, steatoze și ciroze hepatice. De menționat, că activitatea histidazei (p<0,01) în HC de etiolige virală a fost mai joasă în comparație cu indicii analogi în alte forme de BCDF (Tab. 6.1.1).

În HC de etiologie virală parametrii de bază a colestazei (bilirubina și fracțiile ei) ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$), GGTP ($p<0,01$), au fost veridic mai mici parametrilor corespunzători în steatoze hepatice. În HC de etiologie virală la adulți nivelul colesterinei este veridic mai înalt decît în cirozele hepatice ($p<0,01$), dar conținutul TG la pacienții cu HC este veridic mai scăzut versus alte forme de BCDF ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

La pacienții cu HC concentrația IgA a fost mai înaltă indicilor în hepatopatii ($p<0,01$), în același timp conținutul IgG și IgE a fost veridic mai scăzut în cirozele hepatice ($p<0,01$, $p<0,01$). Nivelul CIC în grupul de bolnavi cu HC de etiologie virală veridic a fost mai înalt datelor analogi în hepatopatii ($p<0,01$) și cirozele hepatice ($p<0,01$), fiind mai scăzut în compararea indicelui la pacienții cu steatoza hepatică ($p<0,01$).

În HC activitatea colinesterazei ($p<0,01$) depășea datele în ciroze hepatice, fiind aceeași cu datele altor forme de BCDF.

Tabelul 6.1.2. Diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale la adulți, al altor forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului în raport cu lotul-martor pe baza profilului hormonal

Indice	**Hepatită cronică virală**	**Hepatopatii**	**Ficat gras**	**Ciroză hepatică**	**Lotul-martor**
Profilul hormonilor hipofizari					
Hormon adrenocorticotrop ACTH, pg/ml	++ ↑	++ ↑	-	++ ↓↓	37,13±3,28
Hormon somatotrop STH, ng/ml	++ ↑	+↓	Nu sunt date	Nu sunt date	1,32±0,08
Prolactină, ng/ml	-	+ ↑↑	-	++ ↑↑	29,93±2,42
Profilul hormonilor suprarenalelor					
Cortizol, nmol/l	++ ↑	-	++ ↑	+ ↑	491,0±5,49
Profilul hormonilor tiroidieni şi TSH					
Triiodtironină (T_3), nmol/l	+ ↑	++ ↓	-	+↑	2,07±0,11
Tiroxină (T_4), nmol/l	+ ↓	-	+ ↓	-	117,33±5,35
Tireotronină (TSH), μiu/l	-	+ ↓	+ ↓	+↓	2,32±0,27

Notă. $p<0,05$ = +; $p<0,01$ = ++; ↑ – indice crescut moderat; ↑↑ – indice crescut excesiv; ↓ – indice scăzut moderat; ↓↓ – indice scăzut excesiv.

În hepatitele cronice de etiologie virală a fost depistată creșterea veridică a prolactinei ($p<0,01$) cu creșterea concomitentă a ACTH ($p<0,01$) versus pacienții cu hepatopatii și ciroze

hepatice. În grupa discutată de pacienți cu HC a fost deasemenea depistată creșterea a nivelului de cortizol în comparație cu datele în hepatopatii (p<0,01) (Tab. 6.1.2; 6.1.3).

Tabelul 6.1.3. Diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale la adulți cu alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului pe baza profilului hormonal (hipofizo-adrenal, tiroidian)

Indice	**Hepatită Cronică virală**	**Hepatopatii**	**Ficat gras**	**Ciroză hepatică**
Profilul hormonilor hipofizari				
Hormon adrenocorticotrop ACTH, pg/ml	55,79±4,95	-	-	++ ↑↑
Hormon somatotrop STH, ng/ml	1,61±0,07	++ ↑↑	Nu sunt date	Nu sunt date
Prolactină, ng/ml	33,05±3,90	++ ↓↓	-	++ ↑↑
Profilul hormonilor suprarenalelor				
Cortizol, nmol/l	694,8±5,33	++ ↑	-	-
Profilul hormonilor tiroidieni şi TSH				
Triiodtironină (T_3), nmol/l	2,40±0,11	++ ↑	++ ↑	++ ↑
Tiroxină (T_4), nmol/l	103,8±3,38	++ ↓	-	++ ↓
Tireotropină (TSH), μiu/l	1,96±0,34	-	-	-

Notă. p >0,05 = - ; p<0,05 = +; p<0,01 = ++; ↑ – indice crescut moderat; ↑↑ – indice crescut excesiv; ↓ – indice scăzut moderat; ↓↓ – indice scăzut excesiv.

În hepatitele cronice de etiologie virală a fost depistată creșterea cantității T3 (p<0,01) versus formele studiate de BCDF. În același timp în HC de etiologie virală se observă scăderea concentrației T4 fiind mai exprimată în comparație cu pacienții cu hepatopatii (p<0,01) și ciroze hepatice (p<0,01) (Tab. 6.1.2; 6.1.3).

Tabelul 6.1.4. Diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale la adulți, al altor forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului în raport cu lotul-martor pe baza markerilor funcţiei endocrine

Indice	**Hepatită cronică virală**	**Hepatopatii**	**Ficat gras**	**Ciroză hepatică**	**Lotul-martor**
Profilul hormonilor funcţiei endocrine a pancreasului					
Glucoză, mmol/l	-	-	-	++ ↑↑	4,20±0,06
Insulină, μu/ml	++ ↑↑	-	++ ↑↑	++ ↑↑	11,25±3,14

Indece HOMA IR	++ ↑↑	++ ↑↑	++ ↑↑	++ ↑↑	2,1±0,008
peptida C, ng/ml	++ ↑↑	++ ↑↑	++ ↑	++ ↑↑	0,30±0,01

Notă. p >0,05 = - ; p<0,05 = +; p<0,01 = ++; ↑ – indice crescut moderat; ↑↑ – indice crescut excesiv; ↓ – indice scăzut moderat; ↓↓ – indice scăzut excesiv.

Un interes deosebit prezintă studierea conținutului insulinei și indexului insulinorezistenței HOMA IR. În hepatitele cronice de etiologie virală concentrația insulinei și datele HOMA IR au fost veridic mai înalte (p<0,01) în comparare cu alte forme de BCDF. Conținutul C-peptidei în grupa discutată de HC a fost mai mare decît în steatoze hepatice (p<0,01), puțin deosebinduse la pacienții cu hepatopatii și ciroze hepatice (Tab. 6.1.4; 6.1.5.).

Tabelul 6.1.5. Diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale la adulți cu alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului pe baza markerilor funcţiei endocrine a pancreasului

Indice	**Hepatită cronică virală**	**Hepatopatii**	**Ficat gras**	**Ciroză hepatică**
Profilul hormonilor funcţiei endocrine a pancreasului				
Glucoză, mmol/l	4,33±0,13	-	-	++ ↑
Insulină, μu/ml	48,75±7,31	++ ↑	++↑	++ ↑↑
Indece HOMA IR	9,38±0,04	++ ↑↑	++ ↑	++ ↑↑
peptida C, ng/ml	1,33±0,09	-	++ ↑	-

Notă. p >0,05 = - ; p<0,05 = +; p<0,01 = ++; ↑ – indice crescut moderat; ↑↑ – indice crescut excesiv; ↓ – indice scăzut moderat; ↓↓ – indice scăzut excesiv.

Datele prezentate demonstrează că, pentru diagnosticarea hepatitelor cronice de etiologie virală și diferențierea lor de alte forme de BCDF în practica de clinică este necesară studierea concomitentă a complexului de investigații clinice, biochimice și hormonale. Pe baza datelor menționate propunem următorul algoritm de diagnostic a HC virale la adulți și altor forme de BCDF.

Algoritm de diagnostic al hepatitelor cronice virale la adulți în cadrul altor boli cronice difuze ale ficatului

Etapa I

A. ***Acuze***: dereglarea somnului, cefalee, astenie, fatigabilitate, senzaţie de greutate în epigastru şi în hipocondrul drept, greţuri, tulburări de apetit, balonarea abdomenului, intoleranţa alimentelor grase, prăjite, a alcoolului, fumului de ţigară, sclere şi tegumente icterice, hemoragii gingivale, epistaxis, echimoze cutanate, prurit, tulburări menstruale la femei, impotenţă la bărbaţi, oligurie, dereglări de scaun, creşterea în volum a abdomenului, edeme la membrele inferioare.

B. ***Anamneza vieţii***: consum de alcool, fumat, activitate fizică, dereglări în alimentaţie, contact cu substanţe hepatotoxice (profesional, habitual, medicamente, consum de substanţe narcotice), intervenţii chirurgicale, contact cu bolnavii infectaţi cu virusurile hepatice B, C, D; transfuzii de sânge şi substituenţi ei, tratamente stomatologice, la femei (naşteri, avorturi, climax), comportament sexual abuziv (multipli parteneri sexuali, acte sexuale însoţite de traumatism neprotejat), anamneză familială agravată (boli genetice, oncologice, hematologice, endocrine), infecţii suportate anterior, helmintoze, transplant de organe, hemodializă, călătorii sau lucru în străinătate.

C. ***Anamneza bolii***: circumstanţele îmbolnăvirii cu patologia hepatică, maladie hepatică diagnosticată în antecedente, tratamente anterioare (ce medicamente au fost folosite, asocierea cu ale boli ale organelor interne, SNC).

D. ***Inspecţie***: miros hepatic, pondere (normală, scăzută sau supraponderal), tegumente şi mucoase icterice, piele uscată, tip „papirus”, bronzată, unghii albe în forma „sticlelor de ceas”, degete cu aspect de bastonaşe de tobă, xantoame, xantelasme, habitus Hvosteck, „caput meduzae” pe peretele abdominal, contracturi a Dupuytren, excoriaţii, pete hiperpigmentate, semne de vasculită hemoragică, hematoame subcutanate, buze de lac, limbă roşie netedă, eritem palmar, „steluţe vasculare”, edeme, ascită, atrofie testiculară, hepatomegalie, splenomegalie, scaun acolic, urină întunecată, xeroftalmie, gingivoragii, hemoragii, tulburări de memorie şi de statut psihologic (dereglarea scrisului) etc.

La finele etapei I – diagnosticul preventiv al BCDF.

Etapa II

Metode de diagnostic ***de laborator şi instrumentale***

A. Sindroamele hepatice de bază:

- Sindromul citolitic: ALT, AST, histidază.

- Sindromul colestatic: bilirubină totală şi conjugată, trigliceride, colesterol, FA, GGTP.
- Sindromul imunoinflamator: IgA, IgM, IgG, IgE, CIC.
- Sindromul hepatopriv: proteina totală, colinesteraza, ceruloplasmina.

B. Aprecierea markerilor infecţiilor cu virusuri hepatice B, C, D: HBsAg, anti-HBcor sum, anti-HCV, anti-HDV (dacă HBsAg a fost pozitiv).

C. Examen ecografic al cavităţii abdominale, fibrogastroscopie, la indicaţii – biopsia ficatului, fibroscanarea hepatică.

D. Testarea markerilor necesari pentru ***aprecierea statutului hormonal***: ACTH, prolactină, cortizol, T_3, T_4, TSH, glicemia, insulina, peptida C, HOMA – indicele de insulinorezistenţă.

La finele etapei II – stabilirea diagnosticului definitiv de patologie hepatică cronică difuză.

Etapa III

Studierea datelor clinice, markerilor funcţiei hepatice, sistemului POL/SAO, profilului hormonal în hepatitele cronice virale B şi C, în funcţie de forma bolii şi de activitatea procesului hepatic, pe baza probei cu eufilină şi glucoză.

Etapa IV

Diagnosticul diferenţiat al HC (inclusiv virale B, C) cu alte forme ale BCDF diferite forme HCV B, HCV C (Tabelele 3.4.1; 3.4.2; 3.4.3; 3.4.4; 3.4.5; 3.4.6)

Etapa V

Alegerea tacticii de tratament individual în HC, inclusiv virale B, C, cu monitorizarea ulterioară

6.2. Dagnosticul diferențiat al HCV B şi HCV C la adulți în baza indicilor metabolico-hormonale în funcţie de forma bolii și activitatea procesului hepatic patologic

În timpul apelării la medic de profil terapeutic după diagnosticul stabilit a HC de etiologie virală una dintre cele mai pricnipale întrebări este depistarea formei infecției virusologice – HC B sau HC C și gradul de activitate a procesului patologic hepatic, ceea ce ulterior definește tactica tratamentului ce urmează, necesitatea efectuării tratamentului antiviral.

Conform datelor investigației efectuate între HC B și HC C există un șir de diferențe, cît și a manifestărilor clinice, atît și a manifestărilor metabolico-hormonale. În grupa de bolnavi cu HC B au prevalat persoanele de sex masculin 67,39%, versus pacienții cu HC C 52,76%, unde indicele dat a fost veridic mai scăzut . Vîrsta pacienților mai mari de 40 de ani a fost înregistrată la majoritatea pacienților HC B 92,75% în comparație cu pacienții cu HC C, unde au prevalat pacienții vîrstei aptei de muncă (49,51).

În HC B contactul cu substanțele toxice, inclusiv pesticidele a fost întîlnit destul de frecvent (42,03%) versus datele HC C (20,47%).

În HC C obezitatea a fost întîlnită mai frecvent (29,92%), în comparație cu datele HC B (23,19%).

La pacienții cu HC C în comparație cu HC B a fost mai des diagnosticați factorii de risc nefavorabili care au apărut din cauza bolii așa cum: alimentația incorectă în 100% din situații, intervenții chirurgicale 51,18%, abuz de alcool 36,22%, fumatul 30,70%, factorii ereditari 10,24%, în timp ce la pacienții cu HC B parametrul a fost 5,80%.

A fost înregistrată diferența în planul patologiilor suportate: în HC C mai frecvent pacienții au indicat la icter (28,35%) în antecedente.

Paralel cu datele anamnestice în HC B și C a fost depistată diferența în frecvența sindroamelor clinice diagnosticate. În HC B cu o frecvență mai înaltă a fost identificată prezența sindromului astenovegetativ, în 60,14% versus datele în HC C - 40,08%. Totodata la pacienții cu HC C a prevalat sindromul dispeptic - 94,49%, iar hepatomegalia a fost depistată la 84,25% din pacienți. La pacienții cu HC B hepatomegalia a fost înregistrată la 61,59%. Durerea sub rebordul costal drept în timpul palpării a fost depistată la 79,53% din pacienți HC C. În HC B semne de comorbiditate a patologiei pancreatice a fost diagnosticată în 93,48% cazuri.

Diagnosticul diferenţiat al stării funcţionale ale ficatului şi al statutului hormonal în diferite forme ale HCV B (forma HBeAg+ cu forma HBeAg-) în funcţie de activitatea procesului hepatic

În HCV B forma HBeAg+ s-au determinat activităţi ale ALT (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi AST (PEG1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) superioare, comparativ cu valorile respective la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic, dar au fost comparabile cu valorile din grupul cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală.

La pacienţii cu HCV B forma HBeAg- (grupul III) s-a evidenţiat o hipertransaminazemie mai exprimată (ALT – PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01; AST – PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi o activitate mai crescută a F-1-FA (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01), în comparaţie cu forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic (grupul II).

La pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ a fost determinată creşterea bilirubinei totale (p<0,01) şi a fracţiilor ei conjugate (p<0,01), în raport cu valorile din grupul cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală (grupul III).

În HCV B forma HBeAg+ s-au atestat niveluri înalte ale IgA (p<0,05), IgM (p<0,05), IgG (p<0,01) şi CIC (p<0,01), versus parametrii similari la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a bolii. Grupul de pacienţi cu HCV B cu activitate moderat-maximală (III) s-a deosebit prin creşteri mai exprimate ale IgM (p<0,01), IgG (p<0,01) şi CIC (p<0,01), comparativ cu indicii respectivi la pacienţii cu HCV B forma HbeAg- cu activitate minimală (grupul II).

A fost evidenţiat caracterul variat al modificărilor hormonilor axului hipotalamo-hipofizar în dinamica PEG la pacienţii cu diferite forme de HCV B în funcţie de activitatea bolii. În HCV B forma HBeAg+, concentraţia ACTH (PEG 1, 2 p<0,01; p<0,01) a avut valori mai crescute, în comparaţie cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic. În contrast, nivelul STH (PEG 3) în grupul I de bolnavi cu HCV B a fost mai scăzut (p<0,01; p<0,01), versus formele HBeAg- cu activitate minimală şi cele cu activitate moderat-maximală.

Cele mai mari valori de prolactină în HCV B au fost determinate la pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală (grupul III), comparativ cu rezultatele din grupul II cu activitate minimală (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi cu cele din grupul I (PEG 1, 2 p<0,01; p<0,01).

Studierea statutului tiroidian la bolnavii cu diferite forme ale HCV B a pus în evidenţă concentraţii maximale ale TSH în HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului

hepatic (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01), versus parametrii similari în grupul HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală şi versus HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală (PEG 1, 3 p<0,01; p<0,01; p<0,01). Valorile T_3 au fost majorate în HCV B din grupul III, în comparaţie cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală (PEG 1 p<0,05), (grupul II).

Valorile indicilor ce caracterizează funcţia endocrină a pancreasului la bolnavii cu HCV B au fost analizate în funcţie de forma bolii şi de activitatea procesului hepatic. Astfel, cea mai importantă insulinemie (PEG 1, p<0,01) şi HOMA IR maximal (PEG p<0,01; p<0,01) s-au atestat în HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală, versus parametrii respectivi în HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a bolii. Concentraţia cea mai crescută a glucagonului a fost înregistrată la pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală, în comparaţie cu forma HBeAg- cu activitate minimală (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi versus HCV B forma HBeAg+ (PEG 1 p<0,01).

Diagnosticul diferenţiat al stării funcţionale ale ficatului şi al statutului hormonal în infecţia cronică HBV forma HBsAg- (negativă) cu alte forme de HCV B şi HCV C

Studierea markerilor sindromului de citoliză la pacienţii cu infecţie HBV forma HBsAg- în raport cu alte forme de HCV B a evidenţiat valori mai scăzute (ALT, AST în dinamica PEG) în grupul IV, versus parametrii similari din grupul I (HCV B cu HBeAg+ cu activitate moderat maximală). A fost observat că în infecţia HBV forma HBsAg-, activitatea F-1-FA (PEG 3, p<0,05) a fost mai mare, în comparaţie cu valorile la pacienţii cu HCV B cu HBeAg+ (grupul I).

La pacienţii cu HBV forma HBsAg- s-au determinat valori mai scăzute ale transaminazelor şi F-1-FA, în comparaţie cu grupul de bolnavi cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic şi versus HCV C cu activitate moderat-maximală. Totuşi, activitatea ALT, AST şi F-1-FA (PEG 2) nu s-a deosebit semnificativ la bolnavii din grupul IV faţă de pacienţii cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic.

Indicatorii sindroamelor de colestază şi hepatopriv nu s-au deosebit semnificativ între grupurile cu HCV B forma HBeAg+ (grupul I) şi cu infecţia HBV forma HBsAg-.

Studierea indicatorilor sindromului de colestază în grupul IV în raport cu alte forme de HCV B şi HCV C a evidenţiat: concentraţii mai scăzute de colesterol, β lipoproteine versus grupul II (HCV B forma HBeAg-) şi versus grupul Va (HCV C), deci cu alte forme de hepatite virale cu activitate minimală a procesului hepatic.

Markerii sindromului imunoinflamator (IgA, IgM, IgG, CIC) la pacienţii cu infecţia cu HBV forma HBsAg- s-au deosebit prin valori mai scăzute (p<0,01; p<0,01; p<0,01; p<0,01), comparativ cu HCV B forma HBeAg+.

Markerii sindromului imunoinflamator în infecţia HBV forma HBsAg- s-au deosebit prin concentraţii mai mici de IgM, IgA, IgG, CIC, comparativ cu valorile lor în HCV B HBeAg-, indiferent de activitatea procesului hepatic. În raport cu parametrii apreciaţi la bolnavii cu HCV C (grupurile Va, Vb), în grupul IV s-au determinat concentraţii mai scăzute de IgM (p<0,05; p<0,01) şi mai crescute de IgE (p<0,01). De asemenea, în grupul IV a fost mai redus şi nivelul CIC, versus HCV C cu activitate moderat-maximală.

Nivelul proteinei totale a fost mai scăzut în infecţia HBV forma HBsAg- (p<0,01), în comparaţie cu forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală.

Studierea cineticii ACTH şi a cortizolului în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină la pacienţii cu infecţia HBV forma HBsAg- a evidenţiat valori înalte de corticotropină (PEG 2, 3, p<0,05; p<0,01) şi de cortizol (PEG 1, 3, p<0,01; p<0,05), în comparaţie cu parametrii similari în HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic. Aceleaşi creşteri de ACTH (PEG 1-3) şi cortizol (PEG 1, 3) au fost determinate la pacienţii cu infecţia HBV forma HBsAg-, versus indicii respectivi în HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală.

Concentraţia de prolactină s-a dovedit a fi mai scăzută în grupul IV (p<0,01, PEG 3; PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01), versus grupurile I-III.

În infecţia HBV forma HBsAg- s-au determinat concentraţii mai scăzute de TSH (PEG 1, 2, p<0,01; p<0,01), versus parametrii similari în HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală.

În acelaşii timp, hormonul hipofizar TSH a fost mai crescut în infecţia HBV forma HBsAg-, în comparaţie cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală (PEG 2, 3 p<0,05; p<0,01), dar mai redus versus HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală (PEG 1, 2, p<0,01; p<0,01).

A fost studiată funcţia endocrină a pancreasului prin analiza comparativă a indicilor evaluaţi în grupurile de pacienţi cu infecţia HBV forma HBsAg- versus alte forme de HCV B. În grupul IV s-au determinat valori mai scăzute de insulină (PEG 1, p<0,05), peptidă C (PEG 1, 3, p<0,01; p<0,05), HOMA IR (PEG 1-3, p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi glucagon (PEG 2, p<0,01), în comparaţie cu parametrii similari din grupul I (HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală).

Funcţia endocrină a pancreasului la persoanele cu infecţie HBV forma HBsAg- s-a deosebit prin valori de insulină (PEG 1, $p<0,05$), peptidă C (PEG 1, 3, $p<0,01$; $p<0,05$), HOMA IR (PEG 1-3, $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) şi glucagon (PEG 2, $p<0,01$) mai scăzute, versus parametrii similari în HCV B forma HBeAg+. O tendinţă similară de micşorare a cantităţii de insulină (PEG 3, $p<0,01$), peptidă C (PEG 1-3, $p<0,01$; $p<0,05$; $p<0,05$), HOMA IR (PEG 1-3, $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) s-a determinat în infecţia HBV forma HBsAg-, în comparaţie cu grupurile II şi III de bolnavi cu HCV B. Însă, cinetica glucagonului în infecţia HBV forma HBsAg- s-a deosebit de cea din HCV B formele HBeAg- prin valori mai înalte versus grupul II (PEG 3, $p<0,01$) şi mai scăzute versus grupul III (PEG 2, 3, $p<0,01$; $p<0,01$).

La pacienţii cu infecţia HBV forma HBsAg- au fost determinate valori de ALT, AST, F-1-FA mai scăzute decât în HCV C, indiferent de activitatea maladiei. La bolnavii din grupul IV au fost determinate niveluri mai reduse ($p<0,01$) de β lipoproteide, de IgM ($p<0,05$), versus indicii similari în HCV C cu activitate minimală. În acelaşi timp, la bolnavii din grupul IV, nivelul albuminei a fost superior ($p<0,01$) celui din HCV C (grupul Vb).

Studierea cineticii ACTH în grupul IV, în comparaţie cu rezultatele obţinute la bolnavii din grupul Va, a determinat valori mai mari ale hormonului (PEG 3). Concentraţia STH (PEG 3, ($p<0,01$) în infecţia HBV forma HBsAg- a fost mai crescută, versus parametrii similari din grupul Vb de pacienţi cu HCV C, dar concentraţia de cortizol (PEG 1) în grupul IV a fost mai joasă ($p<0,05$),în comparaţie cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic.

Particularităţile statutului tiroidian (T_3, T_4, TSH) în infecţia HBV forma HBsAg-, în raport cu HCV C cu activitate diferită a procesului hepatic, au fost următoarele: în grupul IV s-au determinat concentraţii T_3 (PEG 1-3, $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) mai scăzute versus grupurile cu HCV C (Va şi Vb). Valorile T_4 în infecţia HBV forma HBsAg- au fost mai mici (PEG 1-3, $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) numai în raport cu parametrii similari din grupul cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (Vb). TSH a fost mărit în infecţia HBV forma HBsAg- (PEG 1-3), versus indicii respectivi în HCV C cu activitate minimală, dar a fost scăzut comparativ cu indicii respectivi în HVCV cu activitate moderat-maximală.

Analiza cineticii peptidei C (PEG 1, $p<0,01$; $p<0,05$), HOMA IR (PEG 1, 3, $p<0,01$; $p<0,01$), glucagonului (PEG 2, $p<0,01$; $p<0,05$) a evidenţiat scăderea acestor parametri în grupul de pacienţi cu HCV B forma HBsAg-, comparativ cu parametrii respectivi dinm HCV C (grupurile Va şi Vb).

Diagnosticul diferenţiat al stării funcţionale a ficatului, al statutului hormonal şi al markerilor sistemului POL/SAO în HCV C şi HCV B în funcţie de activitatea bolii

Analiza markerilor sindromului citolitic (ALT, AST, F-1-FA) în HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (grupul Vb) a evidenţiat creşterea semnificativă a valorilor acestora a jeun ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) şi în dinamica PEG (2, 3, $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$), în comparaţie cu indicii similari la pacienţii cu HCV C cu activitate minimală (grupul Va). Studierea markerilor sindromului colestatic nu a depistat o diferenţă între grupurile HCV C în funcţie de activitatea bolii.

Creşterea activităţii procesului hepatic în HCV C s-a asociat cu niveluri mai înalte de IgG ($p<0,05$) şi IgE ($p<0,01$), în comparaţie cu pacienţii cu activitate minimală a bolii.

Cercetarea parametrilor ce caracterizează sindromul hepatopriv în grupul Vb a determinat valori de protrombină (deşi în limitele normei) mai scăzute în HCV C cu activitate moderat-maximală ($p<0,05$) versus valorile din grupul Va.

Concentraţiile hormonilor ACTH (PEG 1-3; $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,05$), cortizol (a jeun, $p<0,05$), prolactină (PEG 2, $p<0,05$) s-au dovedit a fi mai crescute în HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, în raport cu parametrii similari din grupul de pacienţi cu HCV C cu activitate minimală.

Metabolismul glucidic în grupul Vb s-a deosebit prin valori HOMA IR superioare a jeun ($p<0,01$) şi la 120 min. PEG ($p<0,01$), versus grupul Va. Concentraţia glucagonului a fost mai mare în toate intervalele probei în grupul Vb (PEG 1-3; $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) versus Va.

S-a efectuat analiza comparativă a indicatorilor sindroamelor hepatice de bază în HCV C cu activitate diferită a procesului hepatic, precum şi în HCV B formele HBeAg+ şi HBeAg- cu activitate minimală şi respectiv moderat-maximală a bolii. Markerii sindromului de citoliză s-au dovedit a fi superiori în HCV B forma HBeAg+: ALT (PEG 1-3 $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) şi AST (PEG 1-3 $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$), versus HCV C cu activitate minimală (grupul Va), iar activitatea F-1-FA (PEG 3) a fost mai crescută la pacienţii din grupul Va.

În grupul II de pacienţi (HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală), în comparaţie cu HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic, s-au determinat valori superioare ale markerilor de citoliză: ALT (PEG 2 $p<0,01$), AST (PEG 1 $p<0,01$), F-1-FA (PEG 2 $p<0,01$). La bolnavii cu HCV B (forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală), hipertransaminazemia şi creşterea activităţii F-1-FA au fost mai accentuate în toate intervalele probei, versus parametrii similari în HCV C cu activitate minimală: ALT (PEG 1-3 $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$), AST (PEG 1-3 $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$), F-1-FA (PEG 1-3 $p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$).

Analiza comparativă a indicilor sindromului colestatic în HCV B forma HBeAg+, versus valorile acestora în HCV B forma HBeAg- şi HCV C cu activitate diferită a procesului hepatic, a evidenţiat concentraţii mai mari de bilirubină conjugată ($p<0,01$, $p<0,05$ respectiv) în grupul I de bolnavi. În HCV B forma HBeAg+ s-au determinat niveluri superioare de IgG ($p<0,01$; $p<0,01$), IgA ($p<0,05$) şi CIC ($p<0,01$; $p<0,01$), în comparaţie cu rezultatele respective obţinute în HCV C cu activitate minimală.

În mod similar, creşterea IgG ($p<0,01$) şi CIC ($p<0,01$) a fost mai semnificativă la pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală, în comparaţie cu HCV C cu aceeaşi activitate. În HCV B forma HBeAg- (grupul II) s-au diagnosticat concentraţii superioare de IgE ($p<0,01$), versus valorile parametrului dat în grupul Va cu HCV C. La pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost mai crescut nivelul γ-globulinelor ($p<0,05$), în comparaţie cu bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu aceeaşi activitate.

În HCV B forma HBeAg+, la fel ca şi în formele HBeAg- (grupurile II-III), valorile protrombinei au fost mai scăzute ($p<0,01$; $p<0,05$; $p<0,05$), versus valorile acesteia în HCV C cu activitate minimală (grupul Va). La pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală, concentraţia de albumină a fost mai mică versus HCV B forma HBeAg-, indiferent de activitate ($p<0,01$; $p<0,01$).

Toate cele expuse demonstrează existenţa diferitor modificări ale markerilor sindroamelor hepatice de bază în funcţie de forma HCV B şi de activitatea procesului hepatic. Cunoaşterea acestor modificări este utilă pentru diferenţierea hepatitelor cronice virale (Tabelul 6.2.1).

Tabelul 6.2.1. Diagnosticul diferențiat a diferitor forme de HCV B şi HCV C în funcţie de activitatea procesului hepatic în baza indicilor hepatici

Indicii	**HCV B forma HBeAg+ act. mod.-max. (gr. I) şi HCV C (gr. Va)**	**HCV B forma HBeAg- şi HCV C (gr. Va)**		**HCV B forma HBeAg+ act. mod.-max. (gr. III) şi HCV C (gr. Vb)**	**HCV B forma HBeAg- şi HCV C (gr. Vb)**	
		anti-Hbe+ act. min. (gr. II)	**anti-HBe+ act. mod.-max. (gr. III)**		**anti HBe+ act. min. (gr. II)**	**anti HBe+ act. mod.-max. (gr. III)**
ALT, u/l	PEG 1-3** ↑↑	PEG 2** ↑	PEG 1-3** ↑↑	-	-	PEG 1-3** ↓↓
AST, u/l	PEG 1-3** ↑↑	PEG 1** ↑	PEG 1-3** ↑↑	-	-	PEG 1-3** ↓↓
F-1-FA, un	PEG 3** ↑↑	PEG 2** ↑	PEG 1-3** ↑↑	-	-	-

Bilirubina conjugată, mcmol/l	* ↑	-	-	* ↑	-	** ↓
FA, mmol/l	-	* ↓	* ↓	-	-	-
Lipoproteide β	-	-	** ↓	-	-	-
IgA g/l	* ↑	-	-	-	-	-
IgG g/l	** ↑	-	** ↑	** ↑	-	** ↑
CIC	** ↑	-	** ↑	** ↑	* ↑	** ↑
IgE	-	** ↑	-	-	-	-
Protrombină	* ↓	* ↓	* ↓	-	-	* ↓
Fibrinogen	* ↑	-	-	-	↑	-
Uree	* ↓	-	* ↓	-	* ↓	* ↓
Albumină	-	-	-	-	** ↑	** ↑
γ globuline	-	-	-	-	-	* ↓

Notă. * – p<0,05: diferenţa indicilor hepatici în grupurile de bolnavi cu diferite forme de HCV B şi HCV C în funcţie de activitatea procesului hepatic; ** – p<0,01: diferenţa indicilor hepatici în grupurile de bolnavi cu diferite forme de HCV B şi HCV C, în funcţie de activitatea procesului hepatic; ↑ – creştere moderată a indicilor studiaţi prin comparaţia gr. cu HCV B şi HCV C; ↓ – scădere moderată a indicilor studiaţi prin comparaţia gr. cu HCV B şi HCV C; ↑↑ – creştere importantă a indicilor studiaţi prin comparaţia gr. cu HCV B şi HCV C; ↓↓ – scădere importantă a indicilor studiaţi prin comparaţia gr. cu HCV B şi HCV C.

Analiza comparativă a valorilor dialdehidei malonice (DAM, marker de bază ce caracterizează starea sistemului POL) în dinamica PEG, în diferite forme de HCV B şi HCV C, nu a demonstrat diferenţe veridice. Activitatea superoxidismutazei (SOD) în eritrocite la pacienţii cu HCV B forma HBeAg+ a fost mai scăzută, comparativ cu forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală (PEG 1, p<0,05). Valorile SOD din grupul I nu s-au deosebit de cele evaluate în alte forme de HCV B (gr. II, gr. III) şi HCV C (gr. Va, gr. Vb).

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+, activitatea catalazei a fost mai scăzută (PEG 2, p<0,05), versus indicii similari în forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic. În mod similar, au fost determinate valori mai scăzute de catalază în HCV C cu activitate moderat-maximală, versus parametrii respectivi din grupul II (PEG 1, 2, p<0,05; p<0,05). Activitatea glutation-peroxidazei (GP) în HCV B forma HBeAg+ a fost veridic mai joasă, în comparaţie cu rezultatele pacienţilor cu HCV B forma HBeAg- (PEG 2, p<0,05), fără a se deosebi de valorile atestate în alte grupuri HCV B şi HCV C.

Pentru pacienţii grupului I a fost caracteristică o activitate a ceruloplasminei mai scăzută (PEG 1-3, p<0,01; p<0,01; p<0,05), versus HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală. În HCV C (grupul Vb) a fost determinată scăderea valorilor ceruloplasminei (PEG 1, 3, p<0,05;

p<0,05), comparativ cu parametrii persoanelor cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală. Activitatea glutation-reductazei în dinamica PEG nu a comportat diferenţe semnificative între grupurile de pacienţi cu HCV B şi HCV C studiaţi.

La bolnavii cu diferite forme ale HCV B s-a efectuat analiza comparativă a parametrilor statutului hormonal cu markerii similari din grupurile de pacienţi cu HCV C cu activitate a procesului hepatic diferită (Tabelul 6.1.2). În HCV B forma HBeAg+, concentraţia ACTH a fost mai scăzută (PEG 1-3; p<0,01; p<0,01; p<0,01), versus valorile în HCV C cu activitate moderat-maximală a bolii. O micşorare similară a nivelului ACTH a fost înregistrată în HCV B formele HBeAg- cu activitate diferită a procesului hepatic: cu activitatea minimală (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi cu activitate moderat-maximală (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01), comparativ cu parametrii similari la pacienţii cu HCV C (grupul Vb).

A fost analizată cinetica STH în grupurile de pacienţi cu diferite forme HCV B şi HCV C. În HCV B forma HBeAg+, creşterea concentraţiei hormonului s-a înregistrat doar după stimularea cu glucoză şi eufilină (PEG 2, p<0,05), versus indicii respectivi la persoanele cu HCV C p<0,05 (grupurile Va şi Vb). Concentraţia STH (PEG 2) a fost mărită şi în HCV B forma HBeAg- (grupul II), în comparaţie cu HCV C (p<0,05; p<0,01, grupurile Va şi Vb). La bolnavii cu HCV B din grupul III, nivelul STH a fost crescut (PEG 3, p<0,01) comparativ cu indicii similari în HCV C (grupul Vb).

Studierea dinamicii prolactinei a pus în evidenţă valori înalte ale hormonului în HCV B forma HBeAg+ (PEG 3, p<0,01) şi în forma HBeAg- (PEG 2,3 p<0,01; p<0,01), versus parametrii similari la bolnavii cu HCV C (grupul Va). În cazul HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic, concentraţia prolactinei (PEG 2) a fost semnificativ mai scăzută (p<0,05), în comparaţie cu valorile ei la pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală.

La bolnavii cu HCV B, atât în forma HBeAg+ (PEG 1, p<0,01), cât şi în formele HBeAg- (PEG, p<0,01, p<0,01), indiferent de activitate, s-au determinat concentraţii de cortizol mai scăzute decât în HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic.

Analiza cineticii TSH în HCV B forma HBeAg+ a evidenţiat scăderea concentraţiei hormonului după stimularea cu glucoză şi eufilină (PEG 2, 3 p<0,01; p<0,01), versus parametrii similari în HCV C (grupul Va). Diferenţele sunt mai exprimate după comparaţia rezultatelor TSH în dinamica PEG (PEG 1-3 p<0,0;1 p<0,01; p<0,01) între grupurile de pacienţi cu HCV B (grupul I) şi cu HCV C (Vb). Această tendinţă de scădere a valorilor TSH a fost prezentă şi în HCV B forma HBeAg- (grupul III), (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01), versus indicii respectivi

în HCV C (grupul Vb). La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic (grupul II), concentraţia TSH a fost înaltă în toate intervalele probei (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,05), în comparaţie cu parametrii similari în HCV C cu activitate minimală.

S-a efectuat analiza comparativă a cineticii hormonilor tiroidieni în grupurile de pacienţi cu hepatite cronice virale studiate. Astfel, s-a determinat că la bolnavii cu HCV B forma HBeAg+, concentraţia T_3 a fost mai scăzută decât valorile în HCV C cu activitate minimală (PEG 2, 3 p<0,01; p<0,01) şi versus HCV C cu activitate moderat-maximală (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01). În mod similar, triiodtironina s-a dovedit a fi mai diminuată (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) în HCV B formele HBeAg- (grupurile II-III), în comparaţie cu parametrii similari în HCV C, indiferent de activitatea bolii.

Nivelul T_4 de asemenea a fost mai mic în HCV B: în forma HBeAg+ (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi în formele HBeAg- (grupurile II-III), (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01), versus indicii similari la pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală (grupul Vb).

Analiza markerilor ce caracterizează funcţia endocrină a pancreasului a evidenţiat variate modificări în formele HCV B, comparativ cu HCV C. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+, glicemia (PEG 2, p<0,01) şi HOMA IR (PEG 2, p<0,01; p<0,01) au depăşit valorile din grupurile Va şi Vb cu HCV C. Concentraţia glucagonului în grupul I (HCV B) a fost mai scăzută (PEG 1, p<0,05; p<0,05) versus pacienţii cu HCV C, indiferent de activitatea bolii. În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului hepatic, glicemia a fost superioară (PEG 2, p<0,01) celei din HCV C (grupul Vb). De asemenea, a fost înregistrată creşterea indicelui HOMA IR în grupul II, versus parametrii similari în HCV C, indiferent de activitatea bolii (PEG 2, p<0,01; p<0,01).

Concentraţia glucagonului în HCV B forma HBeAg- (grupul II) s-a determinat ca fiind mai scăzută, în comparaţie cu valorile pacienţilor cu HCV C cu activitate minimală (PEG 1-3 p<0,01; p<0,01; p<0,01) şi cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (PEG 2, 3 p<0,01; p<0,01).

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a bolii, glicemia (PEG 2, p<0,05) şi HOMA IR (PEG 2, 3 p<0,01, p<0,01; p<0,01, p<0,01) erau superioare parametrilor similari din HCV C (grupurile Va şi Vb).

Menţionăm că concentraţia glucagonului în grupul III de bolnavi cu HCV B a depăşit (PEG 1, 2 p<0,01, p<0,05) valorile pacienţilor cu HCV C (grupul Vb).

Tabelul 6.2.2. Diagnosticul diferenţiat al HCV B şi HCV C în funcţie de activitatea bolii, după datele profilului hormonal

Indicatorii	**HCV B forma HBeAg+ act. mod.-max. (gr. I) şi HCV C (gr. Va)**	**HCV B forma HBeAg- cu HCV C (gr. Va)**		**HCV B forma HBeAg+ act. mod.-max. (gr. III) şi HCV C (gr. Vb)**	**HCV B forma HBeAg- cu HCV C (gr. Vb)**	
		anti HBe+ act. min. (gr. II)	**anti HBe+ act. mod.-max. (gr. III)**		**anti-HBe+ act. min. (gr. II)**	**anti-HBe+ act. mod.-max. (gr. III)**
ACTH, pg/ml	-	-	PEG 2, 3** ↓	PEG 1-3** ↓	PEG 1-3** ↓↓	PEG 1-3** ↓↓
STH, ng/ml	PEG 2* ↑↑	PEG 2** ↑↑	-	PEG 2* ↑↑	PEG 2, 3** ↑↑	PEG 3** ↑↑
Prolactină, ng/ml	PEG 3** ↑	-	PEG 2, 3** ↑↑	-	PEG 2* ↓↓	-
Cortizol	-	-	-	PEG 1** ↓	PEG 1** ↓	-
TSH	PEG 2, 3** ↓	PEG 1-3** ↑↑	PEG 3* ↓	PEG 1-3** ↓↓	-	PEG 1-3** ↓↓
T_3	PEG 2, 3** ↓	PEG 1-3** ↓	PEG 1-3** ↓	PEG 1-3** ↓	PEG 1-3** ↓	PEG 1-3** ↓
T_4	-	-	-	PEG 1-3** ↓	PEG 1-3** ↓	PEG 1-3** ↓
Glucoză	-	PEG 2** ↑	PEG 2** ↑	PEG 2** ↑	PEG 2** ↑	PEG 2 ↑
Insulină	-	-	PEG 3* ↑	-	PEG 1** ↓	PEG 1* ↓
Peptida C	PEG 3* ↑	-	PEG 3* ↑	-	-	-
HOMA IR	PEG 1-3** ↑	PEG 2, 3** ↑	PEG 2, 3** ↑	PEG 2** ↑	PEG 2** ↑	PEG 2, 3** ↑
Glucagon	PEG 1, 2* ↓	PEG 1-3*-** ↓	-	PEG 1* ↑	PEG 1, 2, 3** ↓	PEG 2, 3 **-* ↑

Notă. * – p<0,05: diferenţa indicilor hepatici în grupurile de bolnavi cu diferite forme de HCV B şi HCV C în funcţie de activitatea procesului hepatic; * – p<0,01: diferenţa indicilor hepatici în grupurile de bolnavi cu diferite forme de HCV B şi HCV C în funcţie de activitatea procesului hepatic; ↑ – creştere moderată a indicilor prin comparaţia gr. cu HCV B şi HCV C; ↓ – scădere moderată a indicilor prin comparaţia gr. cu HCV B şi HCV C; ↑↑ – creştere importantă a indicilor prin comparaţia gr. cu HCV B şi HCV C; ↓↓ – scădere importantă a indicilor prin comparaţia gr. cu HCV B şi HCV C.

6.3. Patogeneza hepatitelor cronice virale HBV și HCV la adulți – o viziune nouă bazată pe interrelații integrale a dereglărilor metabolico-hormonale și stresului oxidativ

Patogeneza hepatitelor cronice de etiologie virală B și C pînă în prezent rămîne studiat incomplet. Teoriei de bază, care descrie cronicizarea hepatitelor de etiologie virală, reprezintă virulența și capacitățile propriuzise ale virusului și reacției imunității la pătrunderea agentului virusologic în organismul uman. În investigarea efectuată în grupa persoanelor cu HC C, care administrau tratamentul antiviral viremia a fost de 5.570.096 ±91.052 copii/ml, ceea ce reprezintă nivelul înalt de viremie. Din toate formele ale hepatitei existente, genotipul 1b a virusului C este considerat a fi cel mai nefavorabil în planul cronicizării hepatitei și efectuării tratamentului antiviral cu succes. Pacienții, care au administrat TAV în învestigația noastră au avut genotipu 1b al virusului C, acest fapt este caracteristic pentru majoritatea persoanelor cu HC C, care locuiesc pe teritoriul Republicii Moldova.

Totuși există și factorii suplimentari de risc, care influențează asupra duratei hepatitelor cronice virale B și C, așa ca alcoolul, fumatul și supraponderabilitatea în special la pacienții de sex masculin.

Conform protocoalelor europene existente și datelor literaturii [15, 16] alcoolul influențează la fluxul și progresarea hepatitelor cronice de etiologie virală B și C. Doza hepatotoxică pentru bărbați reprezintă 40-80 g de etanol pe zi, iar pentru femei maxim 20 g pe zi.

Influența alcoolului este factor dependent de doză și dependent de timp – cu cît este mai mare cantitatea de alcool administrată zilnic și durata, cu atît este mai greu procesul de decurgere a procesului patologic în ficat cu prezența infecției cronice virale. Dintre contingentul persoanelor cu hepatitele cronice virale, depistate prin screeningul profilactic, ce administrau mai mult de 1 l de vin pe zi a constituit 11,66%, iar cu durata mai mare de 10 ani 8,74%. În același timp în HC B procentajul persoanelor, care au suprasolicitat alcoolul a constituit 32,31%, atunci cum în HC C – 36,22%. Sub influența alcoolului în dozele excesive și de lungă durată se dezvoltă raspunsuri necro-inflamatorii acute în parenchimul hepatic, cu acumularea picăturilor de grăsime în celulele hepatice cu dezvoltarea steatozei și/sau steatohepatitei, care, la rîndul său, contribuie la progresarea fibrozei hepatice și cirozei la pacienții cu HC B și C. Este de remarcat faptul că utilizarea prelungită a 100-200 ml de vodcă sau 400- 800 ml de vin sec, sau 800-1600ml de bere poate determina modificări patologice în ficat menționate mai sus, în special atunci când sunt combinate cu încărcătura virală. [31]

Un alt factor de risc independent care afectează decurgerea HC B și C, introdus de OMS este fumatul. Dintre hepatitele cronice de etiologie virală procentajul zilnic de fumători timp de 10 ani a constituit 4,87%. Totuși în HC de etiologie virală B acest parametru a constituit 28,26%, iar în HC C 29,92%. Fumatul are un efect complex asupra organismului uman, inclusiv și la sistemul nervos central și sistemul endocrin, inrăutățind prezența dependenței stresogene asupra infecției virusologice. Sub influența fumatului la etapele inițiale, crește secreția ACTH, a cortizolului, TSH, prolactinei, aldosteronului. În cazul fumatului pe termen lung acești parametri se modifică, scad indicii funcției glandei tiroide (T3). De menționat că o țigară conține mai mult de 4000 de substanțe chimice diferite, inclusiv și nicotina. Fumatul, la fel ca și alcoolul, intensifică dereglările necro-inflamatorii și fibrotice în decursul HC de etiologie virală B și C. Fumatul activează stresul oxidativ, modifică tipul răspunsului imun în hepatitele cronice de etiologie virală, facilitând persistența acesteia [31].

În lista factorilor independenți, care înrăutățesc decurgerea hepatitelor cronice virale B și C se includ sexul masculin și masa corporală în exces. Procentajul bărbaților cu hepatitele cronice a cosntituit 41,51% atunci cînd în HC C 52,76% iar în HC B 67,39, ceea ce dovedește dependența sexului masculin la aparența și cronicizarea HC B și C la adulți. Acest fapt este caracterizat prin genetica ereditară și diferenței fondalului hormonal la bărbați și femei în răspuns la infectarea virusului B și C.

În ceea ce privește excesul de greutate, numărul de persoane cu hepatită cronică supraponderali în studiul nostru a fost de 39,62%, în același timp, în cadrul HC B, acest indice a constituit 23,19%, în timp ce în hepatita cronică C - 29,92%. Supraponderabilitatea duce la perturbarea metabolismului lipidic, dezvoltarea și agravarea steatozei hepatice macroveziculare, steatohepatitei nealcoolice cu infiltrare histolimfocitară a lobulilor hepatice, care în combinație cu infecția virală B și C înrăutățește decurgerea lor.

Studiul a relevat prezența corelației directe la pacienții cu hepatită cronică virală (r = 0,439^^) între masa corporală și GGTP, ceea ce confirmă poziția noastră cu privire la efectele adverse ale ponderabilități asupra sindromului de colestază în HC B și C la adulți.

La pacienţii cu supraponderabilitate acesta nu este atât un indicator al colestazei, cât un marker al tulburărilor metabolice severe, inclusiv steatoza hepatică și sindromul metabolic.

Interrelaţiile indicilor sindromului citolitic

Prin compararea indicilor sindromului citolitic au fost revelate corelaţii ale valorilor extrem de înalte ale enzimei **ALT** pe stomacul gol **peste 60 de minute** (**r = 0,920** ^^^^^) **şi 120 de minute** (**r = 0,914** ^^^^^) ale probei cu glucoză şi eufilină. Aceeaşi corelaţie foarte înaltă este detectată în studiul enzimei **AST (ll-r = 0,842** ^^^^; **III-r = 0,870** ^^^^ în dinamica PEG, respectiv), ceea ce demonstrează studiul foarte informativ al acestor indicatori nu pe stomacul gol, ci în cursul probei de efort originale în cazul BCDF.

Prin compararea indicilor sindroamelor citolitic şi imunoinflamator, au fost evidenţiate relaţii multiple moderate între indicatorii ALT (I-r=0,411^^, II-r=0,336^^, III-r=0,380^^) şi AST (I-r=0,379^^, II-r=0,349^^, III-r=0,362^^), în toate cele trei etape ale testului PEG, şi ale indiciilor imunităţii umorale IgM, cu tendinţa similară, dar mai pronunţată, între indicii **ALT (I-r=0,527^^^, II-r=0,512^^^, III-r=0,519^^^**) şi **AST** (I-r=0,495^^, II-r=0,481^^, **III-r=0,502^^^**) şi IgG, precum şi cu nivelul CIC (**pentru ALT: I-r=0,555^^^, II-r=0,592^^^, III-r=0,606^^^**, pentru **AST**: I-r=0,488^^, **II-r=0,562^^^, III-r=0,571^^^**). Faptul dat dovedeşte participarea enzimelor sindromului citolitic ca unul dintre markerii proceselor necroinflamatorii în ficat, care se evidenţiază în iniţierea şi activarea verigii umorale a imunităţii ce, la rândul său, menţine cronicizarea procesului patologic în ficat.

Interrelaţiile indicilor sindromului colestatic

În studiul corelaţiilor sindromului de colestază au fost relevate interrelaţii directe moderat-înalte ale nivelul enzimei GGTP cu indicii colesterinei **(r=0,604^^^)**, ceea ce dovedeşte existenţa dereglării metabolismului lipidic la pacienţii cu HC virale. Totodată, interrelaţiile moderat-exprimate găsite între GGTP şi nivelul IgG (r=0,416^^) demonstrează esenţa naturii imune a acestor dereglări.

Prin studierea relaţiilor dintre indicele sindromului citolitic şi al celui colestatic au fost descoperite corelaţii moderat-maximale ale activităţii **GGTP** şi a enzimelor ALT, AST în dinamica probei cu eufilină şi glucoză (pentru **ALT I: r=0,530^^^,** II-r=0,463^^**,** III-r=0,417^^**,** pentru **AST: I-r=0,561^^^, II-r=0,570^^^, III-r=0,500^^^**).

Datele prezentate confirmă existenţa colestazei hepatocelulare la bolnavii cu HC, ca urmare a dezechilibrului în componentele de bază ale secreţiei biliare în hepatocitele afectate. Este posibilă survenirea alterării excreţiei biliare din sistemul transportului celular canalicular

şi/sau a excreţiei apicale a canalelor biliare mici. Această ipoteză confirmă creşterea fracţiei conjugate a bilirubinei, concomitent cu majorarea colesterolului şi a trigliceridelor.

Există opinia că mărirea activităţii GGTP în bolile ficatului este legată de alterarea membranei celulare a hepatocitului, cu eliberarea ulterioară exprimată a fermentului membrano-ligand, provocată de acţiunea detergentă a acizilor biliari. Posibil, în acest proces este implicată şi oxidarea peroxidică a lipidelor, pe care le-am determinat în hepatitele cronice, şi, ca un rezultat compensator, creşte glutationul, ce activează sinteza GGTP. Fermentul dat joacă un rol important în protecţia antioxidantă a hepatocitelor în ficatul afectat.

În cazul HC virale, procesul inflamator activ în ţesutul hepatic este însoţit nu numai de schimbări ale sindromului citolitic, ci şi de dereglări ale sistemului de excreţie biliară, ceea ce se explică prin interrelaţiile markerilor sindroamelor citolitic şi colestatic.

Interrelaţiile indicilor sindromului imunoinflamator

La evaluarea corelaţiilor existente în inflamaţia imună a fost depistată o legătură directă moderată între indicatorii imunităţii umorale IgA şi IgM (r = 0,401 ^^), IgG (r = 0,336 ^^), între imunoglobulina IgM şi IgG (r = 0,462 ^^), IgG şi CIC (r = 0,412 ^^).

Este bine cunoscut faptul că monomerul IgM serveşte drept receptor de recunoaştere a antigenului pentru limfocitele B. Limfocitele T nu participă la sinteza IgM, care atrag spre zona leziunii (infectării) celule ce participă la fagocitoză. De obicei, la 4-6 zile după imunizare, sinteza anticorpilor se reorientează de la IgM la producerea IgG. Concomitent cu mărirea titrului de IgG scade sinteza IgM.

IgG constituie 70% din imunoglobuline. Sinteza lor se realizează doar cu participarea limfocitelor T. Nivelul IgG se află sub control dublu: stimularea antigenică induce sinteza IgG şi distrugerea lor. Sinteza maximă a IgG se produce în caz de introducere repetată a antigenului la un interval de 30-35 de zile

Complexele imune circulante sunt complexe formate din antigeni, anticorpi şi componentele complementului C3, C4, C1q legate de el. De regulă, la persoanele sănătoase, CIC formate în sânge sunt distruse de fagocite şi de ficat. Cu toate acestea, prin creşterea lor sau prin exces de antigen, prin prezenţa în cadrul structurii lor a IgM, C1q, a componentelor complementului sau a bolii hepatice difuze, CIC în sânge sunt în exces. CIC modelează atât imunitatea umorală, cât şi cea celulară. Ele induc – în concentraţii scăzute – proliferarea limfocitelor B, iar în cantităţi mari promovează inhibarea acestora. CIC activează limfocitele T

supresoare, inhibă celulele-killeri naturali. Astfel, determinarea CIC în hepatitele cronice, îndeosebi în cele virale B şi C, are o valoare semnificativă de diagnostic, deoarece acestea reprezintă tulburările imunităţii umorale şi, indirect, ale celei celulare în patologia hepatică.

Aceste schimbări dovedesc existenţa includerii treptate a diferitor imunoglobuline și complexelor imunocirculante în răspunsul umoral la un agent patologic existent, în acest caz – virusul hepatic B sau C.

În ceea ce priveşte studiul existenţei corelaţiilor între indicele sindromului imunoinflamator şi celui colestatic, trebuie să atragem atenţia la prezenţa interrelaţiei exprimate a nivelului **CIC cu activitatea enzimei GGTP (r=0,650^^^)**, precum şi la interrelaţia moderată a nivelului imunoglobulinei IgG cu GGTP (r=0,416^^). Prezenţa interrelaţiilor evidenţiate dovedeşte că imunitatea umorală participă activ în procesele dezvoltării colestazei în HC virale.

Interrelaţiile indicilor sindromului hepatodepresiv

La compararea indicilor sindromului hepatodepresiv şi celui citolitic, atrage atenţia faptul că cu cât indicii sindromului citolitic sunt mai înalţi, cu atât indicii albuminei sunt mai scăzuţi (pentru ALT PEG III, r=-0,303^^). În mod normal, proteina totală este constituită în 90% din albumină, imunoglobuline, lipoproteină, fibrinogen, transferină. Sinteza totală de proteine are loc, în special, în ficat şi în sistemul reticulo-endotelial. În bolile hepatice severe, sinteza proteinelor se dereglează. Cu cât mai exprimat este procesul patologic hepatic , cu atât mai sever se evidenţiază dereglarea funcţiei sintetice ce reflectă legătura indirectă dintre activitatea indicilor sindromului citolitic şi albumină.

Cercetarea interrelaţiilor indicelui sindromului hepatodepresiv şi celui colestatic a determinat prezenţa unei legături indirecte între nivelul **pseudocolinesterazei şi GGTP (r=-1,0)**. Acest rezultat indică prezenţa dereglărilor enzimei unice secretoare a ficatului în cazul proceselor active inflamatorii în cadrul HC virale. În alte forme de BCDF, sensibilitatea enzimei constituie 49%, specificitatea – 61%.

Interrelaţiile indicilor stresului oxidativ și sistemului antioxidant

Pe parcursul studierii legăturilor corelative markerilot POL a relevat o corelație directă a DAM cu indicatorii sindromului de citoliză, cum ar fi ALT și AST: DAM III - ALT II (**r = 0,612**^^^); DAM II - ALT I **(r = 0,594** ^^^); DAM II - AST II (r = 0,493 ^^); DAM II - AST III (**r = 0,547** ^^^).

Şocul oxidativ modifică ADN celular, structura lipidelor şi a altor componente hepatocitare, dereglând funcţia acestora [26]. Se creează reacţia autocatalitică în ficat, care generează noi radicali liberi, ce interacţionează încontinuu cu diverse structuri moleculare intracelulare, provocând diferite patologii hepatice, cu progresarea fibrozei [24]. Există opinii că stresul oxidativ nu doar activează procesele inflamatorii din ficat, ci şi participă în procesele de carcinogeneză [144].

Concomitent sunt depistate legături corelative inverse a indicelor sistemului antioxidant cu indicii a sindromului de citoliză (SOD II – ALT III **r=-0,543**^^^**;** SOD III – ALT III **r=-0,648**^^^; SOD II – AST III r=-0,434^^). Referitor la enzimul glutation-peroxidaza, a fost depistată legătura corelativă directă dintre GP II și ALT II (**r=0,572**^^^).

Studiile experimentale au dovedit că scăderea în ficat a activităţii SOD mangan dependente (situate în special în mitocondrii) conduce la activarea apoptozei hepatocitelor [25]. Creşterea activităţii DAM şi scăderea concomitentă a SOD la bolnavii cu hepatite cronice pot agrava evoluţia patologiei hepatice, provocând fibrogeneză.

Prezintă un interes deosebit relația inversă a indiceleor SAO cu indicatori de expresie a inflamației imune între catalază și imunoglobuline: CAT III - IgG (**r = -0,632** ^^^); CAT II - CIC (**r = -0,533** ^^^). În același timp, a fost găsită o legătură corelativă directă între glutation peroxidaza și IgM: CAT III - IgM (**r = 0,637** ^^^).

IgM este relativ specific pentru afectarea hepatică de etiologie virală mai ales B și C.

La enzimele care protejează organismul uman de stresul oxidativ se referă catalaza. Scăderea activităţii catalazei, în opinia savanţilor, este în corelaţie cu severitatea procesului patologic din ficat [140]. Glutationperoxidaza neutralizează peroxizii activi, astfel protejând ficatul împotriva stresului oxidativ [150].

În ceea ce privește markerul non-enzimatic de inflamație a ceruloplasminei, au fost depistate legături inverse de corelare cu indicatorii POL: CP II - DAM II (r = -0,386 ^^); CP I - DAM III **(r = -0,501** ^^^). Dezechilibrul producției ceruloplasminei, direct implicat în metabolismul fierului și cuprului, afectând astfel metabolismul oxigenului în celulă, provoacă hipoxia celulelor și țesuturilor, care la rândul său exacerbează stresul oxidativ.

Interrelaţiile indicilor sindromului hormonal

Aceleaşi interrelaţii veridice sunt depistate şi în investigarea hormonului somatotrop (STH I/STH II r= 0,310^^, STH II/STH III r=0,405^^). Nu este posibilă depistarea timpurie a cineticii somatotropinei la pacienţii cu patologie hepatică prin aprecierea STH de unică apreciere a jeun. Cu acest scop, se recomandă investigarea cineticii hormonale în cadrul probei de efort cu glucoză şi eufilină.

Somatotropina, fiind inclusă în mecanismul proteinelor, activează şi sinteza enzimelor citolizei, sinteză elucidată de prezenţa interrelaţiei directe a nivelului STH la 120 min. PEG şi a activităţii ALT în decursul probei (ALT I-r=0,404^^, II-r=0,371^^, III-r=0,325^^) şi AST a jeun (I-r=0,377^^). Cu alte cuvinte, hormonul somatotrop face parte din mecanismele proceselor inflamatorii ale ficatului. Un factor suplimentar ce confirmă prezenţa acestor schimbări este corelaţia directă depistată între nivelul STH la 60 min. ale testului şi CIC (STG II-r=0,364^^).

Este bine cunoscut faptul că secreţia hormonului somatotrop este controlată de hipotalamus, unde se produce somatoliberina (stimulator al producerii STH) şi somatostatina (inhibitor al producerii STH). Efectul STH asupra ficatului se manifestă prin stimularea sintezei proteice. În membranele hepatocitelor au fost depistaţi receptorii somatotropinei, iar cuplarea lor cu STH determină efectele metabolice ale acestui hormon prin sinteza în ficat a somatomedinei (peptide monocatenare A, B, C cu masa de 5000-8000 daltoni). Metabolismul STH are loc în ficat. Acţiunea STH poate fi reprezentată prin următoarea schemă: *STH – somatomedina – receptorii somatomedinei – efectele metabolice ale STH*. Posibil că în leziunile severe ale ficatului producerea somatomedinei este deficitară şi, ca urmare, prin mecanismele legăturii inverse, se intensifică sinteza şi secreţia STH.

Investigarea hormonilor hipofizari a depistat informativitatea indicilor studiaţi în decursul probei de efort PEG în cadrul cercetării hormonului prolactina (**prolactina I/prolactina II – r=0,942^^^^^; prolactina I/prolactina III – r=0,843^^^^; prolactina II/prolactina III – r= 0,796**^^^^), cu depistarea concomitentă a prezenţei corelaţiei directe între hormonul STH şi prolactină (STH III/prolactină I – r=0,369^^; STH III/prolactină III – r=0,614^^^). Faptul dat elucidează activarea mecanismelor sistemului hipotalamo-hipofizar ca urmare a mecanismelor de apărare ale organismului de agenţii patogeni persistenţi (inclusiv infecţiile virale cronice HBV, HCV), având un impact major asupra dereglării cineticii hormonilor STH, TTG şi ACTH. Corelaţiile depistate anterior dintre somatotropină şi markerii sindroamelor citolitic şi

imunoinflamator, fiind legate cu prolactina, pot explica rolul ei în mecanismele de progresare a proceselor patologice din ficat.

Prolactina este un hormon indispensabil în realizarea funcţiei reproductive, de asemenea, se cunosc efectele ei imunostimulatorii (creşterea nivelului de interleukine proinflamatorii, în special a IL-6) [37]. Prolactina contribuie la scăderea captării acizilor biliari liberi, a glucozei de adipocite, intervenind, în acest fel, în metabolismul ţesutului lipidic [88]. Capacitatea prolactinei de a interacţiona cu insulina la nivelul adipocitelor explică apariţia insulinorezistenţei periferice [38; 86].

În ceea ce se referă la hormonul ACTH, la estimarea cineticii hormonului s-a depistat o corelaţie foarte puternică între indici în cadrul PEG **(ACTH II/ACTH I r=0,893^^^^, ACTH II/ACTH III r=0,904^^^^^, ACTH III/ACTH I r=0,879^^^^)**. Rezultatele obţinute adeveresc potenţialul înalt al probei de efort utilizate pentru depistarea dereglărilor hormonale tardive în patologia hepatică.

În cadrul cercetării hormonului ACTH, la 120 min. PEG a fost depistată interrelaţia directă moderată cu nivelul colesterinei (ACTH III – r=-0,374^^), ceea ce înseamnă dereglări profunde ale metabolismului lipidic în cazul activării procesului hepatic şi totodată în cazul aprofundării stresului cronic, cu acţionarea mecanismului patologic indirect reciproc.

În prezent este dovedit rolul corticotropinei în reacţiile de adaptare a omului ca răspuns la factorii nefavorabili ai mediului, inclusiv stresul. ACTH stimulează regenerarea ţesuturilor, inclusiv a ficatului, în caz de hepatite toxice. Corticotropina participă, de asemenea, la stimularea reacţiilor imune [32; 33]. Bolile cronice difuze ale ficatului, inclusiv hepatitele cronice de etiologie virală B şi C, reprezintă situaţii de stres continuu nerezolvat (în caz de lipsă a tratamentului antiviral adecvat).

Cercetarea hormonului cortizol a evidenţiat interrelaţii corelative moderate în cadrul PEG (cortizol III/I r=0,456^^, cortizol III/II r= 0,370^^). Totodată, studierea cortizolului la 60 min. a depistat o interrelaţie directă cu colinesteraza (r=0,466^^), ceea ce dovedeşte prezenţa interconexiunii hormonilor stresului cu funcţia sintetică a ficatului: cu cât stresul este mai puternic, cu atât procesele de sinteză a enzimei secretoare holinesteraza sunt mai evidenţiate, ceea ce se estimează ca ”sindrom al ficatului iritat” (V-T. Dumbrava) [46].

Datele din literatură prezentate arată existenţa interrelaţiilor stării funcţionale a ficatului (în diferite maladii) cu nivelul cortizolemiei. Este posibil că la nivelul hipofizei şi al suprarenalelor se dezvoltă dezechilibrul axului ACTH–cortizol din cauza acţiunii de durată a virusului (B sau C), cu influenţă asupra stării ficatului, având interrelaţii metabolico-hormonale stabilite anterior.

În ultimii ani se discută implicarea cortizolului în dezvoltarea steatozei hepatice, obezităţii, sindromului metabolic, diabetului zaharat. Acest fenomen este legat de modificările metabolismului lipidic, modificările receptorilor către cortizol cu participarea genei HES1 [100].

Activitatea peroxidării lipidelor în HCV B şi C de asemenea se include în procesul afectării nu numai a ficatului, ci şi a mecanismelor de reglare ACTH–cortizol.

Datele prezentate confirmă faptul că studierea concentraţiei de ACTH şi cortizol în hepatitele cronice virale, îndeosebi în dinamica probei cu glucoză şi eufilină, poate contribui la diagnosticarea timpurie a disfuncţiei hepatoadrenale, iar datele evaluării acestor modificări pot servi în calitate de criterii de diagnostic suplimentar pentru determinarea activităţii evoluţiei bolii, dezvoltării insulinorezistenţei la bolnavii cu hepatite cronice virale.

Proba de efort cu glucoză şi eufilină a avut aceeaşi importanţă şi în decursul cercetării profilului hormonal al glandei tiroide: **T3 (T3 I/II r= 0,958^^^^^, T3 I/III – r=0,960^^^^^, T3 III/II r=0,996^^^^^)**, **T4** (T4 III/T4 II – r= 0,511^^^; T4 II/T4 I – r= 530^^^; T4 III/T4 I – r=0,53^^^1), ceea ce confirmă posibilitatea utilizării testului în cazul presupunerii patologiei tiroidiene în BCDF cu absenţa simptomatologiei clinice.

Este observată o corelaţie directă între hormonii glandei tiroide T3 şi T4 (T4 II/T3 II – r=0,339^^; T4 III/T3 III – r= 0,307^^). Prezenţa interrelaţiei moderate indică o secreţie concomitentă a triiodtironinei şi a tiroxinei de către glanda tiroidă în cadrul patologiei hepatice, aceasta fiind mai evidenţiată după proba de efort.

Devierile profilului hormonal tiroidian, determinat de noi, posibil se datorează mai multor mecanisme: tulburarea sintezei globulinei tiroxin-ligande, modificarea activităţii sistemelor enzimatice D1 şi D3, accelerarea metabolismului în ficat şi a transportului prin membrana hepatocitară, ceea ce condiţionează prevalarea în ser a hormonului T_3 activ. Nu se exclude şi implicarea zonei hipotalamo-hipofizare prin secreţia TSH. Este posibilă influenţa altor hormoni, în special a cortizolului, nivelul căruia a fost crescut la pacienţii cu HC în cercetarea dată. Secreţia TSH poate fi inhibată nu numai de hormonii tiroidieni, ci şi de cortizol.

Concentraţia scăzută de T_3 total şi T_3 liber reflectă hipofuncţia tiroidiană şi este o situaţie favorabilă, datorată mecanismelor compensatorii, ce au ca scop scăderea vitezei metabolismului bazal în hepatocite şi păstrarea rezervelor de proteine. În ultimele decenii a fost demonstrat că apariţia patologiei tiroidiene primare cu hipofuncţia ei la un pacient cu ciroză hepatică se caracterizează prin ameliorarea probelor funcţionale hepatice şi prin încetinirea progresării bolii.

În ceea ce ţine de hormonul tireotrop, actualitatea utilizării probei cu glucoză şi eufilină este justificată prin depistarea interrelaţiilor puternic exprimate (**TSH I/II – r=0,958**^^^^^**, TSH I/III – r=0,960**^^^^^**, TSH III/II – r=0,996**^^^^^). Interrelaţiile descoperite permit utilizarea probei originale de efort pentru aprecierea mecanismelor de dereglare a hormonului TTG la pacienţii cu patologie hepatică. Schimbările survenite în concentraţia tireotropinei în diferite BCDF pot fi descoperite nu pe stomacul gol, ci anume după stimularea activă cu glucoză şi eufilină.

Cercetarea interrelaţiilor TSH cu indicele sindromului colestatic a descoperit o conexiune corectă între TSH şi GGTP la 60 min. ale PEG (TSH II/GGTP – r=0,464^^). Faptul – puţin cunoscut – de participare a hormonului tireotrop în mecanismele apariţiei colestazei prezintă un interes deosebit.

O dependenţă analogă de proprietatea sintetică a ficatului o posedă şi hormonii glandei tiroide **T3 (I**, **III)**, ce corelează puternic indirect cu nivelul colinesterazei (**I-r=-0,534**^^^, III-r=-0,389^^) înainte şi după utilizarea probei de efort. Atrage atenţia corelaţia indirectă dintre T3 la 60 min. şi la 120 min. ale PEG şi proteina generală (**II-r=-0,639**^^^**, III-r=-0,641**^^^).

Dacă ne referim la estimarea exprimării corelaţiilor existente în profilul hormonal, a fost depistat că, în dinamica probei de efort cu glucoză şi eufilină, nivelul **insulinei la 60 min. se corelează cu indicii săi la 120 min**. **(r=0,580**^^^**)** şi în cazul concentraţiei normale a hormonului pe stomacul gol. O tendinţă analogă a fost evidenţiată şi în cercetarea indicilor **peptidei C (compararea datelor a jeun cu II-r=0,511**^^^, III-r=0,460, inclusiv compararea indicilor **peptidei C în cadrul PEG II şi III r=0,650**^^^).

Cum se explică hiperinsulinemia şi insulinorezistenţa la bolnavii cu hepatite cronice? Ficatul este implicat în realizarea multiplelor efecte ale insulinei. În primul rând, insulina asigură transportul glucozei, aminoacizilor, Ca, K, Mg spre spaţiul intracelular; asigură metabolismul glucozei, sinteza glicogenului, proteinelor, trigliceridelor. Concomitent, insulina inhibă

glicogenoliza, lipoliza, proteoliza, gluconeogeneza, sinteza ureei şi a corpilor cetonici. Anume ficatului îi revine rolul central în realizarea acestor procese.

Datele prezentate dovedesc încă o dată necesitatea cercetării nu numai a hormonului insulinic în cadrul testului cu glucoză şi eufilină pentru depistarea dereglărilor timpurii ale funcţiei de increţie a pancreasului în BCDF, ci şi a peptidei C, fapt ce permite efectuarea diagnosticului diferenţiat al dereglărilor depistate între patologia hepatică primară şi cea pancreatică. Conform datelor deţinute, peptida C este puţin influenţată de schimbările metabolismului hepatic, comparativ cu insulina, care se metabolizează activ la nivelul ficatului cu ajutorul complexului insulinazelor hepatice, sau influenţată de utilizarea dereglată la nivelul ţesuturilor periferice (insulinorezistenţa).

Hiperinsulinemia poate avea caracter adaptogen (în hepatitele cronice), necesar pentru regenerarea hepatocitelor şi care contribuie la evoluţia mai favorabilă a bolii. Sub alt aspect, în patologia ficatului, enzimele (glutation-insulin-transhidrogenaza, enzima proteolitică specifică) pot accelera/încetini degradarea insulinei în ficat. Sunt cercetări care au depistat scăderea intensităţii ciclului pentazic (în hepatita cronică şi în ciroza hepatică) ca una dintre cauzele hiperinsulinemiei [83]. În ciroza hepatică, insulina poate nimeri în circulaţie, evitând ficatul. Un rol important în dezvoltarea hiperinsulinemiei la bolnavii cu hepatite cronice, i se atribuie rezistenţei periferice către insulină a ţesuturilor muscular şi adipos. Se vor lua în consideraţie şi hormonii antiinsulinici, în special corticotropina, cortizolul, somatotropina, glucagonul [47], care au fost determinaţi în concentraţii ridicate în hepatita cronică, inclusiv în cele virale B şi C, la pacienţii din studiul prezentat. În grupurile de bolnavi cu hepatite cronice virale B, C are importanţă şi dereglarea metabolismului lipidic. În apariţia insulinorezistenţei, posibil, participă şi dezechilibrul din sistemul POL/SAO, determinat la pacienţii cu HCV B şi C, indiferent de forma şi activitatea bolii.

Este observată o corelaţie moderată directă între nivelul peptidei C şi concentraţia insulinei în toate intervalele PEG (IRI-I peptida C I r=0,493^^; IRI II peptida C II r=0,613^^^; IRI II peptida C III r=0,382^^; IRI III peptida C I r=0,364^^; IRI III peptida C II r=0,489^^; IRI III peptida C III r=0,634^^^). Rezultatele obţinute confirmă mecanismele patofiziologice de secreţie a acestor hormoni şi indică absenţa dereglărilor interdependenţei în cazul patologiilor hepatice.

Importanţa probei de efort utilizate confirmă şi existenţa unor interrelaţii moderate evidenţiate în cercetarea hormonului glucagon, rar utilizat în practica clinică (glucagon I/glucagon II – r=0,369^^; **glucagon I/glucagon III – r=0,599**^^^), hormonului de bază contrainsulinic. Datele corelative justifică necesitatea efectuării testului de efort pentru depistarea dereglărilor hormonale ascunse în HC virale .

În decursul cercetării hormonului glucagon în diferite forme hepatitelor cronie virale, în studiul prezentat a fost relevat faptul că, cu cât mai înalt este nivelul glucagonului, cu atât mai scăzută este activitatea colinesterazei atât pe stomacul gol (I- r=-0,467^^, III- r=-0,413^^) cât şi după finalizarea probei de efort, ceea ce se confirmă prin interrelaţii moderat exprimate în decursul PEG. Acest fapt important elucidează dereglări profunde ale funcţiei sintetice hepatice la pacienţii cu glucagonemie în cadrul HC virale (glucagon II/GGTP – r=-0,444^^). Prezintă un interes aparte corelaţiile indirecte dintre glucagon şi indicele sindromului colestatic, GGTP, descoperite în decursul probei de efort cu glucoză şi eufilină la 60 min. PEG. În condiţii fiziologice, glucagonul participă la procesele secreţiei hepatice, dar în cazul patologiilor hepatice, mecanismul dat se dereglează după principiul relaţiilor indirecte.

La pacienţii cu HC, cauza creşterii glucagonului poate fi scăderea sensibilităţii hepatocitelor către glucagon. Un alt mecanism ce explică hiperglucagonemia, posibil, este dependent de hiperinsulinemie şi dezechilibrul aminoacizilor, cu creşterea triptofanului, alaninei şi tirozinei (stimulatori puternici ai secreţiei glucagonului). Un rol important în majorarea glucagonului în HC, în special virale, îl are atât insulinorezistenţa, care simulează glicogenoliza, cât şi gluconeogeneza. Graţie efectului contrainsulinic al glucagonului, se diminuează activitatea ciclului pentozic al metabolismului glucozei, ceea ce, la rândul său, accentuează insulinorezistenţa.

Mecanismele stresului viral-oxidativ şi ale progresării HC se produc cu participarea hormonilor fazei lente a stresului (ACTH, cortizol, STH, prolactină) şi a hormonilor tiroidieni, concentraţia cărora se modifică semnificativ în HCV C şi HCV B. În HC virale, persistenţa stresului oxidativ este asociată şi cu apariţia insulinorezistenţei, care accelerează fibrogeneza. Rezultatele obţinute în studiul prezentat sugerează că doar eliminarea virusului hepatic C nu poate soluţiona problema progresării în continuare a maladiei. Virusurile B şi C, probabil, servesc în HC virale doar ca factori declanşatori ai cascadei complexe de mecanisme umorale, hormonale şi imunologice. Aceste mecanisme trebuie luate în consideraţie la urmărirea în

dinamică a bolnavilor şi, după posibilitate, necesită o corecţie de profil specializat. Sperăm că pe viitor aceste probleme vor fi soluţionate.

Rezumând cele expuse anterior, menţionăm existenţa relaţiilor reciproce, frecvent antagoniste/sinergice, în profilul indicatorilor biochimici (creşterea activităţii transaminazelor concomitent cu scăderea colinesterazei şi a ceruloplasminei în hepatitele cronice). Cele mai puternice relaţii antagoniste au fost observate după aprecierea concentraţiilor hormonilor tropi hipofizari, tiroidieni, suprarenali, ai pancreasului endocrin. În hepatitele cronice s-au înregistrat creşteri ale nivelului T_3 concomitent cu scăderea T_4 etc.

6.4 Patogeneza interrelațiilor integrale a dereglărilor metabolico-hormonale și stresului oxidativ în hepatitele cronice virale de etiologie HBV și HCV la adulți

Corpul uman acționează ca un întreg, prin intermediul sistemului de comunicare intern, care furnizează informații de la o celulă la alta, în aceleași țesuturi sau între diferite țesuturi. Este imposibil să se mențină homeostaza, fără acest sistem. Transmiterea de informații între celule în organisme vii multicelulare implică trei sisteme:

- *Sistemul nervos central*
- *Sistemul endocrin (glande endocrine) și*
- *Sistemul imun*

Metoda a transmiterii informației în toate aceste sisteme este cea chimică. Ca intermediar în acest proces de transfer servesc molecule de semnalizare. Aceste molecule de semnalizare se împart în 4 grupe:

- *Substanțe endogene biologic active (mediatori a răspunsului sistemului imun, factorilor de creștere ș.a)*
- *Neurotransmiteri*
- ***Anticorpi (imunoglobuline) și***
- ***Hormoni***

Hormonii afectează celulele țintă. Celula țintă - o celulă care specific interacționează cu hormonii utilizînd receptor proteic special.

Acești receptori reprezintă proteine de pe membrana exterioară a celulei, în citoplasmă, sau de pe membrana nucleară, sau de pe alte organe. Orice proteină-receptor constă de cel puțin două domenii (regiuni) care asigură 2 funcții:

- „Recunoașterea" hormonilor;

- Transformarea informației primite și semnalului de transmisie către celulă. O proteină receptor de domeniu încorporează o regiune complementară oricărei părți a unei molecule de semnalizare. Legarea moleculei de semnalizare este similară cu procesul de formare a complexului *enzimă-substrat* și este determinată de magnituda și afinitatea constantelor.

Există două semnale de importanță majoră de la molecule de semnalizare către celule țintă (mecanismul de acțiune membranar):

1. Sistemul de adenilatciclază (sau guanilatciclază)

2. Mecanismul fosfoinozitid

Receptor de proteină, proteina G, care este localizată lîngă GTF și enzima (adenilat ciclaza) sunt incorporate în membrana celulară. Pînă la acțiunea hormonală aceste componente

sunt într-o stare deculplată; După formarea unui complex de molecule de semnalizare cu proteina-receptor apare o conformație în proteina G. În rezultat una din subunitățile proteinei G capătă abilitatea de a se lega cu GTF.

Complexul ”proteina G-GTF” activează *adenilat ciclaza*. Adenilat ciclaza începe activ transformarea moleculelor ATF în AMF-c. AMF-c are abilitatea de a activa enzime specifice – protein kinaza care catalizează fosforilarea reacțiilor *diferitor enzime* cu includerea ATF. În această parte a moleculei de proteină sunt cuprinse resturile de acid fosforic.

Principalul rezultat al acestui proces este schimbul al fosforilării activității proteinelor fosforilate. Fosforilarea a diferitor tipuri de celule prin activarea a sistemului adenilat ciclazei a expus proteinele cu diferite activități funcționale. De exemplu, aceasta poate include *enzime,* proteine nucleare, proteine membranare. În decursul reacției de fosforilare proteinele pot deveni funcțional active sau neactive. Astfel de procese vor duce la modificări ale ratei proceselor biochimice din celula țintă (dereglarea probelor funcționale hepatice).

Nucleotide ciclice AMF-c, GMF-c servesc ca mesageri secundari între majoritatea hormonlor, dintre care și *hormonul adrenocorticotrop (ACTH) și cortizol*. Mesagerul secundar este o substanță eliberată în citoplasmă după mesagerul primar – semnal – leagă receptorul individual. Activarea a *axului hipotalamo-hipofizar-adrenal,* hipocamp fiind un mecanism important pentru adaptarea organismului la stres poate fi afectat în boala hepatică.

Rata sintezei și secreției hormonale poate varia sub acțiunea altor hormoni din glandele endocrine sau altor metaboliți stimulatori non-hormonali.

Deasemenea putem observa prezența feedback-ului negativ (-)

- inhibarea sintezei și/sau secreției după îndepărtarea a factorilor primari care au cauzat accelerarea producerii hormonale. Ca rezultat, conținutul hormonilor în sînge rămîne la același nivel, ceea ce depinde de statutul funcțional al organismului.

Virușii HBV și HCV sunt virușii hepatotropi cu mecanismul diferit de acțiune. Avînd în vedere că virusul HBV conține materialul genetic ADN, iar virusul HCV conține materialul genetic ARN ei posedă diferite mecanisme de acțiune începînd de la structurile componentelor a hepatocitelor pînă la răspunsul a sistemului neuroendocrin a corpului uman. În legătură cu aceste date în studiul nostru au fost depistate dereglări diferențiate multiple a metabolismului hormonal în cadrul hepatitelor cronice virale B și C care sunt reflectate în compartimentul separat din lucrare.

H. Selye în anul 1936 a evidențiat 3 stadii de bază a dezvoltării stresului: 1. Stadiul de alarmă sau stadiul agitației; 2. Stadiul rezistenței; 3. Stadiul epuizării. La stadiul întîi se dezvoltă

mobilizarea resurselor adaptivi ale organismului. Dacă factorul stresogen este foarte puternic sau prelungește acțiunea sa, atunci începe stadiul 2 în care nivelul rezistenței organismului este mult mai înalt decît obicei. Dacă factorul stresogen este prea puternic sau acționează timp îndelungat (cronic) se dezvoltă stadiul de epuizare, cu insuficiența resurselor energetice și absenței factorilor adecvați de apărare. În cazul hepatitelor virale la stadiu 1 poate fi evidențiat infectarea acută cu virusul hepatic B sau C.

Formele hepatitei cronice virale B HBeAg+ antiHBe+ cu activitatea moderat/maximală care se manifestă cu viremia înaltă în serul sanguin și indicii de laborator marcați, pot fi determinate la stadiul 2 a dezvoltării stresului. Formele HbsAg negativă și anti HBe+ cu activitate minimală puțin studiate, în cadrul cărora se efectuează integrarea virusului în genomul hepatocitar cu persistența ulterioară permanentă, se dezvoltă epuizarea mecanismului de apărare la nivelul ficatului și a organismului integral, poate fi referit la stadiul 3 de epuizare cu probele hepatice normale și indicele hormonale minimale sau scăzute.

În creier, un circuit neuronal distribuit determină ce amenință și ce este stresant pentru individ. Sisteme instrumentale de creier al acestui circuit includ hipocamp, amigdala, și zonele din cortexul prefrontal. Împreună aceste sisteme reglează procesele fiziologice și cele comportamentale de stres, car pot fi adaptate pe scurt timp și inadaptabile pe termen lung.

Foarte important, astfel de procese de stres apar din legăturele bidirecționale de comunicare între creier ș sistemele autoimune, sistemul imunitar prin intermediul mecanismelor neuronale și endocrine cît și reacțiilor la nielul organelor endocrine cu afectarea funcțiilor lor în cazul stresului afectiv îndelungat așa cum prezintă virusul hepatic HBV sau HCV la pacienții cu hepatite cronice.

Mecanismele stresului viral-oxidativ şi a progresării HC se produc cu participarea hormonilor fazei lente a stresului (ACTH, cortizol, STH, prolactina) şi a hormonilor tiroidieni, concentraţia cărora se modifică semnificativ în HCVC şi HCVB.

Cu toate acestea, există un singur mecanism patogenic integral a proceselor patologice cronice în ficat în timpul hepatitei cronice virale de etiologie B și C.

Hepatita cronică de etiologie virală prezintă un stres cronic lung existent, care se dezvoltă conform scenariului clasic și se adâncește pe parcursul persistenței virusului și nivelului încărcăturii virale. Astfel, hepatita B sau C acționează ca un agent stresogen, iar viremia – ca încărcătura allostatică.

Prezența continuă a virusului B sau C provoacă eliberarea cateholaminelor care au un efect supresiv asupra imunității celulare a limfocitelor T și B, provocând astfel o tensiune umorală

compensatorie (IgA, IgM, IgG, CIC), a sistemului endocrin și sistemului nervos central pentru a lupta cu agent străin:

1 - Lupta pentru eliberarea corpului de la un agent viral străin

2. - Lupta pentru supraviețuire

3 - Lupta pentru repararea structurilor de celule deteriorate și interacțiunile lor (Fig. 6.4.1.)

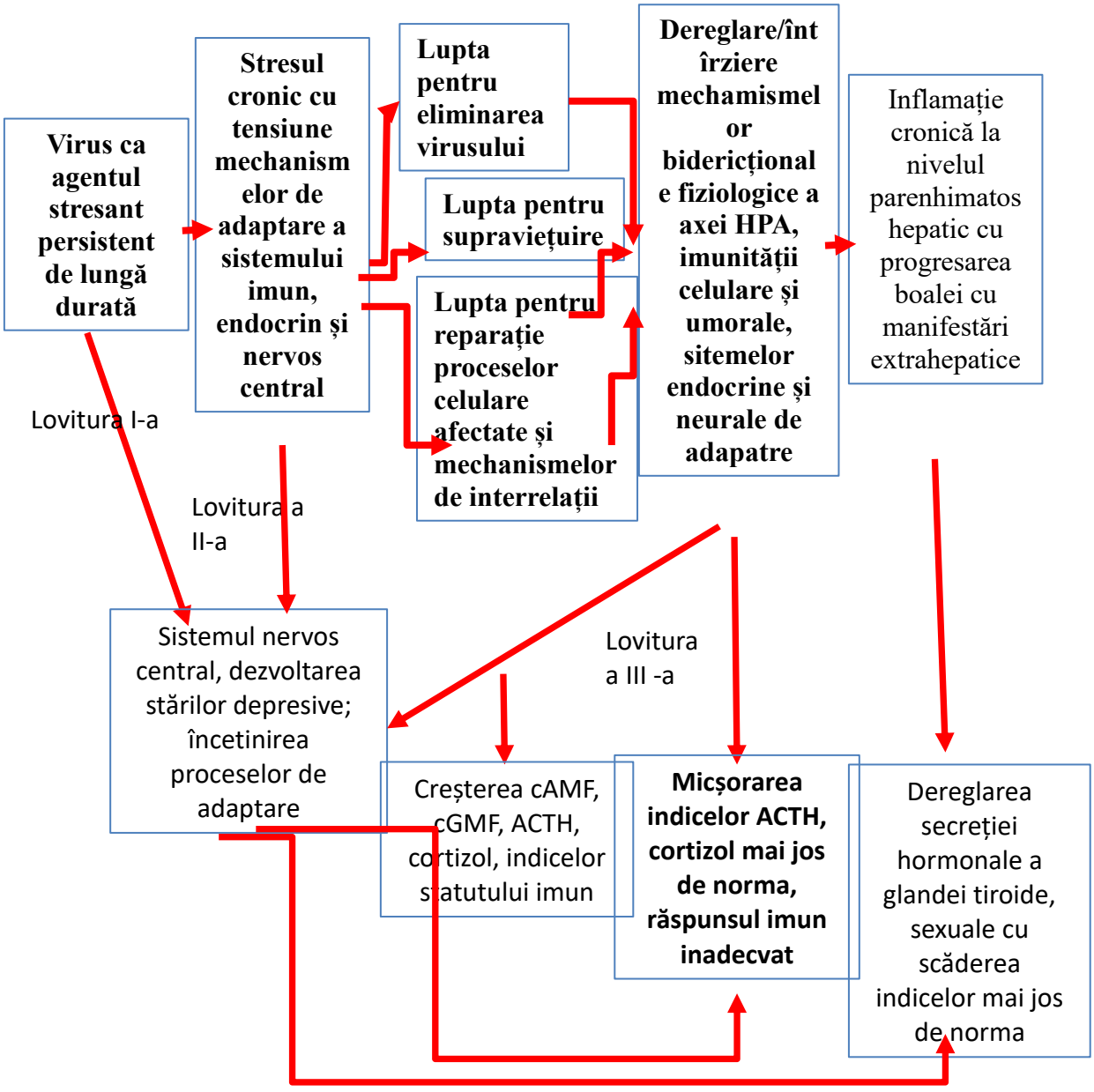


Fig. 6.4.1. Infecția cronică virală la adulți în cadrul hepatitelor cronice virale B și C în funcție de agentul stresant

În normă, mecanismele, care se pornesc în procesele acute infecțioase și virusologice decurg fără inițierea mecanismului feedbackului patologic invers. În HC de etiologie virală B și

C se inițiază cascada integrală de reacții a sistemului hipotalamo-hipofizar-adrenal cu întreruperea ulterioară a sistemului adaptiv a organismului, cauzat de trecerea stresului acut în cel cronic. Întreruperea mecanismelor adaptive, care asigurau recuperarea armonioasă și normalizarea indicatorilor, are loc la diferite niveluri, cu implicarea următoarelor sisteme:

• hormonul bine cunoscut al stresului ACTH influențează nivelul de glucoză din sînge, stimulează formarea insulinei și producerea C-peptidei, care afectează concomitent atât la secreția de cortizol, care la rândul său interferează cu procesele metabolismului lipidelor, crescînd nivelul de trigliceride din sânge, dezvoltarea steatozei hepatice/sau steatohepatitei, eventual, dezvoltarea sindromului rezistenței la insulină. Trebuie de menționat, că sindromul de insulinorezistență se dezvoltă nu numai în cazul hepatitei cronice de etiologie HC HCV, dar de asemenea, și în cazul hepatitei cronice HBV, care pledează în favoarea teoriei noastre a patogenezei integrale a hepatitelor cronice virale B și C;

• creștere compensatorie a imunității umorale ca răspuns la hipersecreția hormonilor pituitare anterioare (inclusiv prolactina), care furnizează tulburarea microcirculației datorită numărului crescut de crioglobuline produse;

• La rândul său, hormon de stimulare a tiroidei, care afectează producția de hormoni tiroidieni, stimulează hipoxia celulelor hepatice, necroza, apoptoza și fibroză.

Toate aceste mecanisme, într-un fel sau altul sunt legate cu activarea sistemului de peroxidare a lipidelor și agravare stresului oxidativ, care, la rândul său, contribuie la simfonia tulburărilor metabolice hormonale cauzate de persistența hepatitei B și C.

În HC virale persistenţa stresului oxidativ este asociată şi cu apariţia insulinorezistenţei, care accelerează fibrogeneza.

Rezultatele obţinute în studiul prezentat sugerează că doar eliminarea virusului VHC nu poate soluţiona problema progresării în continuare a maladiei. Virusurile B şi C, probabil, servesc în *HC virale doar ca factori declanşatori ai cascadei complexe de mecanisme umorale, hormonale şi imunologice*. (Figura 6.4.2.)

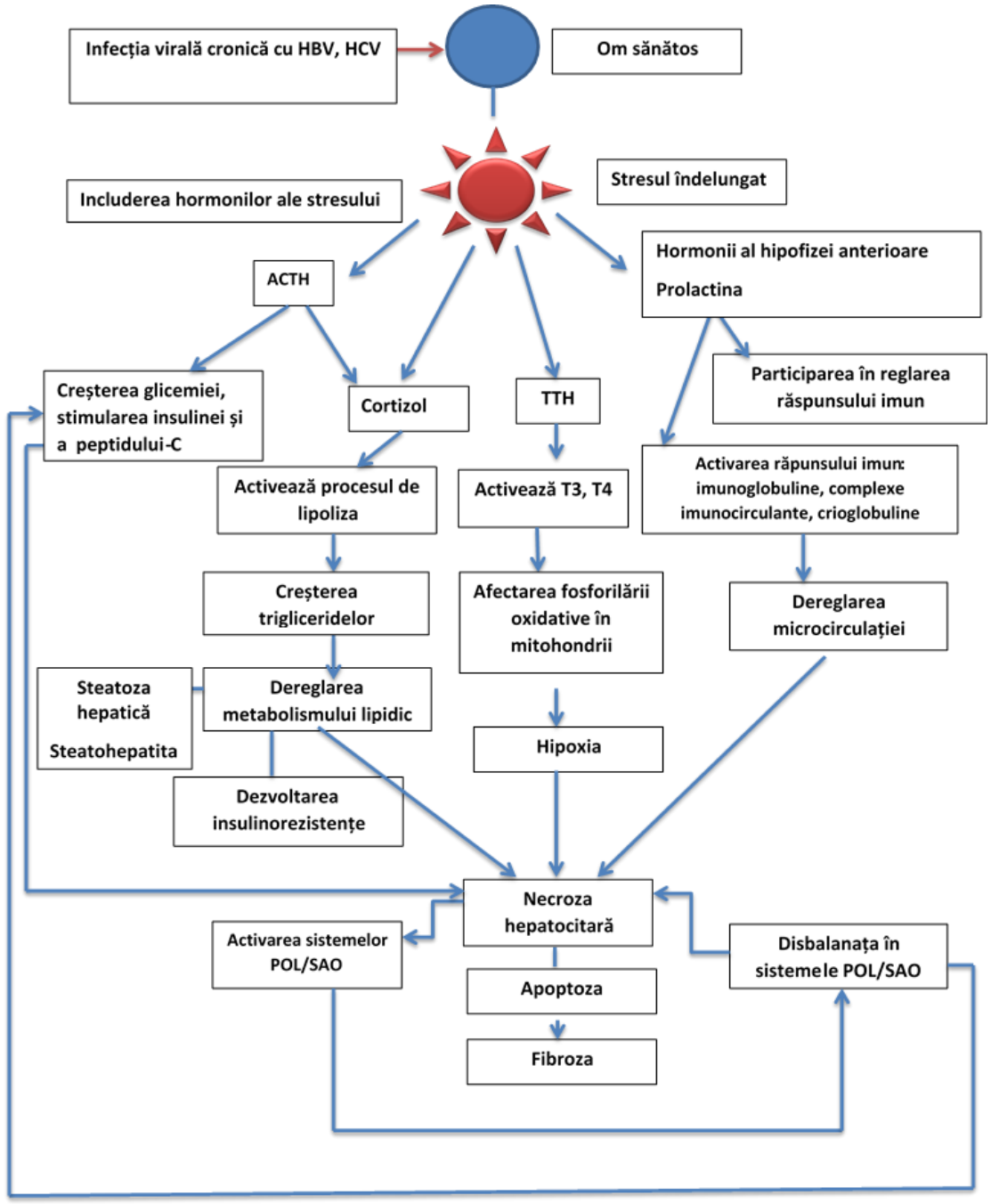


Fig. 6.4.2. Patogeneza integrală a hepatitelor cronice virale B și C la adulți

6.4 Concluzii la capitolul 6

1. În HCV B forma HBeAg+, activitatea transaminazelor (ALT, AST în toate intervalele PEG), indicii bilirubinei (conjugate), valorile markerilor sindromului imunoinflamator (IgA, IgM, IgG, CIC) au fost superioare valorilor bolnavilor cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală, dar a fost comparabilă cu indicii din grupul cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală.

2. În HCV B forma HBeAg+, valorile ACTH au fost scăzute, comparativ cu indicii similari în HCV C, indiferent de activitatea procesului hepatic.

3. La pacienţii cu HCV B cu diferite forme HBeAg+ şi HBeAg- (grupurile II, III în intervalele PEG 2, 3) au fost atestate valori crescute ale somatotropinei.

4. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- (grupul III) au fost determinate valori crescute de prolactină, versus parametrii respectivi în grupurile I-II cu HCV B pe cînd la pacienţii cu HCV B (indiferent de forma bolii) cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, comparativ cu HCV C (gr.Va), a fost determinată creşterea prolactinei în diferite intervale PEG (2, 3).

5. La bolnavii cu HCV B, indiferent de forma şi activitatea bolii, valorile indicilor T_3 şi T_4 au fost scăzute (în diferite intervale PEG), în raport cu valorile respective în HCV C.

6. În HCV B forma HBeAg+ au fost determinate valori mărite de T_3, dar valori scăzute de TSH, în raport cu indicii similari în HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală.

7. La pacienţii cu HCV B forma HBeAg- a fost depistat cel mai înalt nivel al tireotropinei (PEG 1-3), comparativ cu indicii similari în HCV C (grupul Va).

8. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ au fost determinaţi indici superiori de insulină, HOMA IR, comparativ cu cei din forma HBeAg-, indiferent de activitatea bolii (în diferite intervale PEG).

9. La pacienţii cu HCV C cu activitate moderat-maximală au fost atestate valori superioare ale insulinei, HOMA IR, peptidei C, versus indicii respectivi în HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală (în diferite intervale PEG).

10. Concentraţia cea mai înaltă a glucagonului a fost determinată la pacienţii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală, versus valorile respective în grupurilele I şi II (în diferite intervale PEG).

11. La bolnavii cu HCV C cu activitate minimală, concentraţia glucagonului a fost superioară valorilor din HCV B formele HBeAg+, HBeAg- cu activitate minimală.

12. Indiferent de forma bolii şi de activitatea procesului hepatic, în HCV B şi HCV C a fost determinată creşterea activităţii DAM, markerul de bază al sistemului POL.

13. Activitatea SOD şi cea a catalazei au fost mai scăzute în HCV B forma HBeAg+, în comparaţie cu forma HBeAg- cu activitate minimală, iar catalaza (PEG 3) a fost mai scăzută decât la bolnavii cu HCV C cu activitate moderat-maximală.

14. În HCV B forma HBeAg+ s-a determinat un nivel mai redus al GP (în dinamica PEG), în comparaţie cu rezultatele din grupul de bolnavi cu forma HBeAg-, indiferent de activitatea procesului hepatic. În HCV B forma HBeAg+ a fost atestată o scădere mai semnificativă a ceruloplasminei, versus pacienţii din grupul II cu HCV B şi versus grupul Vb cu HCV C.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Analiza datelor clinice şi de laborator ale celor 1451 de persoane din Republica Moldova care se considerau practic sănătoase a permis depistarea unei prevalenţe înalte a bolilor cronice difuze ale ficatului – la 41,01% (595) din persoanele examinate. Datele prezentate au făcut posibilă evidenţierea unui şir de factori de risc nefavorabili la persoanele investigate, care ar putea favoriza progresarea maladiilor hepatice. Acestea sunt, în primul rând, sexul şi vârsta mai înaintată. Printre persoanele cu BCDF de sex masculin, destul de frecvent au fost diagnosticate hepatitele cronice virale, pe când ficatul „gras" mai des a fost depistat la femei. La persoanele cu vârsta peste 40 de ani s-a determinat creşterea frecvenţei hepatopatiilor şi a steatozei hepatice. La pacienţii cu HCV C şi HCV B (265) în studiul efectuat au predominat bărbaţii. Majoritatea bolnavilor cu HCV C şi HCV B au avut vârsta peste 40 de ani. Respectiv, printre bolnavii cu surplus ponderal foarte frecvent a fost atestat ficatul „gras".

Majoritatea autorilor relevă că factori de risc ce favorizează progresarea HCV B spre ciroză hepatică sunt sexul masculin şi vârsta mai înaintată [61]. Există publicaţii care susţin că frecvenţa depistării HBsAg în rândul populaţiei sănătoase este mai mare la bărbaţi, comparativ cu femeile [201]. Examinarea donatorilor primari a demonstrat o frecvenţă mai mare a HBsAg la bărbaţi (0,73%), comparativ cu femeile donatoare (0,53%).

Este necesar de menţionat că morbiditatea mai mare a bărbaţilor, cauzată de hepatitele cronice, este condiţionată nu doar la infectarea cu virusul hepatic B, ci şi de infecţia cu VHC. Studiul efectuat la 1137 de bolnavi cu HC C a relevat predominarea bărbaţilor (58%) cu vârsta peste 40 de ani [202].

Examinarea muncitorilor sănătoşi, realizată în Europa, a confirmat faptul că sexul masculin trebuie privit drept factor de risc de infectare cu virusul hepatitei C. Există date ce confirmă că femeile bolnave cu HCV C elimină mai rapid virusul sub acţiunea tratamentului antiviral [203].

În majoritatea cercetărilor a fost demonstrat faptul că vârsta peste 40 de ani şi masa corporală excesivă trebuie considerate drept factori de progresare a HC de etiologie HBV, HCV în ciroza hepatică B [61] şi C [202], fapt ce trebuie luat în consideraţie la supravegherea bolnavilor care prezintă aceşti factori de risc (sex masculin, vârstă peste 40 de ani, masă corporală excesivă).

Analiza activităţii ALT şi AST la bolnavii cu patologiă hepatică cronică în studiul prezentat a pus în evidenţă valori maxime ale acestora la persoanele de sex masculin ce sufereau de HC, comparativ cu datele respective la femei. Influenţa factorilor de risc (sexul, vârsta,

obezitatea) asupra activităţii enzimelor de citoliză la pacienţii cu HCV B şi HCV C din studiul efectuat a fost neuniformă. Astfel, în grupul de bolnavi cu HCV B forma HBeAg+, creşterea ALT şi AST a fost mai exprimată la persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani, iar activitatea AST a fost superioară la bărbaţi şi la pacienţii supraponderali. În HCV B forma HBeAg- (grupul III), hipertransaminazemia a fost mai evidentă la bărbaţi. Modificări similare s-au determinat şi în grupul de persoane cu infecţie HBV forma HBsAg-, însă la bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, sexul nu a influenţat valorile enzimelor de citoliză. Activitatea ALT şi AST s-a înregistrat cu valori mai crescute la pacienţii cu HCV C (indiferent de activitatea bolii) cu surplus de masă corporală şi cu vârsta mai mare de 40 de ani.

Există opinii că mărirea nivelului ALT şi AST peste 20-29 Un/l la bărbaţi şi peste 30-39 Un/l pentru ambele sexe creşte semnificativ riscul de mortalitate în bolile cronice hepatice [204]. În cazul activităţii transaminazelor mai mici de 29-30 Un/l se majorează rata de supravieţuire a bolnavilor cu patologia ficatului. În studiul prezentat, în HC (inclusiv cele HCV C şi HCV B), activitatea ALT şi AST este cu mult mai mare decât 30-39 Un/l, menţionate mai sus, de aceea, pentru bolnavii din aceste grupuri sunt necesare un monitoring atent de durată şi un tratament adecvat. Majoritatea savanţilor consideră că estrogenii produşi în organismul feminin,posedă o acţiune protectoare contra progresării HC de etiologie virală. Estradiolul (E2) şi derivaţii săi sunt antioxidanţi endogeni puternici, care micşorează oxidarea peroxidică a lipidelor în ficat şi în serul sangvin [205].

La studierea markerilor de colestază în hepatita cronica (HC), mai ales în HCV C, a fost înregistrată o majorare a colesterolului, a trigliceridelor, a bilirubinei totale şi celei conjugate, în special la bărbaţi şi la pacienţii cu vârsta peste 40 de ani sau cu masa ponderală excesivă. La bolnavii cu HC, inclusiv forma HBeAg-, a fost depistată creşterea activităţii GGTP, preponderent la bărbaţi. Se presupune că sinteza GGTP poate fi stimulată de excesul de lipide în ficat, ca urmare a leziunii hepatocitelor [206].

Determinarea concomitentă a unor markeri ai sindromului imunoinflamator în HC a depistat o serie de modificări semnificative în concentraţia de imunoglobuline şi a complexelor imune circulante. În grupurile bolnavilor cu HC, inclusiv toate formele de HCV B şi HCV C, a fost atestată creşterea considerabilă a IgA, IgM, IgG şi IgE, în comparaţie cu valorile respective la persoanele sănătoase. Persistenţa de durată a IgM este un indice indirect al tulburării funcţiei reglatorii a limfocitelor T helper, ca urmare a lipsei ligandului C40, astfel se dereglează transmiterea semnalului costimulator de către limfocitele B pentru transferarea sintezei de la IgM

la anticorpi de clasa IgG [207]. IgG participă activ la răspunsul imun al organismului, influenţând activitatea imunităţii, atât umorale, cât şi celulare, prin furnizarea regulată a răspunsului imun adecvat [208].

La pacienţii cu HC studiaţi, îndeosebi cu HCV B şi HCV C cu activitate moderat-maximală, se depistează majorarea exprimată a concentraţiei de IgG. Faptul dat confirmă prezenţa schimbărilor în imunitatea umorală, datorate prezenţei virusului, şi, eventual, a antigenelor toxice [209–212].

În practica clinică, IgE în ser este determinarea pentru diagnosticarea bolilor alergice atopice la copii. De asemenea, IgE este implicată în imunitatea antiparazitară [207]. În teza cercetătoarei Svetlana Ţurcan [22] este relevată acţiunea IgE la persoanele sănătoase care au avut contact profesional cu pesticidele pe termen lung. O creştere mai vizibilă a IgE a fost detectată la pacienţii cu hepatite cronice având contact profesional cu pesticidele. Autorul presupune că IgE trebuie analizat ca marker toxico-alergic al deteriorării ficatului.

În studiul prezentat în diferite forme ale BCDF a fost depistat un nivel crescut al CIC (în ser), în special în HC ($p<0,01$, $p<0,01$), comparativ cu indivizii sănătoşi, cu pacienţii cu hepatopatie ($p<0,01$) şi cu ciroză hepatică ($p<0,01$). În HC virale B şi C cu activitate moderat-maxiamlă, mărirea concentraţiei de CIC este mai evidentă la bărbaţi ($p<0,05$), fapt ce confirmă existenţa dereglărilor imune în aceste grupuri. Ele pot fi depozitate în spaţiul perivascular, în cortexul renal şi, la rândul lor, contribuie la activarea complementului şi la agravarea procesului inflamator, incluzând ficatul [213; 214].

Pentru a evalua sindromul hepatopriv, după cum a fost menţionat anterior, au fost aleşi următorii indici de bază: proteina totală, albumina, protrombina, activitatea pseudocolinesterazei.

La pacienţii cu HCV B cu activitate moderat-maximală, în special la bărbaţi, a fost atestată scăderea nivelului de protrombină. În HCV C cu activitate moderat-maximală s-au determinat concentraţii scăzute de albumină, fapt ce se explică prin diminuarea sintezei hepatice, în special în caz de proces hepatic activ.

Unul dintre cei mai sensibili markeri ai capacităţii sintetice a ficatului este pseudocolinesteraza (tip II). În cazul cirozei hepatice, sensibilitatea pseudocolinesterazei (pentru diagnosticarea stării de afectare hepatică gravă) ajunge la 88% [150]. Din rezultatele prezentate anterior se observă că în hepatitele cronice se constată o scădere a activităţii pseudocolinesterazei, comparativ cu persoanele sănătoase. Cu toate acestea, cea mai evidentă scădere se atestă în ciroza hepatică, comparativ cu datele respective la bolnavii cu hepatite

cronice. Este necesar de subliniat că activitatea colinesterazei a fost diminuată şi în forma HBsAg- a infecţiei HBV, mai ales la pacienţii cu masă corporală excesivă.

Cercetarea efectuată a evidenţiat creşterea activităţii DAM a jeun şi în dinamica testului de stimulare cu glucoză şi eufilină în toate formele de HCV B şi HCV C, indiferent de activitatea procesului hepatic [23].

Procesele de peroxidare lipidică reprezintă părţi componente ale mecanismelor universale de leziune a ficatului [27] şi participă la formarea necrozei, apoptozei, fibrozei [134; 149; 215; 216].

Organismul uman posedă mecanisme adaptive antiinflamatorii ce funcţionează în condiţii de stres prelungit, inclusiv în stresul oxidativ, în special în hepatitele cronice virale. Componentele sistemului antioxidant au un rol important în adaptare [28].

Din grupul markerilor enzimatici ai sistemului antioxidant fac parte superoxidismutaza (SOD), glutationperoxidaza (GP), catalaza (CAT). În cercetarea prezentată a fost diagnosticată scăderea activităţii SOD în HCV B forma HBeAg+ (PEG 1, 3) şi în forma HBeAg- (grupul II) (PEG 2, 3), dar şi în HCV C (grupul Vb). În HCV B şi HCV C, indiferent de forma şi de activitatea bolii, a fost atestată scăderea activităţii catalazei evaluate a jeun şi în dinamica PEG. Creşterea activităţii glutationperoxidazei la pacienţii cu HCV B şi HCV C este mai evidentă după stimularea cu glucoză şi eufilină (PEG 2, 3).

Rezultatele prezentate ale cercetării noastre evidenţiază creşterea activităţii glutationperoxidazei în toate formele de hepatite cronice virale B şi C, fapt ce sugerează suprasolicitarea mecanismelor compensatorii în condiţiile stresului viral-oxidativ prelungit.

Ceruloplasmina este un marker neenzimatic important al sistemului antioxidant, fiind considerat un “purificator” al sângelui. Studierea nivelului de ceruloplasmină în dinamica PEG la bolnavii cu HCV B şi HCV C, indiferent de forma bolii şi de activitatea procesului hepatic, a depistat scăderea veridică a valorilor cercetate. Acest fenomen sugerează existenţa unor dereglări în procesele adaptive la condiţiile de hipoxie ale stresului oxidativ.

Enzima glutationreductaza participă la regenerarea glutationului şi protejează hepatocitele de acţiunea peroxizilor [151; 217]. Scăderea activităţii GR la bolnavii cu HCV B şi HCV C (indiferent de activitatea procesului hepatic) din studiul prezentat reflectă, probabil, afectarea proceselor de reducere a sistemului glutation (component major al lanţului respirator, al tuturor ţesuturilor, inclusiv a celui hepatic).

Rezultatele obţinute care vizează markerii sistemului POL/SAO sugerează activarea stresului oxidativ şi suprasolicitarea mecanismelor adaptive ale sistemului antioxidant în diferite forme ale HCV B şi HCV C, în funcţie de activitatea bolii.

Analizând rezultatele ce caracterizează profilul hormonal, menţionăm creşterea somatotropinei la bolnavii cu diferite forme ale HC virale B (forma HBeAg- cu activitate minimală – PEG 2). Printre persoanele cu patologie hepatică, nivelul cel mai înalt de somatotropină a fost determinat în hepatita cronică, preponderent la femei, la persoane cu vârsta mai mare de 40 de ani şi în caz de obezitate. În acelaşi timp, în HCV B formele HBeAg+, HBsAg-, HCV C, indiferent de activitatea bolii, valorile STH au fost scăzute, comparativ cu lotul-martor.

În literatură găsim puţine publicaţii, consacrate nivelului STH în bolile hepatice [36]. Studiile menţionate au fost efectuate asupra bolnavilor cu ciroza hepatică şi mai puţine au cercetat concentraţia STH în hepatitele cronice [46; 83]. Autorii au demonstrat că creşterea STH a fost în corelaţie cu severitatea leziunii hepatice, exprimată prin scăderea albuminemiei. Ultimele decenii sunt remarcabile prin apariţia datelor despre scăderea producerii de somatotropină la persoanele cu obezitate, sindrom metabolic, dislipidemie, insulinorezistenţă, steatoză hepatică [217]. Se presupune că dereglările concentraţiei STH în hepatitele cronice, evaluate în cercetarea noastră (la bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ şi cu HBeAg-cu activitate minimală), reprezintă un mecanism compensator, ce activează sinteza proteinelor în hepatocitele afectate. În anumite etape, acest proces compensator capătă caracter exagerat şi conduce la surplus de masă corporală şi insulinorezistenţă [36]. În studiul prezentat, indexul HOMA IR a fost cel mai înalt la pacienţii cu hepatite cronice, comparativ cu alte forme de BCDF. Pe măsura evoluţiei patologiei hepatice (HCV B sau HCV C) cu activitate exprimată, are loc epuizarea secreţiei STH, cu dereglarea ulterioară a funcţiei de sinteză în hepatocite. Această ipoteză este confirmată de scăderea protrombinei (HCV B forma HBeAg-) şi a albuminei la pacienţii cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic.

În studiul efectuat, la pacienţii cu HCV B (diferite forme) şi HCV C au fost determinate dereglări în metabolismul prolactinei în dinamica probei cu glucoză şi eufilină. A fost observată influenţa masei corporale excesive, a vârstei mai mari de 40 de ani asupra creşterii concentraţiei de prolactină în grupul de pacienţi cu hepatite cronice, inclusiv cele virale B şi C.

Este posibil că surplusul de masă corporală în HC, creşterea indicelui HOMA IR, care a fost apreciat în studiul prezentat, în acest grup de pacienţi sunt determinate de acţiunea prolactinei (concomitent cu STH) asupra celulelor adipoase.

În literatură găsim puţine publicaţii consacrate studierii nivelului de prolactină în patologia ficatului. Majoritatea cercetărilor au fost efectuate pe animale de laborator [88] şi mai puţine au studiat nivelul prolactinei la pacienţii cu hepatite cronice virale. Există opinia că prolactina afectează excreţia bilei [218].

În studiul prezentat, la pacienţii cu HCV B şi HCV C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost determinată prezenţa colestazei (creşterea concentraţiei TG în HCV B forma HBeAg-). În HCV C s-a determinat atât creşterea TG, a colesterolului, bilirubinei totale, cât şi a fracţiei conjugate. Aceste devieri ale markerilor de colestază sunt mai exprimate la bolnavii supraponderali şi la cei cu vârsta mai mare de 40 de ani. Presupunem existenţa rolului hiperprolactinemiei (evidenţiate în grupurile de bolnavi din studiu) în dezvoltarea acestor modificări.

Sistemul ACTH–cortizol trebuie să fie interpretat în complex, deoarece efectele metabolice principale ale corticotropinei se manifestă prin acţiunea ei stimulatorie asupra secreţiei de glucocorticoizi, în primul rând a cortizolului. Pe suprafaţa celulelor suprarenalelor se află receptori specifici cu afinitate crescută către ACTH [76]. Există puţine cercetări consacrate nivelului ACTH în patologia hepatică [46; 219] şi ele au fost efectuate în perioada în care nu se cunoştea foarte bine despre existenţa infecţiei hepatotrope cu virusul C.

Cercetarea prezentată a demonstrat existenţa diferitor modificări în nivelul corticotropinei în hepatitele cronice în funcţie de factorul viral (B, C), forma bolii şi activitatea procesului hepatic. Din rezultatele obţinute observăm că în lotul de pacienţi cu patologie hepatică, cele mai crescute valori de corticotropină s-au înregistrat în forma HBsAg- a infecţiei HBV (PEG 3) şi în HCV C cu activitate minimală (PEG 1-3). Însă, în HCV C şi în HCV B, formele HBeAg+ şi HBeAg- (cu activitate diferită în intervale PEG) s-au determinat scăderi de concentraţie ACTH, fapt ce sugerează o reacţie neuniformă a acestui hormon la asemena stres ca infecţia virală permanentă.

Concentraţia cortizolului a fost mai crescută în grupurile de bolnavi cu HC, comparativ cu lotul–martor, indiferent de factorul viral (B, C) şi activitatea bolii. Majorarea valorilor cortizolului a fost mai semnificativă la femeile cu forma HBsAg- a infecţiei HBV şi în HCV B cu forma HBeAg- cu activitate minimală. HCV B cu formele HBeAg+ şi HBeAg- cu activitate moderat-maximală, valori mai mari ale hormonului predominau la bărbaţi. Datele expuse demonstrează existenţa dereglărilor hipercortizolemiei în hepatitele cronice HCV B şi HCV C în diferite forme, în condiţiile afectării mecanismelor de metabolizare a hormonului.

În anii '60-90 ai secolului XX au fost publicate lucrări privind metabolismul cortizolului. Experimentele pe şobolani au demonstrat existenţa unei legături între sinteza cortizolului, nivelul lui în sânge şi funcţia hepatică [100]. Gao L. et al. [98] au arătat că în hepatitele virale cu evoluţie severă, scăderea nivelului de cortizol este mai pronunţată, comparativ cu persoanele sănătoase şi cu pacienţii cu hepatită cronică B cu evoluţie benignă. Au fost formulate propuneri de a folosi valorile cortizolului ca indice de prognostic la bolnavii cu evoluţie severă a hepatitei [34; 96; 97].

În studiul efectuat, la toţi pacienţii cu HCV B şi HCV C valorile insulinei, peptidei C şi indicelui HOMA IR au fost majorate. Se va ţine cont de faptul că corticotropina şi cortizolul sunt hormoni contrainsulinici importanţi şi persistenţa de durată a concentraţiei lor crescute la bolnavii cu procese active poate favoriza dezvoltarea insulinorezistenţei şi agravarea evoluţiei hepatitei cronice virale.

În urma analizei datelor cercetării funcţiei glandei tiroide în bolile ficatului s-au observat rezultate neomogene ale testării hormonilor T_3, T_4, TSH, apreciaţi în diverse maladii cronice hepatice. În hepatitele cronice, inclusiv HCV B forma HBeAg+ (PEG 2), HCV C (PEG 1, 3) cu activitate diferită, a fost înregistrată creşterea semnificativă a triiodtironinei (T_3), cu scăderea concentraţiei T_3 şi T_4 în forma HBsAg- a infecţiei HBV şi în HCV B forma HBeAg- cu activitate exprimată (grupul III).

În publicaţiile altor cercetători găsim unele explicaţii ale rezultatelor noastre. Scăderea T4 în formele grave de boală hepatică poate fi datorată reducerii sintezei globulinei tiroid-ligande în ficat. Triiodtironina serică se caracterizează prin labilitate sporită [106]. Există păreri că modificarea nivelurilor T_3 şi T_4 depinde de activitatea deiodinazelor I, III. Rolul ficatului în metabolismul hormonilor tiroidieni constă nu doar în participarea la procesele de deiodare, cu transformarea reversibilă a formelor active şi neactive, ci are şi funcţii specifice de transport şi metabolice. Ficatul sintetizează proteine specifice ligande de hormonii tiroidieni lipofili. Circa 99% din hormonii tiroidieni circulă în stare cuplată cu globulina tiroxin-ligandă, cu prealbumina şi albumina tiroxin-ligandă, dar numai formele libere de T_3 şi T_4 posedă activitate biologică. Nivelul lor, de obicei, este constant, astfel ţesuturile sunt supuse acţiunii concentraţiilor constante de hormoni tiroidieni. În ser este menţinut echilibrul dintre hormonii tiroidieni liberi şi cei cuplaţi cu proteinele.

Există patologii, în afara celor primare tiroidiene, manifestate prin „sindromul uscat de eutiroidie”. Sunt expuse opinii că sindromul dat reprezintă un mecanism de adaptare la condiţiile unei patologii cronice prin scăderea nivelului bazal al metabolismului hormonilor tiroidieni în

celule. Totuşi, în cercetarea efectuată nu am obţinut date care să confirme prezenţa acestui sindrom la pacienţii cu hepatite cronice.

Nivelul tireotropinei în hepatitele cronice depinde de tipul virusului, de forma şi de activitatea bolii. În HVCB forma HBeAg+, forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (grupul III), în HCV C cu activitate minimală a bolii (grupul Va), concentraţia TSH a fost scăzută. Iar în HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală (grupul II), infecţia HBV forma HBsAg- „ocultă" (grupul IV) şi în HCV C cu activitate exprimată a fost determinată creşterea tireotropinei.

Pentru diagnosticarea timpurie a tulburărilor statutului tiroidian în hepatitele cronice virale (B, C), testarea doar a TSH este insuficientă, fiind necesară evaluarea concentraţiilor serice de T_3, T_4 totale, efectuată în dinamica probei cu glucoză şi eufilină. Depistarea modificărilor în profilul acestor hormoni necesită urmărirea concentraţiei lor în dinamică.

În concluzie menţionăm că, în diferite forme de hepatită cronică virală, statutul tiroidian comportă modificări variate, din cauza implicării diverselor mecanisme. Modificările concentraţiei TSH şi a hormonilor tiroidieni în bolile primar netiroidiene sunt reversibile [220]. Aceste dishormonoze tiroidiene au fost observate ca manifestări ale mai multor boli somatice şi nu necesită tratament specific cu hormoni tiroidieni. În plus, administrarea lor poate împiedica regresarea naturală a sindromului tiroidian în bolile netiroidiene.

Toţi pacienţii cu hepatite cronice virale (B, C) au fost examinaţi pentru determinarea valorilor de glucoză, insulină, peptidă C, a fost calculat indicele HOMA IR ce reflectă starea de insulinorezistenţă. Indiferent de forma bolilor hepatice virale (B sau C), a fost determinată creşterea concentraţiei de insulină, peptidă C şi indice HOMA IR în diferite intervale ale testului cu glucoză şi eufilină. Cele mai mari valori de insulină au fost determinate la pacienţii cu hepatite cronice. HOMA IR a fost cel mai mare în hepatitele cronice, iar în ciroza hepatică, indicele de insulinorezistenţă a fost cel mai scăzut (comparativ cu alte forme BCDF, dar nu cu lotul-martor).

A fost determinată influenţa masei corpului şi a vârstei (peste 40 de ani) asupra expresivităţii creşterii indexului HOMA IR la bolnavii cu hepatite cronice virale (B, C). În grupurile de pacienţi cu hepatite cronice, HOMA IR a fost mai sporit la persoanele supraponderale (HCV B grupul III, PEG 1) versus cele normoponderale. În hepatitele cronice, valorile HOMA IR au fost mai crescute la pacienţii în vârstă peste 40 de ani, versus cei mai tineri, sau la femei, comparativ cu bărbaţii (grupul II, PEG 1), (HCV B forma HBeAg- PEG 2), infecţia HBV forma HBsAg-(PEG 1, 2).

În ultimele decenii s-au efectuat cercetări ale valorilor insulinei în bolile ficatului [46; 48; 221]. Autorii au determinat creşterea concentraţiei bazale (a jeun) de insulină în hepatitele cronice, dar cu reacţia modificată după stimularea per os cu glucoză. Mecanismele hiperinsulinemiei şi ale insulinorezistenţei, determinate în hepatitele cronice, inclusiv virale, sunt complexe şi multiaspectuale.

Testarea nivelului peptidei C, determinate concomitent cu concentraţia insulinei, în dinamica probei cu glucoză şi eufilină a permis evaluarea funcţiei celulelor beta pancreatice la bolnavii cu hepatite cronice. În studiul realizat, în diferite forme ale HC virale B, C au fost depistate valori crescute ale peptidei C (PEG 1-3).

Peptida C este un fragment polipeptidic, care se detaşează de la molecula proinsulinei în procesul formării insulinei. Această peptidă se eliberează în sânge în cantităţi echimolare cu insulina, aproape că nu se metabolizează în ficat şi este excretată pe cale renală. Datele despre nivelul peptidei C în sângele bolnavilor cu patologie hepatică sunt insuficiente şi contradictorii. Unii cercetători [46] menţionează despre creşterea valorilor ei în hepatitele cronice, pe când alţii [83] au înregistrat concentraţii bazale normale ale peptidei C în hepatita cronică şi scăderea ei în ciroza hepatică. Un ultimul deceniu a crescut interesul pentru cercetarea steatozei hepatice la bolnavii cu hepatită cronică virală C cu genotip non-3 [126]. Considerăm că scăderea relativă a peptidei C în steatoză, comparativ cu alte grupe de BCDF, apreciată concomitent cu indicele HOMA IR crescut, cel mai probabil este determinată de o producere mai joasă a acestei peptide, comparativ cu HC în caz de insulinorezistenţă periferică. Persistenţa de durată a insulinorezistenţei în hepatitele cronice favorizează progresarea bolii şi dezvoltarea fibrozei [222].

Glucagonul produs de celule α pancreatice este cel mai important hormon contrainsulinic. El participă la reglarea glicemiei: activează glicogenoliza, stimulează gluconeogeneza în ficat [130]. În studiul prezentat, la pacienţii cu HCV B cu diferite forme şi activitate, inclusiv la cei cu infecţie HBV ocultă, a fost determinat un nivel crescut de glucagon sau pe stomacul gol, sau după stimulare cu glucoză şi eufilină (PEG 2, 3), comparativ cu rezultatele obţinute la persoane sănătoase. La femei, HBV forma HBeAg+ (PEG 1-3); HBV forma HBeAg- (grupurile II-III), (PEG 2, PEG 2) concentraţia glucagonului a fost mai mare, comparativ cu datele similare la bărbaţi. La bolnavii cu HCV C (grupurile Va, Vb), indiferent de activitatea bolii, concentraţia glucagonului a fost crescută (1, 2, 3), versus datele lotului-martor. La pacienţii cu masa corporală excesivă, valorile hormonului au fost mai mari (HCV C cu activitate minimală – PEG 1-3) decât

la persoanele fără obezitate. A fost determinată creşterea glucagonului la persoanele cu vârsta peste 40 de ani cu HBV forma HBeAg+ (PEG 1-3), versus indicele la bolnavi mai tineri.

Conform nenumeroaselor studii din literatură, la bolnavii cu CH şi HC de asemenea a fost determinată hiperglucagonemia [45; 47; 83]. Acest fenomen la bolnavii hepatici poate fi diferit în funcţie de graviditatea bolii. În ciroza hepatică, posibil, se dezvoltă insuficienţa degradării glucagonului în ficat ca urmare a funcţionării anastomozelor portocavale. În opinia noastră, majorarea glucagonului în HC, mai ales la vârstnici, la obezi sau la bolnavi de sex feminin, poate avea caracter compensator, cu ameliorarea circulaţiei hepatice şi intensificarea proceselor de regenerare în ficat.

Astfel, nivelul modificat al insulinei, peptidei C, glucagonului hormonilor tropi hipofizari (TSH, ACTH, prolactinei), suprarenali (cortizol), tiroidieni (T3, T4) în prima etapă au un rol adaptiv la persoanele cu hepatite cronice, însă pe parcurs pot deveni factori ce favorizează progresarea mai rapidă şi de durată a hepatitelor cronice.

În etapa finală a studiului prezentat a fost efectuat tratamentul a 54 de bolnavi cu hepatite cronice virale C. Anterior a fost menţionat faptul că selectarea pacienţilor cu HCV C pentru biterapie (IFN-Peg + ribavirină) s-a efectuat conform recomandărilor internaţionale (AASLD 2009; EASL 2011) şi celor naţionale (Protocol Clinic Naţional de tratament al HCV C). Bolnavii respectivi au fost urmăriţi în dinamică pe parcursul a 48 de săptămâni, cu testarea încărcăturii virale C şi a markerilor funcţiei hepatice la 12, 24 şi 48 de săptămâni de monitorizare şi după 6 luni de la finalizarea tratamentului. La toţi pacienţii, lunar s-a efectuat analiza generală a sângelui (cu determinarea trombocitelor). O particularitate a acestei investigaţii a fost testarea suplimentară a IgA, IgM, IgG, CIC, T_3, T_4, TSH, anti-TPO, a markerilor sistemului POL/SAO (DAM, catalaza, ceruloplasmina). Printre bolnavii cu HCV C, în 76,32% cazuri s-a determinat dispariţia ARN-HCV la 48 de săptămâni. Răspunsul virusologic susţinut a fost prezent la 70,83% (17) pacienţi.

După datele literaturii, la persoanele cu HCV C genotipul 1, rata RVS variază de la 42% până 57,7% (81), iar în caz de genotip 2 sau 3, RVS atinge 76-81% (82). Profesorul V. Pântea (2010) a obţinut RVS: ARN HCV negativ la 45 pacienţi cu HCV C trataţi cu biterapie în 44,50% (20 de pacienţi).

În opinia noastră, rata înaltă a persoanelor cu răspuns virusologic susţinut în cercetarea prezentată se explică prin selectarea minuţioasă a pacienţilor pentru tratamentul antiviral, sistarea la timp a terapiei în caz de ineficienţă şi prin administrarea suplimentară a hepatoprotectorului AUDC [31]. Nu a fost evaluată eficacitatea tratamentului antiviral cu IFN-Peg la bolnavii cu

HCV B din cauza numărului mic de pacienţi care au urmat tratament antiviral în volum deplin. Merită atenţie faptul că, în procesul terapiei bolnavilor cu HCV C, atingerea aviremiei şi a RVS nu este însoţită de normalizarea IgA, IgM, IgG şi CIC, ceea ce se explică prin prezenţa de durată a dereglărilor imune la pacienţii care au suportat un stres viral prelungit.

Prezintă interes studierea proceselor de peroxidare lipidică la bolnavii cu HCV C aflaţi la tratament antiviral. În cazurile de răspuns biochimic (normalizarea ALT) şi virusologic (RVS) favorabil la biterapia cu IFN-Peg şi ribavirină, nu se produce scăderea activităţii DAM. Lipseşte normalizarea indicilor SAO (catalaza, SOD, ceruloplasmina). Este posibil ca, pe viitor, persistenţa stresului oxidativ şi dezechilibrul SAO să favorizeze reactivarea infecţiei HCV.

Dezechilibrul existent în răspunsul imun umoral de asemenea confirmă prezenţa stresului endogen, chiar şi în condiţiile eliminării factorului etiologic (virusului HCV). Mai mult decăt atât, în dinamica monitorizării pacienţilor cu HCV C, chiar şi în caz de aviremie ARN-HCV, creşte nivelul TSH şi titrul anti-TPO, fapt ce confirmă afectarea răspunsului umoral-hormonal la aceşti bolnavi.

Aşadar, în realizarea funcţiilor de bază ale organismului uman participă mecanisme antagoniste/sinergice, despre care au comunicat pentru prima dată, în anul 1845, fraţii Veber. În opinia majorităţii savanţilor, aceste interrelaţii antagoniste/sinergice există la toate nivelurile organismului: procesele care se produc la nivel de organe, cele intercelulare, intracelulare. Astfel, adaptarea organismului la acţiunea mediului are loc în baza oscilaţiilor determinate structural şi funcţional. Modificările care se produc corespund intensităţii şi frecvenţei factorilor exo- şi endogeni, ceea ce asigură o homeostază normală a omului sănătos. Deviaţii ale oricărei funcţii ,în direcţia intensificării sau scăderii acesteia, pot apărea în diverse procese patologice.

Pe parcursul tratamentului bolilor, inclusiv a celor hepatice, este necesară fie suplimentarea verigii deficitare, fie încetinirea activităţii biosintetice în cazul hiperactivităţii ei patologice. În prezent există o mulţime de lacune în înţelegerea proceselor de adaptare şi compensare, dar sperăm că în viitor cunoştinţele noi vor contribui la rezolvarea acestor probleme.

În concluzie, menţionăm faptul că, în rândurile populaţiei sănătoase a Republicii Moldova, numărul bolnavilor cu HC şi cu alte boli cronice difuze ale ficatului este mult mai mare faţă de datele rapoartelor oficiale, prezentate de Ministerul Sănătăţii al RM. Pentru diagnosticarea la timp a HC şi a altor patologii hepatice, este necesară vigilenţa permanentă în eventuala depistare a acestora nu doar din partea gastroenterologilor, hepatologilor şi a infecţioniştilor, ci şi, în primul rând, din partea medicilor din cadrul asistenţei medicale primare. În paralel, se cere o informare pe larg a populaţiei vizând motivele apariţiei BCDF.

În cazul unei anamneze agravate (intervenţii chirurgicale, naşteri la femei, donatori de sânge, injecţii frecvente de diferită etiologie, piercing, tatuaj, relaţii sexuale întâmplătoare), la obezi, la pacienţii cu sindromul metabolic, la persoane cu consum de durată a alcoolului se impune examinarea transaminazelor şi examinarea prin USG a organelor cavităţii abdominale. Această abordare medico-socială complexă poate reduce rata morbidităţii prin HC, progresarea lor în CH, fapt ce ar asigura o eventuală micşorare a indicelui mortalităţii cauzate de maladiile hepatice în rândurile populaţiei nu doar a Republicii Moldova, ci şi a altor state.

CONCLUZII GENERALE

1. Hepatitele cronice virale au constituit 26,72% din totalul contingentului studiat prin examenul profilactic complex al persoanelor practic sănătoase (1451) din diferite zone ale Republicii Moldova pe cînd alte boli cronice difuze ale ficatului au fost diagnosticate în 41,02% (595) cazuri, inclusiv hepatopatii – la 51,60%, ficat „gras" – la 18,32%, ciroză hepatică – la 3,36%. Au fost determinaţi: factorii de risc endogeni (sexul masculin, vârsta, surplusul de masă corporală) şi cei exogeni (intervenţii chirurgicale, alcool, fumat, dereglări de alimentaţie, contact cu substanţe toxice). Au fost stabilite interrelaţiile indicilor sindroamelor hepatice de bază (citoliză, colestază, imunoinflamator, hepatopriv) cu forma patologiei hepatice, sexul, vârsta şi masa corpului pacienţilor studiaţi. [1, 6, 26, 30, 31, 33, 99, 100, 108]

2. În hepatitele cronice virale (HBV, HCV) şi în alte boli cronice hepatice difuze au fost determinate modificări în profilul hormonal hipofizo-adrenal (ACTH, STH, prolactină, TSH, cortizol), al hormonilor tiroidieni (T_3, T_4), pancreatici (insulină, peptidă C, glucagon, indicele de insulinorezistenţă, HOMA IR), în funcţie de forma bolii ficatului, de indicii demografici şi antropometrici. Au fost elaborate criterii metabolico-hormonale de diagnostic diferenţiat al hepatitelor cronice (HBV, HCV) în raport cu alte forme de boli cronice difuze ale ficatului. [1, 3, 12, 14, 20, 22, 23, 27, 29, 33, 35, 81, 86, 91, 97, 98]

3. La pacienţii cu hepatite cronice virale B a fost stabilită dependenţa sindroamelor hepatice de laborator de bază de forma şi de activitatea bolii. Diagnosticul formelor minimale de activitate a procesului hepatic (infecţia HBV forma HBsAg-, HCV B forma HBeAg-) este facilitat prin studierea markerilor de citoliză şi colestază în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină. [1, 3, 33]

4. În HCV B a fost evidenţiat caracterul neuniform al modificărilor axului hipofizar-adrenal, tiroidiene, pancreatice, determinate de forma şi de activitatea bolii, de sexul, vârsta şi masa corporală a pacienţilor. determinarea modificărilor statutului hormonal în HCV B cu activitate minimală (infecţia HBV forma HBsAg-, HCV B forma HBeAg-) a fost posibilă numai cu utilizarea probei cu glucoză şi eufilină. [1, 23, 29, 33, 102, 104, 116, 117, 119, 120, 121, 123, 127, 136]

5. În HCV B, indiferent de forma şi de activitatea bolii, a fost depistată activarea peroxidării lipidice şi dezechilibrul de cinetică a markerilor sistemului antioxidant (în dinamica PEG – glutation-reductaza, glutation-peroxidaza, superoxidismutaza, catalaza, ceruloplasmina), în funcţie de sexul, vârsta şi masa corpului pacienţilor. [33, 46, 132, 133]

6. În hepatita cronică virală C cu activitate minimală a procesului hepatic este posibilă determinarea modificărilor timpurii ale funcţiei hepatice prin evaluarea markerilor de citoliză (în dinamica PEG) şi a sindromului imunoinflamator (IgA, IgM, IgG, IgE, CIC). [1, 33, 111, 112]

7. În HCV C cu activitate minimală au fost evidenţiate modificări importante ale cineticii hormonilor axului hipofizar-adrenal, tiroidieni şi pancreatici la stimularea cu glucoză şi eufilină, versus cinetica hormonilor în lotul-martor şi activitatea moderat maximală. [1, 12, 20, 22, 27, 33, 81, 86, 91, 97, 98]

8. La pacienţii cu HCV C a fost atestat un dezechilibru în sistemul antioxidant (glutation-reductazei, glutation-peroxidazei, superoxidismutazei, ceruloplasminei, catalazei) şi activarea sistemului de peroxidare lipidică (DAM), indiferent de activitatea bolii, dezechilibru confirmat în dinamica probei cu glucoză şi eufilină. [33]

9. A fost efectuat diagnosticul diferenţiat al hepatitelor cronice virale B (diferite forme) şi C în baza markerilor metabolico-hormonali, apreciaţi în dinamica PEG, în funcţie de activitatea procesului hepatic. [33]

10. Tratamentul antiviral al pacienţilor cu HCV C (54) a contribuit la atingerea unui răspuns virusologic susţinut în 70,83% din cazuri. Se menţin devierile de concentraţie a hormonilor tiroidieni şi titrele crescute de anticorpi antitireoperoxidază, ceea ce necesită modificarea monitorizării pacienţilor cu HCV C în dinamica tratamentului antiviral, cu aprecierea indicilor sus-numiţi pe viitor. Tratamentul antiviral poate fi optimizat prin introducerea indicilor profilului imunităţii umorale şi POL/SAO în fişa monitorizării pacienţilor. [33, 41]

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Pentru diagnosticarea timpurie a hepatitelor cronice virale şi a altor boli cronice difuze ale ficatului, se recomandă depistarea lor activă cu investigarea parametrilor: ALT, AST, GGTP, IgA, IgM, IgG, CIC, în special la bărbaţi, la persoanele cu factori de risc (alcool, tabagism, surplus ponderal, intervenţii chirurgicale).

2. Pentru diagnosticarea timpurie al modificărilor hepatice minimale în HCV B (formele HBeAg- şi HBsAg-) şi HCV C, se recomandă evaluarea transaminazelor în dinamica probei de stimulare cu glucoză şi eufilină.

3. Pentru depistarea la timp a dereglărilor hormonale în HCV B şi HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic, este necesară testarea nivelului hormonilor hipofizar-adrenali şi tiroidieni în dinamica probei de stimulare cu eufilină şi glucoză.

4. În scop de diagnostic timpuriu al insulinorezistenţei în HCV B şi HCV C, indiferent de forma şi de activitatea bolii, se recomandă determinarea indicelui HOMA IR în dinamica probei cu glucoză şi eufilină.

5. Se recomandă investigarea activităţii DAM, glutation-reductazei, glutation-peroxidazei, superoxidismutazei, catalazei, ceruloplasminei în dinamica PEG, pentru depistarea cât mai devreme a dezechilibrului în sistemul POL/SAO, în diferite forme de HCV B şi HCV C.

6. Pentru diagnosticul diferenţiat al diferitor forme de HCV B şi HCV C, se recomandă evaluarea concomitentă a markerilor sindroamelor hepatice de bază, a indicilor sistemului POL/SAO şi a profilului hormonal (în dinamica PEG).

7. În HCV C, în timpul tratamentului antiviral, se recomandă evaluarea nu doar a viremiei şi a testelor de laborator de rutină, ci şi a nivelului IgA, IgM, IgG, CIC, a markerilor sistemului POL/SAO, hormonilor T_3, T_4, TSH şi anticorpilor antitireoperoxidază, pentru a corecta la timp modificările patologice determinate.

BIBLIOGRAFIE

1. WHO. Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. 2013, 11 January. http://www.who.int/nmt/events/2012 action_plan_20120726.pdf (accessed 23 november 2012).
2. The Burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological date EASL. 2013. Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla and Françoise Roudot – Thoraval EASL, 2013 (The European Association for the Study of the Liver. http://www.easl.eu/eu-policy/eu-literature-review.
3. ВОЗ. Основные показатели здоровья в Европейском регионе. ВОЗ. 2013.
4. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection march, 2015, p. 134.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B virus infection. In: J. Hepatology, 2012, nr. 57, p. 167-185.
6. Grower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. In: J. Hepatol., 2014; nr. 61(1 Suppl), p. 45-57.
7. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. In: Journal of Hepatology, 2011; nr. 55(2), p. 245-264.
8. Vinod K. Dhawan. Hepatitis C. Medscape. Drugs Diseases and procedures Reference. Dec. 31, 2013.
9. Boesecke Ch., Jan-Christian Wasmuth. Hepatitis C. In: S. Mauss, Th. Berg, K. Rochstronh, Ch. Sarrazin, H. Wedemeyer. Hepatology, 2015, p. 50-61. Flying Publisher.
10. Gastaldelli A. Excessive body weight and risk of NASH are ale obese patients equal? EASL. Postgraduate course Metabolic Liver Disease, 50th The International Liver Congress ™, Vienna, Austria, april 22-23, 2015, p. 41-45.
11. Nascimbeni Fabio, Pais Raluca, Bellentanii Stefano, Day Christopher Paul, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. In: J. Hepatology, 2013; nr. 59(4), p. 859-871.
12. WGO. La Brecque D., Abbas Z., Anania F., Ferenci P., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. World Gastroenterology Organization, 2012, p. 1-29.
13. Ratziu V., Cadranel Jean Francois, Serfaty Lawrence, Denis Jacques, et al. A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France. In: Journal of Hepatology, 2012; nr. 57, p. 316-383.

14. Vongsuvanh Roslyn, Jacob George, Duncan McLeod, David van der Pooten. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: Journal of Hepatology, 2012; nr. 57, p. 392-398.
15. Dumbrava V-T., Berliba E., Lupaşco Iu. Ficatul şi alcoolul. Chişinău, 2008, 298 p.
16. EASL. Clinical Practical Guidelines: Management of Alcohol Liver Disease. In: J. of Hepatology, 2012; nr. 57, p. 399-420.
17. Маевская М.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия. В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, Россия, 2013, № 6, с. 43-48.
18. WHO. Global status report on alcohol and health, 2011.
19. Rehm J., Zatonksi W., Taylor B., Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. In: Addiction, 2011 Mar.; nr. 106(1), p. 11-19.
20. Bennett Simeon, Gerlin Andrea. Europeans Are World's Biggest Smokers and Drinkers. WHO, 2013, mar. (http://www.who.int).
21. Moscalu Iurie. Starea funcţională a ficatului la pacienţii cu hepatite cronice ce contactează cu un complex de pesticide. Autoreferat al tezei de dr. şt. med. Chişinău, 2003, 22 p.
22. Ţurcan S. I. Particularităţile clinico-imunologice în hepatite cronice ale bolnavilor din diferite zone ecologice ale Moldovei. Autoreferat al tezei de dr. şt. med. Chişinău, 1995, 22 p.
23. Lupaşco Iu. Hepatitele cronice (factori de risc, aspect clinic metabolice de diagnostic) şi eficacitatea tratamentului antiviral. În: Sănătate publică, economie şi management în medicină. Chişinău, 2015, nr. 1(58), p. 46-59. ISSN 1729-8687.
24. Marisa Repetto, Jimena Semprine and Alberto Boveris. Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination. cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38477.pdf.2012.
25. Schulze-Osthoff K., Häussinger D. Apoptosis in the liver: a matter of ion fluxes and oxidative stress: Third International Conference of the Collaborative Research Center 'Experimental Hepatology' (SFB-575), Düsseldorf, Germany, 13-14 October 2006. In: Liver Int., 2007; nr. 27(8), p. 1039-1044.
26. Fujita N., Sugimoto R., Ma N., Tanaka H., Iwasa M., et al. Compresion of hepatic oxidative DNA Damage in patients with chronic hepatitis B and C. In: J. Viral Hepat., 2008; nr. 15(7), p. 498-507.

27. Ghelimici T., Lupaşco Iu., Dumbrava V., Grati V. Sistemul de peroxidare a lipidelor şi antioxidant la pacienţii cu hepatita cronică virală B asociată cu infecţia *Helicobacter pylori*. În: Arta Medica, 2008; nr. 3(30), p. 127-133.
28. Dancygier H., Schirmacher P. Free radicals reactive oxygen species, oxidative and endoplasmic reticulum stress. In: Clinical Hepatology, Springer. 2010; nr. 1, p. 173-180.
29. Al-Shargabi M.A.S. Hepatita cronică C şi funcţia glandei tiroide. Autoreferat al tezei de dr. şt. med. Chişinău, 2004, 21 p.
30. Romanciuc I., Lupaşco Iu., Dumbrava V. The influence of the emotional state and of the transaminazes activity on quality of life in chronic viral hepatitis. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology. Special Issue: Asian Pacific Digestive Week, 2012. Bankok, Tailand, 2012, nr. 27 (suppl.), p. 278. (IF: 3,325). http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12006/pdf.
31. Lupaşco Iu. Hepatitele cronice şi alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screeningul profilactic, frecvenţa, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic şi statutul hormonal, tratamentul). Chişinău, 2014, 328 p.
32. Смахтин М.Ю. Влияние регуляторных пептидов на гепатоцелюлярные и иммунную функции организма. Автореферат доктор биол. наук, 2004, Курск, 64 с.
33. Орехова Е.В. Клиническое и патогенетическое значение вирусной нагрузки, нарушений иммунного и гормонального статуса и их коррекция при хронических вирусных гепатитах С и В у детей. Педиатрия. Автореферат на соискания ученной степени канд. мед. наук. Иваново, 2013, 25 с.
34. Lupaşco Iu. Hepatitele cronice (factori de risc, aspecte clinico-metabolice de diagnostic) ;i eficacitatea tratamentului antiviral. În: Santatea Publică Economie și Managementul, 2015; nr. 1(58), p. 46-59.
35. Deepak D., Furlong N.J., Wilding I. P., and Mac Farlane I.A. Cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia and obesity in patients with hypotalamic pituitary disease. In: Postgrad. Med. J., 2007; nr. 83, p. 277-280.
36. Лупашко Ю., Думбрава В.-Т., Кирвас Е. и др. Определение инсулина и соматотропина, как факторов риска в возникновении инсулинорезистентности при хронических гепатитах. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2014, № 5, приложение № 44, с. 273.
37. Friedrich N., Schneider H.J., Spielhagen C., et al. The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers – cross-secretional findings from the

population-based Study of Health in Pomerania. In: Clinical Endocrinology, 2011; nr. 75, p. 561-566.

38. Lupaşco Iu., Dumbrava V.-T., Romanciuc I., Taran N. Prolactin kinetics in patients with chronic hepatitis B. In: Hepatology International. Materials of 24th conference of APASL. Istambul, Turcia, 2015, p. 51, pp. 21-77 (IF 2,468).
39. Bianchi G. P., Zoli M., Marchesini G., Volta U., et al. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. In: Liver, 1991; nr. 11, p. 71–77.
40. Lupaşco Iu. Hepatita cronică virală C şi starea funcţională a glandei tiroide. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Chişinău, 2011, nr. 3(31), p. 234-237.
41. Lupaşco Iu. Hepatita cronică virală B şi statutul tiroidian. În: Sănătate publică, economie şi management în medicină. Chişinău, 2013, nr. 5(50), p. 132-137.
42. Lupaşco Iu. Forma HBsAg negativă a maladiei ficatului, condiţionate de virusul hepatic B sau infecţia cu VHB ocultă. În: Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Chişinău, 2011, nr. 3(31), p. 244-247.
43. Banu S., Jabir N. R., Manjunath C. N., et al. Peptid-Ce and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome. In: CNS Neurol. Disord. Drug Targets, 2011; nr. 10(8), p. 921-927.
44. Curocichin Gh. Complexul dereglărilor metabolice la pacienţii hipertensivi: caracteristica clinico-genetică. Autoreferatul tezei de dr. hab. şt. med. Chişinău, 2009, 46 p.
45. Lupaşco Iu. Hepatita cronică virală C şi insulinorezistenţa. În: Sănătate publică, economie şi management în medicină. Chişinău, 2011, nr. 2(2), p. 76-77.
46. Dumbrava V.-T. Bolile cronice difuze ale ficatului şi diabetul zaharat (explorări clinice, de laborator şi instrumentale). Autoreferatul tezei de dr. hab. med. Chişinău, 1993, 73 p.
47. Лупашко Ю. Определение инсулина и глюкагона при хроническом гепатите С (ХГС) в динамике эуфиллин-глюкозной пробы. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2011, № 5, приложение № 38, с. 90 (340 с.).
48. Lupasco Iu. Insulin resistance in chronic hepatitis C. International Workshop Gastrointestinal disorders in the metabolic syndrome: from empirical observations to evidence-based management. In: Proceedings International Workshop, 2013. Editors: Dumitrascu D.L., Poanta L., Portincasa P. Cluj-Napoca, Romania, 2013, p. 79-101.
49. Protocol Clinic National „Hepatita cronică virală B la adult". În: Sănătate publică, economie şi management în medicină. Chişinău, 2013, nr. 6(51), p. 6-60.

50. Protocol Clinic Naţional „Hepatita cronică virală C la adult”.Chişinău, 2008. 40 p.
51. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. In: Journal of Hepatology, 2014; nr. 60(2), p. 392-420.
52. AASLD. Practice guidelines (Diagnosis, management and treatment of hepatitis C): update Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.I., Seeff I.B. In: Hepatology, 2009; nr. 49(4); p. 1335-1364.
53. AASLD. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD/IDSA. Downloadedfromhttp://www.hcguidelines.org.on.02/05/2015.
54. Лупашко Ю., Думбрава В., Романчук И. и др. Использование нагрузочной эуфиллин-глюкозной пробы для определения инсулинорезистентности у больных хроническим вирусным гепатитом В. В: Гепатология сегодня. Москва, Россия, 2012, с. 21.
55. Antaki N., Craxi A., Kamal S., Moucari R., et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6 an international consensus report. In: Liver Int., 2010; nr. 30, p. 342-355.
56. Mohr R., Boeseck Ch., Jan-Christian Wasmuth. Hepatitis B. In book’s: S. Mauss, Th. Berg, R. Rockstroh, Ch. Sarrazin, H. Wedemeyer. In: Hepatology, 2015, p. 36-48.
57. El-Seray H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. In: Gastroenterology, 2012, nr. 142, e1261.
58. Spînu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari L. Hepatita virală B. Chişinău, 2008, p. 199.
59. Dumbrava V.-T., Proca N., Lupaşco Iu., Harea Gh. Patologia hepatică şi cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova. În: Sănătate publica, economie şi management în medicina. 2013, nr. 5(50), p. 7-12.
60. Bertoletti A. Immune pathogenesis of HBV. Monothematic conference Imune Mediated Liver Injury, Hamburg, Germany. December 4-6, 2008.
61. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. In: J Hepatology, 2008; nr. 48, p. 335-352.
62. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. In: Liver international, 2009, nr. 29(suppl. 1), p. 1-8.
63. Tallo T., Tefanova V., Priimagi L., Schmidt J., et al. D2: Major sub genotype of hepatitis B virus in Russia and the Baltic region. In: J. Gen. Virol., 2008, vol. 89, p. 1829-1839.
64. Rodriguez de Lope C., Tremosini S., Forner A., Reig m., Bruix J. Management of HCC. EASL. In: J. of Hepatology, 2012, nr. 1, vol. 56 (supplement), p. 75-87.

65. WHO. European Action Plan to Reduce the Harmful use of Alcohol 2012-2020. Copenhagen WHO Regional Office for Europe, 2012. http//: www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file /0008/178163/E96726 pdf. (accessed 12 april 2013).
66. EASL. Vincent Wa-Sun Wong, Grace Lai-Hung Wong, David Katawai Yeung, Tina Kit-Ting Lau, Carmen Ka-Man Chan, et al. Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong. A population study with paired proton magnetic resonance spectroscopy. In: J. Hepatology, 2015; nr. 62(1), p. 182-189.
67. Jou J., Choi S.S., Diehe A.M. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. In: Seminars in liver disease, 2008; nr. 28(4), p. 370-379.
68. Negro F., Sanyal A.J. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenetic date. In: Liver Inter., 2009; nr. 39(s2), p. 26-27.
69. Lupaşco Iu. Role of Steatosis in the Pathogenesis and Course of Chronic Hepatitis C. În: Curierul medical. Chişinău, 2011, nr. 1(319), p. 16-22.
70. Grib L. Sindromul metabolic: consideraţii patogenetice, clinice şi diagnostice (monografie). Chişinău, 2010, 168 p.
71. 7Altamirano J., Bataller R. Cigarette smoking and chronic Liver Disease. In: Gut, 2010; nr. 59, p. 1159-1162.
72. Keyley S.E., Hill B.R., Orme S., Choi A.H. PAN pesticide date base 2010. Available from: http://www.pesticideinfo.org/.
73. Khadiga S. Ibrahim, Nagat M. Amer, Eman M. El Tahlawy, Heba M. Abd Allan. Reproductive outcome hormone levels and liver enzymes in agricultural female workers. In: Journal of Advanced research, 2011; nr. 2, p. 185-189.
74. Pântea V. Hepatitele virale acute şi cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnostic, tratament, profilaxie). Chişinău, 2014, 230 p.
75. Протасова Т.Н. Гормональная регуляция активности ферментов. М.: Медицина, 1975, 237 с.
76. Guyton A.C, Hall John E. Hormonii hipofizari şi controlul exercitat de hipotalamus. Fiziologie a omului. Ediţia a 11-a. Bucureşti: Editura Medicală Callisto, 2007, p. 818-929.
77. Тепперман Д., Тепперман Х. Аденогипофиз. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва: Мир, 1989, с. 103-145.
78. Badiu G., Teodorescu-Exarcu I. Sistemul endocrin. Fiziologie. Bucureşti: Editura Medicală, 1993, p. 322-355.
79. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Виноградов Н.А. Печень и гормоны. Ижевск, 1992, 112 с.

80. Thais de Castro Barboasa, Jose'Edgar Nicoletti de Carvalho, Leonice Lourenço Poyares, Sikvana Bordin, Ubiratan Fabres Machado, Maria Tereza Nunes. Potential role of growth hormone in impairment of insulin signaling in skeletal muscle, adipose tissue, and liver of rats chronically treated with arginine. In: J. Clin. Endand Metabol., 2008; 1487 p.
81. Шлимович П.Б., Соколов Я.А., Москвичев А.М. Динамика концентрации инсулина и гормона роста в сыворотке крови у больных с хроническими заболеваниями печени. В: Клинич Мед., 1976; № 6, с. 90-95.
82. Махов В.М., Гитель Е.П., Угрюмова Л.Н., Лямина М.В., Меньшикова И.В. Гормональные аспекты нарушений углеводного обмена при хронических диффузных заболеваниях печени. В: Сб. трудов УНАИГ, Москва, 1982, с. 48-56.
83. Окороков А.Н. Секреция инсулина, соматотропного гормона и функциональное состояние соединительной ткани у больных хроническими гепатитами и циррозом печени. В: Тер. арх., 1984, т. 56, № 2, с. 67-71.
84. Nyenwe E. A., Williamson-Baddorf S., Waters B., et al.. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in hypopituitary patients. In: Am. J. Med. Sci., 2009; nr. 338, p. 190–195.
85. Nilsson L., Binart N., Bohlooly Y., et al. Prolactin and growth hormone regulate adiponectin secretion and receptor expression in adipose tissue. In: Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005; nr. 331, p. 1120-1126.
86. Park S., Kim D.S., Daily J.W., Kim S.H. Serum prolactin concentrations determine whether they improve or impair β-cell function and insulin sensitivity in diabetic rats. In: Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2011; nr. 27, p. 564-574.
87. Howard J.K., Flier J.S. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. In: Trends Endocrinol. Metab., 2006; nr. 17, p. 365-371.
88. Кушнарева Н.С. Регуляция экскреторной функции печени крыс при холестазе: роль пролактина. Автореферат дисс. канд. биол. наук. Москва, 2009, 32 с.
89. Guyton A.C, Hall John E. Hormonii corticosuprarenalieni. Fiziologie a omului. Ediţia a 11-a. Bucureşti: Editura Medicală Callisto, 2007, p. 944-959.
90. Тепперман Д., Тепперман Х. АКТГ и глюкокортикоиды надпочечников. В: Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва: Мир, 1989, с. 317-370.
91. Shoji Suga, Hidetoshi Makata, Ta Kihiko Mizuno, Yoshiaki Kato. Relationship bet ween liver aminotransferase activity and adrenal cortical hormone metabolism in tumor bearing tars. In: Cancer Research, 1970; nr. 30, p. 1137-1141.

92. Andrew R., Westerbacka J., Wahren J.Y., et al. The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic cortisol production in healthy humans. In: Diabetes, 2005; nr. 54, p. 1364-1370.
93. Yang S., Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. In: Curr. Vas. Pharmac., 2004; nr. 2, p. 1-12.
94. Toniutto P., Fabris C., Fimolo E. et al. Prevalence and risk factors delayed adrenal insufficiency after liver transplantation. In: Liver Transplant, 2008; nr. 14(7), p. 1014-1019.
95. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. Physiocological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological action. In: Endocrine Rev., 1984; nr. 5, p. 25-44.
96. Graupera J., Hernandez-Gea V., Rodriguez J., et al. Incidence and prognostic significance of relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with severe variceal bleeding (abstract). In: Hepatology, 2011; p. 121A-319A.
97. Stanciu C., Camelia Cojocariu, Chiriac S., Anca Trifan. Adrenal insufficiency in liver cirrhosis. In: Romanian Journal of Hepatology. The XXIII National Congress of Hepatology. The Third Romanian-French Hepatology Meeting, The Fourth Balkan Hepatology Course. 2012, 9-11 October year 9, vol. 9, nr. 1, p. 61-62.
98. Gao L., Wang K., Wang J.F., Zhang Z.G., Fan Y.C., Ge J., Cai S. Descreased expression of serum cortisol in patients with severe hepatitis (Article in Chinese). Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi, 2010; feb., nr. 24(1), p. 36-38.
99. Marik P.E., Pastores S.M., Annane D. et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insuffiaency in critically ill adult patients consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. In: Crit. Care Med., 2008; nr. 36(6), p. 1937-1949.
100. Ulrike Lemke, Anja Krones-Herzig, Mauricio Berriel Diaz, Prachiti Narvekar, Anja Ziegler et al. The glucocorticoid Receptor controls hepatic dyslipidemia trough Hes1. In: Cell Metabolism, 2008; nr. 8(3), p. 212. doi:101016/j.cmet 2008.08.06.
101. Guyton A.C., Hall John E. Hormonii metabolic tiroidieni. Fiziologie a omului. Ediţia a 11-a. Bucureşti: Editura Medicală Callisto, 2007, p. 931-942.
102. Тепперман Д., Тепперман Х. Щитовидная железа. В: Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва: Мир, 1989, с. 274-314.
103. Liu C., Scherbaum W. A., Schott M., Schinner S. Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. In: Horm. Metab. Res., 2011; nr. 43(6), p. 417-421.
104. Ruhla S., Weickert M.O., Arafat A. M., et al. A high normai TSH is associated with the metabolic syndrome. In: Clin. J. Endocrinol. (Oxf.), 2010; nr. 72(5), p. 696-701.

105. Ramasamy V., Kadiyala R., et al. Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. In: Endocr. Pract., 2011; nr. 17(1), p. 26-32.
106. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. In: Quart. J. Med., 2002; nr. 95(9), p. 559-569.
107. Moro L., Marra E., Capuano F., Greco M. Thyroid hormone treatment of hypothyroid rats restores the regenerative capacity and the mitochondrial membrane permeability properties of the liver after partial hepatectomy. In: Endocrinology, 2004; nr. 145(11), p. 5121-5128.
108. Raza M., Mohammed H., Rosemary T., Humphrey H. Exogenous thyroid hormone induces liver enlargement, whilst maintaining regenerative Potential A Study Relevant to Donor Preconditioning. In: Amer. J. of Transplantation, 2005; nr. 5(8), p. 1801-1807.
109. Kumar A., Sinha S., Tiwan M., et al. Hyperthyroidism induces apoptosis in rat liver through activation of death receptor-mediated pathways. In: Hepatology, 2007; nr. 46(5), p. 888-898.
110. Kadenbach B. Intrinsic and extrinsic uncoupling of oxidative phosphorylation. In: Biochim. Biophys. Acta, 2003; nr. 1604, p. 77-94.
111. Valljo C.G., Seguido A.M., Testillano P.S., Risueno M.-C. Thyroid hormone regulates tubulin expression in mammalian liver. Effects of deleting thyroid hormone receptor-α or β. In: Am. J. Physiol. Endocrin. Metab., 2005; nr. 289, p. 87-94.
112. Kano T., Kojima T., Takahashi T., Muto Y. Serum thyroid hormone levels in patients with fulminant hepatitis: usefulness of rT3 and the rT3/T3 ratio as prognostic indices. In: Gastroenterol. Jpn, 1987; nr. 22, p. 344–353.
113. Оскаренко А. Н., Ключачева А.А., Данилова Л. И., Романский А.А. Состояние тиреоидного статуса у больных хроническим гепатитом С. В: Вирусные гепатиты С, парантеральный механизм передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001, с. 206-209.
114. Friedirch-Rust M. Thcobald J., Zeuzem S., Bojunga J. Thyroid functions and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribaverin in patients with chronic hepatitis C. In: J. of viral hepatitis, 2009; nr. 16, p. 168-177.
115. Guyton A.C, Hall John E. Insulina, glucagonul şi diabetul zaharat. Fiziologie a omului. Ediţia a 11-a. Bucureşti: Editura Medicală Callisto, 2007, p. 961-976.
116. Тепперман Д., Тепперман Х. Эндокринная функция поджелудочной железы. В: Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва: Мир, 1989, с. 432-525.

117. Bonora E., Targher G., Alberiche M., et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity studies in subjects with various degree of glucose tolerance and insulin sensitivity. In: Diabets Care, 2000; nr. 23, p. 57-63.

118. Анестиади З. Г. Уровень сахара, иммунореактивного инсулина и свободных жирных кислот в крови практически здоровых людей различного возраста. Здравоохранение, 1976, № 2, с. 15-19.

119. Kawaguchi T., Yoshida T., Hanada M., Mayeama M., et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. In: Am. J. Pathol., 2004; nr. 165, p. 1499-1508.

120. Ройтберг Г. Е., Дорош Ж.В., Курушкина О.В. Уровни лептина и адипонектина у мужчин без ожирения с инсулинорезистентностью. В: Материалы Российского национального конгресса кардиологов, Москва, 2009, с. 304.

121. Aytug S., Reich D., Sapiro L. E., Bernstein D., Begum N. Impaired IRS-l/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. In: Hepatology, 2003; nr. 38, p.1384-1392.

122. Knobler H., Schattner A. TNF-alpha, chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. In: Qjm, 2005; nr. 98, p. 1-6.

123. Wahren J., Ekberg K., and Jornvall H. Peptide-Ce is a bioactive peptide. În: Diabetologia, vol. 50, nr. 3, p. 503-509, 2007. View at Publislicher View at Google Scholar View at Scopus.

124. Miccoli R., Bianchi C., Penno G., Del Prato S. Insulin resistance and lipid disorders. In: Future Lipidology, 2008; nr. 3(6), p. 651-654.

125. Irisawa M., Inoue J., Ozawa N., et al. The sterol-sensing endoplasmic reticulum (ER) membrane protein TRC8 hampers ER to Golgi transport of sterol regulatory elementbinding protein-2 (SREBP-2)/SREBP cleavage-activated protein and reduces SREBP-2 cleavage. In: J. BioI. Chern., 2009; nr. 284(42), p. 8995-9004. doi:10.1074/jbc.M109.041376.

126. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C. In: Annal of Hepatology, 2009; nr. 8(Suppl. 1), p. S67-S75.

127. Lazar M.A. The humoral side of insulin resistance. In: Nature Medicine, 2006; nr. 12(1), p. 43-44.

128. Ушакова Т.И. Определения и критерии диагностики метаболического синдрома. В: Метаболический синдром (под редакцией Г. Ройтберга(. Москва, 2007, с. 13-19.

129. Konichi I., Horiike N., Hiasa G., Tokumoto Y., Mashiba T., et al. Diabetes mellitus reduces the therapeutic effectiveness of interferon-a2b plus ribavrin therapy in patients with chronic hepatitis C. In: Hepatology Research, 2007; nr. 37, p. 331-336.
130. Guyton A.C., Hall John E. Endocrinologie şi funcţia de reproducere. În: Fiziologie a omului. Ediţia a 11-a. Bucureşti: Editura Medicală Callisto, 2007, p. 905-1026.
131. Тепперман Д., Тепперман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Москва: Мир, 1989, 653 с.
132. Окороков А. Н., Федоров Н. Е., Калинин А. Л. Взаимоотношения инсулина и его основных гормональных антагонистов с показателями метаболизма коллагена и клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом и цирроза печени. В: Успехи гепатологии. Рига, 1987; № 123, с. 175-200.
133. Cogger V.C., Muller M., Fraser R., McLean A.J., Khan J., LeCouteur D.G. The effects of oxidative stress on the liver sieve. In: J. Hepatology, 2004; nr. 41(3), p. 370-376.
134. Shinichiro Hanada, Masaru Harada, Hiroto Kumemura, M. Bishr Omary, Hironori Koga, Takumi Kawaguchi, et al. Oxidative stress induces the endoplasmic reticulum stress and facilitates inclusion formation in cultured cells. In: J. Hepatology, 2007; nr. 47(1), p. 93-102.
135. Fu S., Watkins S.M., Hotamisligil G.S. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. In: Cell Metab., 2012; nr. 15(5), p. 623-634.
136. Apostolova N., Leysa J. Gomez-Sucerquia, Fernando Alegre, Haryes A. Funes, Victor M. Victor, Maria D. Barrachina, et al. ER stress in human hepatic cells treated with Efavirenz: Mitochondria again. In: Journal of Hepatology, 2013; nr. 59(4), p. 780-789.
137. Olinescu Radu. Radicali liberi în fiziopatologia umană. Bucureşti: Editura Tehnică, 1999, 215 p.
138. Rost D., Welker A., Welker J., Millonig G., Berger I., Autschbach F., Schuppan D., Mueller S. Liver-homing of purified glucose oxidase: a novel in vivo model of physiological hepatic oxidative stress (H2O2). In: J. Hepatology, 2007; nr. 46(3), p. 482-491.
139. Мансурова Ф.Х., Олимова С.О., Мутихова Х.Ш. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с хроническим гепатитом С. В: Клиническая медицина, 2005. № 7, с. 39-42.
140. Белобородова Э.И, Савченко И.В., Белобородова Е.В., Рачковский М.И. и др. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронического вирусного гепатита. В: Клиническая медицина, 2005, № 2, с. 53-56.

141. Cardin R., Saccoccio G., Masutti F., Bellentani S., Farinati F., Tiribelli C. DNA oxidative damage in leukocytes correlates with the severity of HCV-related liver disease: validation in an open population study. In: J.Hepatology, 2001; nr. 34(4), p. 587-592.

142. Дудник Л.Б., Виксна Л.М., Майоре А.Я. Перекисное окисление липидов и его связь с изменением состава и антиокислительных свойств липидов при коматогенных формах острого вирусного гепатита В. В: Вопросы медицинской химии, 2000, № 6, с. 597-609.

143. Cheng Ji., Neil Kaplowitz. ER stress: Can the liver cope? In: Journal of Hepatology, 2006; nr. 45(2), p. 321-333.

144. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. In: International Scholarlu Research Network (ISRN) Oncol. 2012, p. 21.

145. Farinati F., Cardin R., Bortolami M., et al. Hepatitis C virus: from oxygen free radicals to hepatocellular carcinoma. In: J. Viral Hepat., 2007; nr. 14(12), p. 821-829.

146. Bona Di., Cipitelli M., Flonda C., et al. Oxidative stress inhibits IFN-α induced antiviral gene expression by blocking the IAK-STAT pathway. In: J. Hepatology, 2006; nr. 45(2), p. 271-279.

147. Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Полиморфизм генов и лекарственное поражение печени. В: РЖГГК, 2013, № 4, с. 22-29.

148. Irshad M., Chaudhuri P.S., Joshi Y.K. Superoxide dismutase and total anti-oxidant levels in various forms of liver diseases. In: Hepatol. Res., 2002; nr. 23(3), p. 178-184.

149. Payabvash S., Kiumehr S., Nezami B.G., Zandieh A., Anvari P., Tavangar S.M., Dehpour A.R. Endogenous opioids modulate hepatocyte apoptosis in a rat model of chronic cholestasis: the role of oxidative stress. In: Liver Int., 2007; nr. 27(4), p. 538-547.

150. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Медицина, 2000, 540 с.

151. Marí M., Morales A., Colell A., García-Ruiz C., Kaplowitz N., Fernández-Checa J.C. Mitochondrial glutathione: features, regulation and role in disease. In: Biochim. Biophys. Acta, 2013; nr. 1830(5), p. 3317-3328.

152. Матюшин Б.Н., Логинов А.С., Ткачев В.Д. Цитохром Р-450-зависимое гидроксилирование и активность глутатионзависимых ферментов печени при ее хроническом поражении. В: Пат. физиология, 1991, № 2, с. 41-42.

153. Саакян И., Карапетян Т.Д., Саакян Г.Г. Митохондрии печени в реализации антигенного напряжения организма у крыс. В: Вопросы медицинской химии, 2001, № 2, с. 217-226.

154. Lupaşco Iu., Dumbrava V.-T. Tratamentul antiviral al pacienţilor cu hepatită cronică C: eficienţa şi monitorizarea. În: Sănătate publică, economie şi management în medicină, Chişinău, 2016, nr. 4(68), p. 69-73. ISSN 1729-8687.

155. Cornberg M., Haratke S., Port K., et al. Standard therapy of chronic hepatitis C virus infection. In: Mauss S., Berg Th., Bockstron J.K., et al. Hepatology. A clinical Flexbook edition, 2012. Flying Publicher

156. Lupaşco Iu. Tratamentul hepatitelor cronice virale B, C, D. În ghidul: Hepatitele virale parenterale şi cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea şi controlul. Prisacari V., Paraschiv A., Spînu C., Holban T., Rîmiş C., Guriev V., Lupaşco Iu. Chişinău, 2013, p. 51-84.

157. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. In: Journal of Hepatology, 2009; nr. 50, p. 1-16.

158. Berg T., Andreone P., Pol S., et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peginterferon/ribavirin treatment failure: post hoc analysis of the phase III realize study. In: Hepatology, 2011; nr. 54, p. 375A-376A.

159. Asselah T., Estrabaud E., Bieche I., Lapalus M., De Muynck S., Vidaud M., et al. Hepatitis C: viral and hostfactors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. In: Liver Int., 2010; nr. 30(9), p. 1259-1269.

160. Scroczynski G., Esteban E., Conrads-Frank A., et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C. In: J. Viral Hepat., 2010; nr. 17, p. 34-50.

161. Mc Hutchison J.G., Bird S.M., Goldberg D.J. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2005; nr. 3, p. 1150-1159.

162. Ionita-Radu F. Hepatita cronică cu virus C. Buzău: Alpha MDN, 2010, 199 p.

163. Manns M., Siederdissen Ch.H. Summary and outlook: main aspects of the diagnosis, HBV and HCV sessions and outlook on remaining challenges. EASL postgraduate course viral hepatitis. London. The United Kingdom, April 9–10, 2014, p. 188-195.

164. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD/IDSA. Downloaded from http://www.hcguidelines.org.on.02/05/2015. 12 march 2014.

165. Miriam E. Tucker. Promising New Era in Hepatitis C Treatment. The Liver Meeting 2013, November 11, 2013: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).

166. David R. Nelson, Chair; Ira M. Jacobson, Nancy Reau, Mark S. Sulkowski. Assessing Real-world Outcomes With New HCV Regimens in 2014: HCV-TARGET Registry Findings CME. This CME activity is based on the lectures and discussion presented at a symposium during the 65th American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Annual Meeting on November 10, 2014, in Boston, Massachusetts.

167. Mariño Z., van Bömmel F., Forns X., Berg T. New concepts of sofosbuvir-based treatment regimens in patients with hepatitis C. In: Gut, 2014 Feb.; nr. 63(2), p. 207-215.

168. Wedemeyer H., Duberg A.S., Buti M., Rosenberg W.M., et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. In: J. Viral Hepat., 2014 May; nr. 21(Suppl. 1), p. 60-89.

169. Kumar S., Jacobson I.M. Antiviral therapy with nucleotide polymerase inhibitors for chronic hepatitis C. In: J. Hepatol., 2014; nr. 61(1 Suppl.), p. 91-97.

170. Blair B.M., Broering T.J., Babcock G., et al. A novel human monoclonal antibody directed against the E2 glycoprotein of HCV prevents infection in chimpanzes. In: J. Hepatol., 2009; nr. 50, p. 381.

171. Klenerman P., Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. In: Gut, 2012; nr. 61(8), p. 1226-1234.

172. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. In: Nat. Med., 2013; nr. 19(7), p. 859-868.

173. Rosen H.R. Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection. In: J. Clin. Invest., 2013; nr. 123(10), p. 4121-4130.

174. Adams D. Immune-Mediated Liver Damage: The Trouble Makers and The Peacekeepers. AASLD, Boston, Massachusetts, Nov. 7, 2014; p. 65-72.

175. Thimme R. Immunity and Inflammation in Chronic Hepatitis C – Does Treatment Help? Clinical implications of inflammation and immunity in Acute and chronic Liver Disease. (Advances in Diagnosis, Treatment and Clinical Practice). The AASLD, 2014 Postgraduate course Boston, Massachusetts, 2014, p. 51-56.

176. Habersetzer F., Honnet G., Bain C., Maynard-Muet M., Leroy V., Zarski J.P., Feray C., et al. A poxvirus vaccine is safe, induces T-cell responses, and decreases viral load in patients with chronic hepatitis C. In: Gastroenterology, 2011; nr. 141(3), p. 890-899.

177. Klade C.S., Schuller E., Boehm T., von Gabain A., Manns M.P. Sustained viral load reduction in treatment-naive HCV genotype 1 infected patients after therapeutic peptide vaccination. In: Vaccine, 2012; nr. 30(19), p. 2943-2950.

178. Barnes E., Folgori A., Capone S., Swadling L., Aston S., Kurioka A., Meyer J., et al. Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man. In: Sci. Transl. Med., 2012; nr. 4(115), p. 115ra1

179. Fuller M.J., Callendret B., Zhu B., Freeman G.J., Hasselschwert D.L., Satterfield W., et al. Immunotherapyof chronic hepatitis Cvirus infection with antibodies against programmed cell death-1 (PD-1). In: Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2013; nr. 110(37), p. 15001-6.

180. Singer N.G., Caplan A.I. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. In: Ann. Rev. Pathol., 2011; nr. 6, p. 457-478.

181. Meunier J.C., Gottwein J.M., Houghton M. et al. Vaccine-induced cross-genotype reactive neutralizing antibodies against hepatitis C virus. In: J. Infect. Dis., 2011; nr. 204(8), p. 1186-1190.

182. Cox A.L., Thomas D.L. Hepatitis C virus vaccines among people who inject drugs. In: Clin. Infect. Dis., 2013; nr. 57, p. S46–S50.

183. Baumert T.F., Fauvelle C., Chen D.Y., Lauer G.M. A prophylactic hepatitis C virus vaccine: a distant peak still worth climbing. In: Journal of Hepatology, 2014, nr. 61(1 Suppl.), p. 34-44.

184. Osburn W.O., Snider A.E., Wells B.L., Latanich R., Bailey J.R., Thomas D.L., et al. Clearance of hepatitis C infection is associated with the early appearance of broad neutralizing antibody responses. In: Hepatology, 2014; nr. 59(6), p. 2140-2151.

185. Меньшиков В.В., Делекторска Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. М.: Медицина, 1987, 368 с.

186. Буробин В.А., Короткина Р.Н. Определение активности гистидазы в сыворотке крови. В: Некоторые новые методы диагностической энзимологии и клеточной регуляции в клинике. М., 1987, с. 212-225.

187. Сучков А.В. Опыт исследования сывороточной энзимограммы печеночного профиля в клинике внутренних болезней. Автореферат к.м.н. М., 1968, 24 с.

188. Рубин В.И., Ларский Э.Г., Орлова Л.С. Биохимические методы исследования в клинике. Саратов: Изд. Саратовского ун-та, 1980, 320 с.

189. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия (пособие для врачей-лаборантов). Минск: "Беларусь", 1976, 311 с.

190. Свешникова В.А., Беккер Г.Я. Определение холинэстеразы. В: Лабораторное дело, 1965, № 76, 327 с.

191. Gudumac V., Niguleanu V., Caragia S., Tagadiuc O., Varticean A. Investigaţii biochimice (elaborare metodică). Chişinău, 2008, 71 p.

192. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. В: Лабораторное дело; 1989, № 7, с. 8-9.

193. Тен Э.В. Экспресс метод определения активности церулоплазмина в сыворотки крови. В: Лабораторное дело, 1981, № 6, с. 334-335.

194. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глютатион пероксидазы в эритроцитах. В: Лабораторное дело, 1986, № 12, с. 724-727.

195. Юсупова Л.Б. О повышении точности определения активности глутатион редуктазы эритроцитов. В: Лабораторное дело, 1989, № 4, с. 19-21.

196. Чевари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксидисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биохимических материалах. В: Лабораторное дело, 1985, № 11, с. 678-680.

197. Чевари С., Андел Т., Штренгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. В: Лабораторное дело, 1991, № 10, с. 9-14.

198. Yalow R.S., Berson S.A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. In: J. Clin. Invest., 1960; nr. 39, p. 1157-1175.

199. Ткачева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П. Радиоиммунобиохимические методы исследования. Москва: Медицина, 1983, 192 с.

200. Анестиади В.В. Радиоиммунный анализ гормонов и диагностика (организационно-методические рекомендации). Кишинэу, 1984, 36 с.

201. Sumiko Nagoshi. Sex – or gender-specific medicine in hepatology. In: Hepatology Research, 2008, nr. 38, p. 219-224.

202. Reau N., Poordad Fred. Hepatitis C and the effects of an aging population. In: Medscape Gasteonterology, 2007, p. 1-5. www.medscape.com

203. Bakr I., Rekacewicz C., El Hosseiny M., et al. Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males. In: Gut, 2006, nr. 55, p. 1183-1187.

204. Perillo R.P., Jacobson J.M. Halting the Natural History of Hepatitis B Viral infection: A Paradigm Shift. In: Seminars in Liver Disease, 2007, vol. 27, suppl., p. 3-8.

205. Shimizu I., Ito S. Protection of estrogens against the progression of chronic liver diseases. In: Hepatology Research, 2007, nr. 37, p. 239-247.

206. Ortega E., Koska J., Salbe A.D., Tataranni P.A., Bunt J.C. Related Aticles Links serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006; nr. 91, p. 1419-1422.

207. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: Изд-во ООО «Полиграф Плюс», 2006, 481 с.

208. Andrieş L., Barba D., Cerneţchi O., Stratan V. Imunologie clinică. Chişinău, 2014, 554 p.

209. Dancygier H. The liver as an Immune organ. In: Clinical Hepatology, Springer. 2010; nr. 1, p. 142-152.

210. Selmi C., Mackay I.R., Gershwin M.E. The immunological milieu of the liver. In: Semin. Liver Dis., 2007; nr. 27, p. 129-139.

211. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; № 6, с. 4-10.

212. Ивашкин В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патология печени. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; № 2, с. 8-13.

213. Kuntz E., Kuntz H.-D. Diagnostics in liver disease. In: Hepatology (principles and practice). Springer, 2002, p. 78-108.

214. Recanelli V., Rehermann B. The liver as an immunological organ. In: Hepatology, 2006; nr. 43, p. 952-962.

215. Arhan M., Oztürk H.S, Turhan N., Aytac B., Güven M.C., Olcay E., Durak I. Hepatic oxidant/antioxidant status in cholesterol-fed rabbits: Effects of garlic extract. In: Hepatol. Res., 2009; nr. 39(1), p. 70-77.

216. Albano E. Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcoholic liver disease. In: Mol. Aspects Med., 2008; nr. 29(1-2), p. 9-16.

217. Yuan L., Kaplowitz N. Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity. In: Mol. Aspects Med., 2009; nr. 30(1-2), p. 29-41.

218. Lei Xu, Chengfu Xu, Chaohui Yu, Min Miao, Xuequn Zhang et al. Association between serum grow hormone levels and nonalcoholic fatty liver disease: A Cross-sectional study. In: PLOS ONE, 2012, vol. 7, issue 8, p. 1-5, e44136.

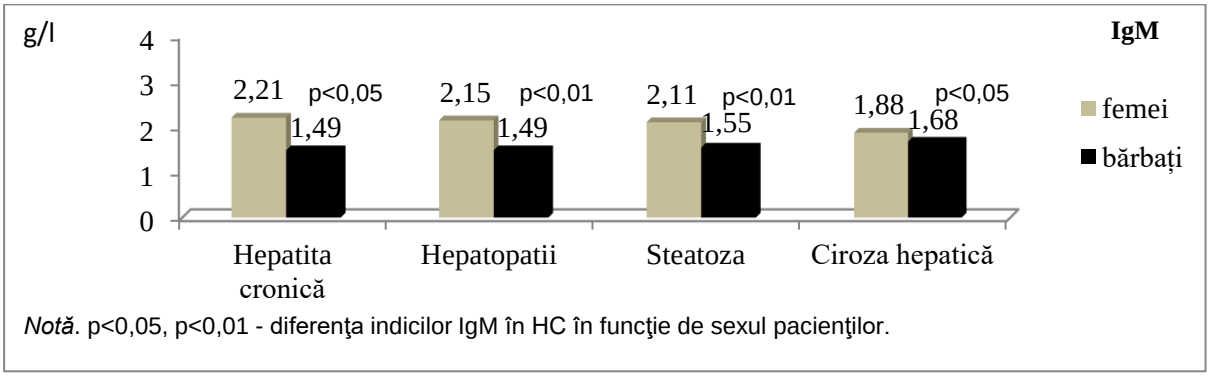
219. Fedorov B.A., Suturina L.V., Sholokhov I.F., Protopopova N.V., Kulebyakina M.V. Level of gonagotropic hormones and prolactin in viral hepatitis in women of reproductive age in Eastern Siberia. Russia, Novosibirsk, 2006. Proceedings ICCHB (The Abstrac Book 13 International Congress on Circumpolar Health Cateway to the International Polar Yaer).
220. Kuznetsova A.V. Hormonal status parameters in patients with chronic hepatitis C. B: Клинические перспективы гастроэетерологии, гепатологии, 2009; № 4, с. 9-12.
221. Lupaşco Iu. Diagnosticul hepatitelor cronice şi altor forme de boli cronice difuze ale ficatului, determinate prin examen profilactic al populaţiei sănătoase. ÎN. Sănătate publică, economie şi management în medicină, 2014, nr. 5(56), p. 56-63. ISSN 1729-8687.
222. Яглова Н.В., Березов Т.Т. Роль тиреотропного гормона в изменении гормонального и цитокинового профиля при экспериментальном синдроме нетиреоидных заболеваний. В: Иммунология, 2010; № 3, с.146-151.
223. Muzzi A., Rubia-Brandt L., Leandro G., et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. In: Hepatology, 2005; nr. 42, p. 39-44.

Anexa 1. Tabele şi figuri

Tabelul 3.1.5. Frecvenţa bolilor cronice difuze ale ficatului, a patologiei extrahepatice în funcţie de caracterul alimentaţiei

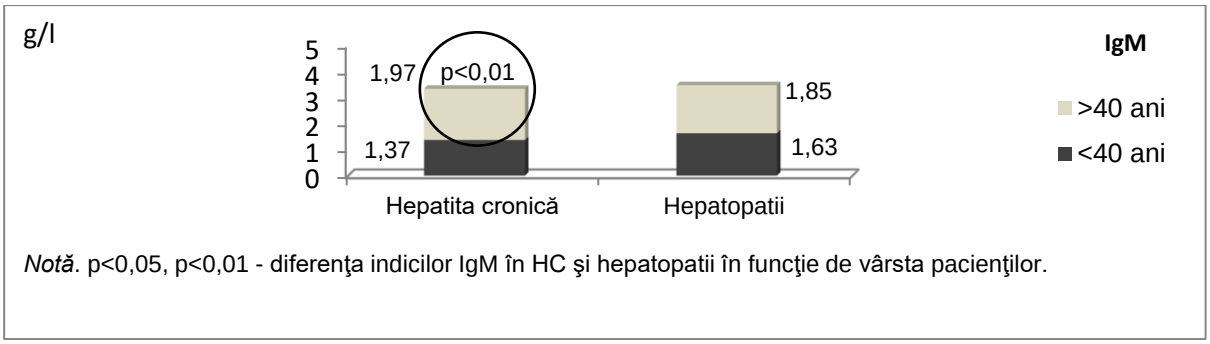
Forma patologiei hepatice sau a celei extrahepatice	**Alimentaţie**									
	1/zi *		**2 ori/zi ***		**Fără felul I ****		**Alimentaţie incorectă ********		**Alimentaţie corectă *********	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
BCDF *										
Hepatopatii	44	7,39	104	17,48	126	21,18	148	24,87	159	26,72
Ficat „gras”	32	5,38	72	12,10	104	17,48	104	17,48	5	0,84
Hepatite cronice	38	6,39	79	13,28	40	6,72	117	19,67	42	7,06
Ciroze hepatice	1	0,17	3	0,50	4	0,67	4	0,67	16	2,69
Total BCDF (595)	**115**	**19,33**	**258**	**43,36**	**274**	**46,05**	**373**	**62,69**	**222**	**37,31**
Total – 373/62,69										
Total PEH (723)	**137**	**18,95**	**323**	**44,67**	**483**	**66,80**	**460**	**63,62**	**263**	**36,38**
Persoane practic sănătoase (133)	Alimentaţie corectă 3 ori/zi								**133/ 618**	**42,59**
Alimentaţie incorectă – 833 **Total alimentaţie incorectă din 1451 – 833 (57,41%):** - **1/zi (BCDF+PEH) = 252** - **2 ori/zi (BCDF+PEH) = 581** **Total alimentaţie corectă din 1451 – 618 (42,59%)**										

Notă. * – % calculat din 595; ** – % calculat din 723; *** – % calculat din 856; **** – alimentaţie incorectă totală cu 1 masă/zi + 2 ori/zi, calculat din 1541; ***** – alimentaţie corectă cu 3 mese/zi.



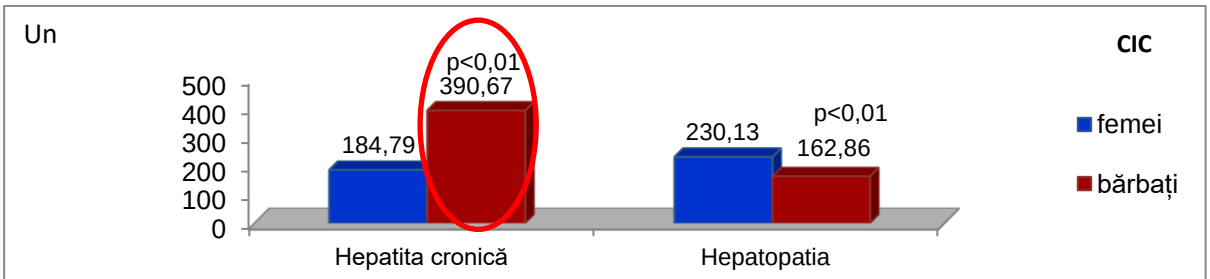
Notă. p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor IgM în HC în funcţie de sexul pacienţilor.

Fig. 3.2.8. IgM în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de sexul pacienţilor



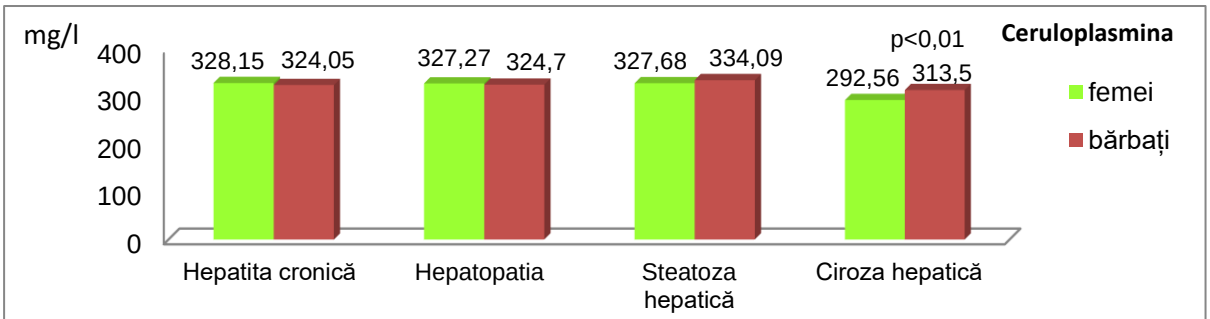
Notă. p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor IgM în HC şi hepatopatii în funcţie de vârsta pacienţilor.

Fig. 3.2.9. IgM în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de vârsta pacienţilor



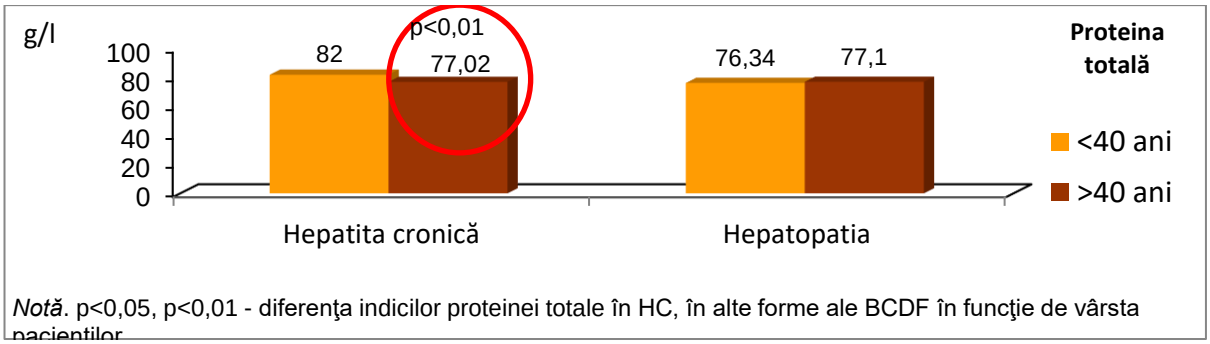
Notă. p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor CIC în HC în funcţie de sexul pacienţilor.

Fig. 3.2.10. CIC în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de sexul pacienţilor



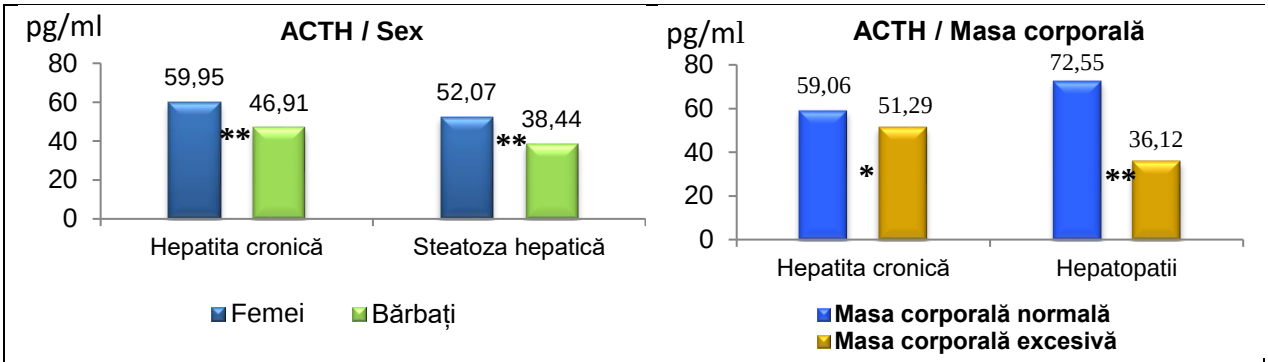
Notă. p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor ceruloplasminei în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de sexul pacienţilor.

Fig. 3.2.13. Activitatea ceruloplasminei în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de sexul pacienţilor



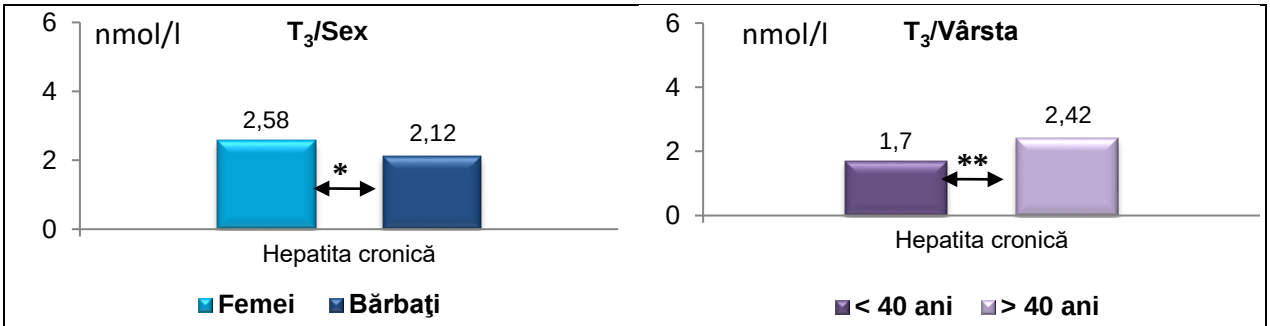
Notă. p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor proteinei totale în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de vârsta pacienţilor

Fig. 3.2.15. Activitatea proteinei totale în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de vârsta pacienţilor



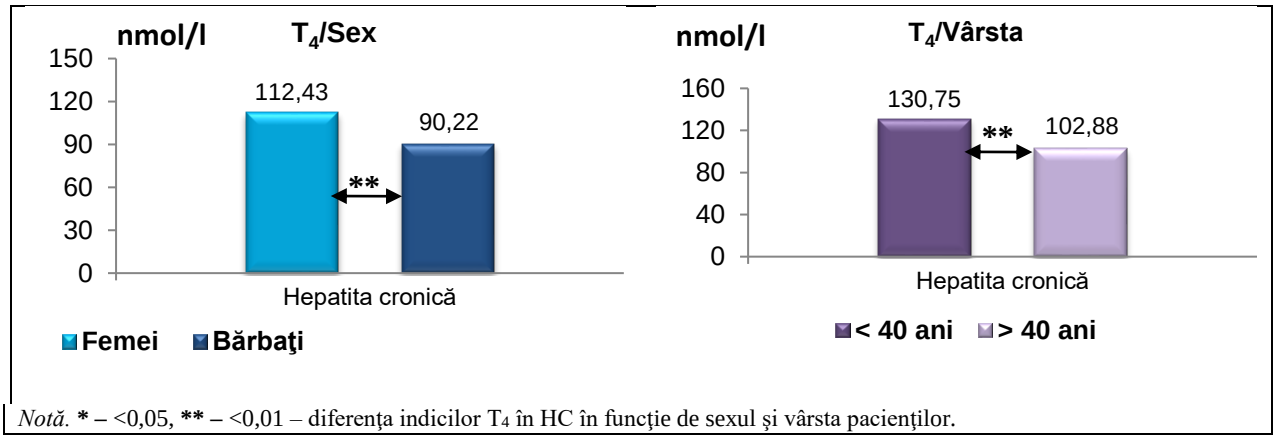
*<0,05, **<0,01- diferenţa indicilor ACTH în HC şi alte forme în raport cu alte forme ale BCDF

Fig. 3.3.4. ACTH în HC şi în alte forme ale BCDF în funcţie de sexul şi masa corporală ale pacienţilor



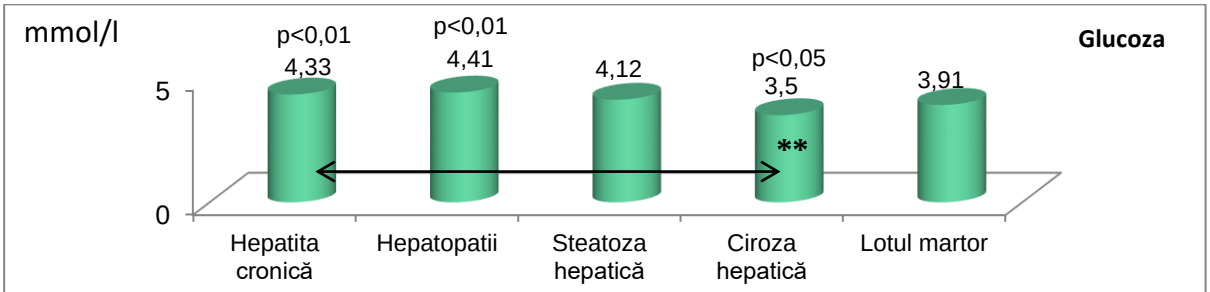
Notă. * – <0,05, **– <0,01 – diferenţa indicilor T_3 în HC în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor.

Fig. 3.3.7. T_3 în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor



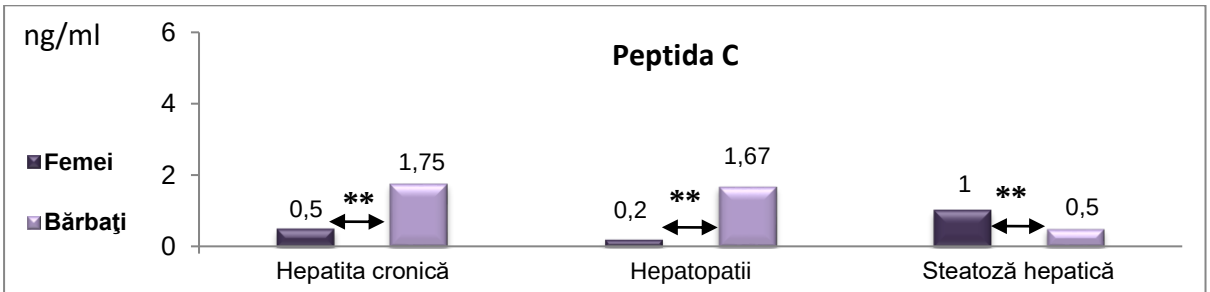
Notă. * – <0,05, ** – <0,01 – diferenţa indicilor T_4 în HC în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor.

Fig. 3.3.8. T_4 în HC în funcţie de sexul şi vârsta pacienţilor



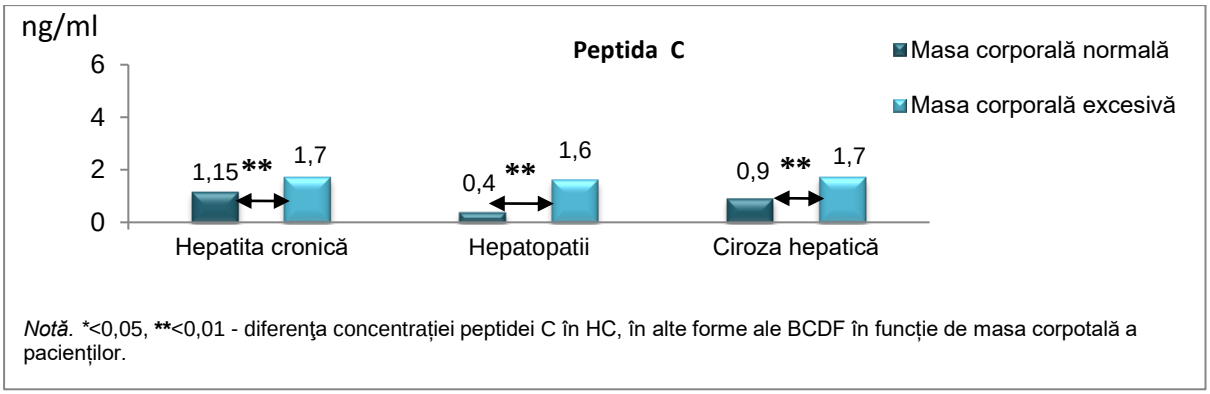
Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa indicilor glucozei în HC în raport cu alte forme ale BCDF;
p<0,05, p<0,01 - diferenţa indicilor glucozei în HC, în alte forme ale BCDF în raport cu lotul-martor.

Fig. 3.3.9. Glucoza în HC, în alte forme ale BCDF şi în lotul–martor



Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa concentraţiei peptidei C în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de sexul pacienţilor.

Fig. 3.3.13. Peptida C în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de sexul pacienţilor



Notă. *<0,05, **<0,01 - diferenţa concentraţiei peptidei C în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de masa corpotală a pacienţilor.

Fig. 3.3.14. Peptida C în HC, în alte forme ale BCDF în funcţie de masa corporală a pacienţilor

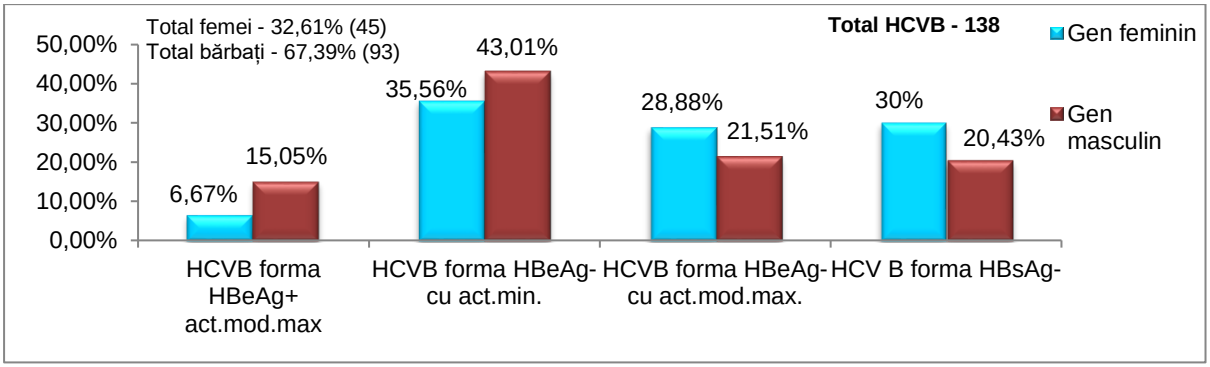


Fig. 4.1.1. Repartizarea pacienţilor cu hepatită cronică virală B în funcţie de sex

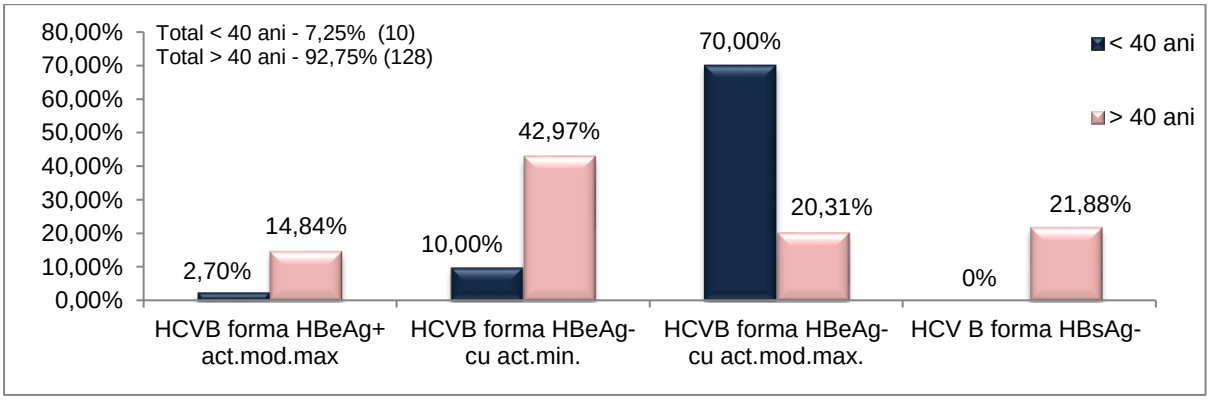


Fig. 4.1.2. Pacienţii cu hepatită cronică virală B în funcţie de vârstă

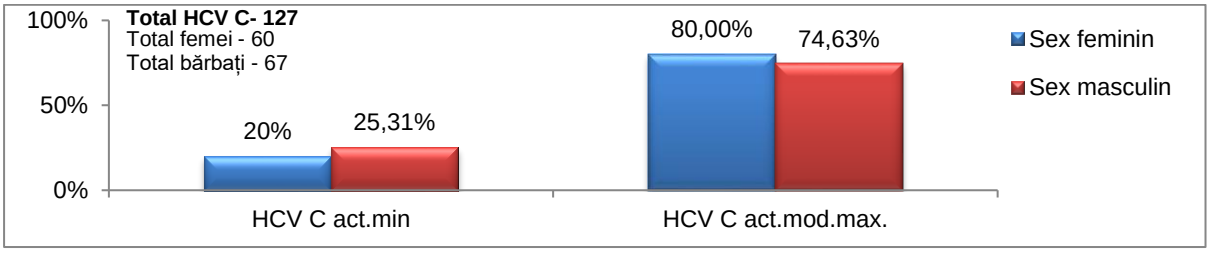


Fig. 4.1.4. Pacienţii cu hepatită cronică virală C în funcţie de sex

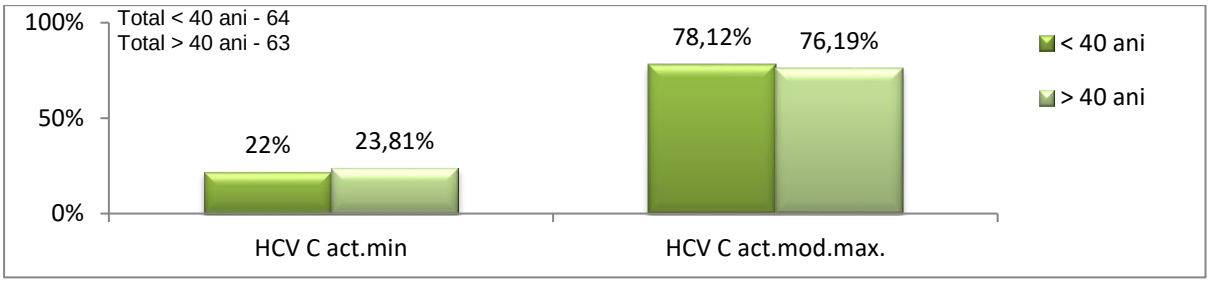


Fig. 4.1.5. Pacienţii cu hepatită cronică virală C în funcţie de vârstă

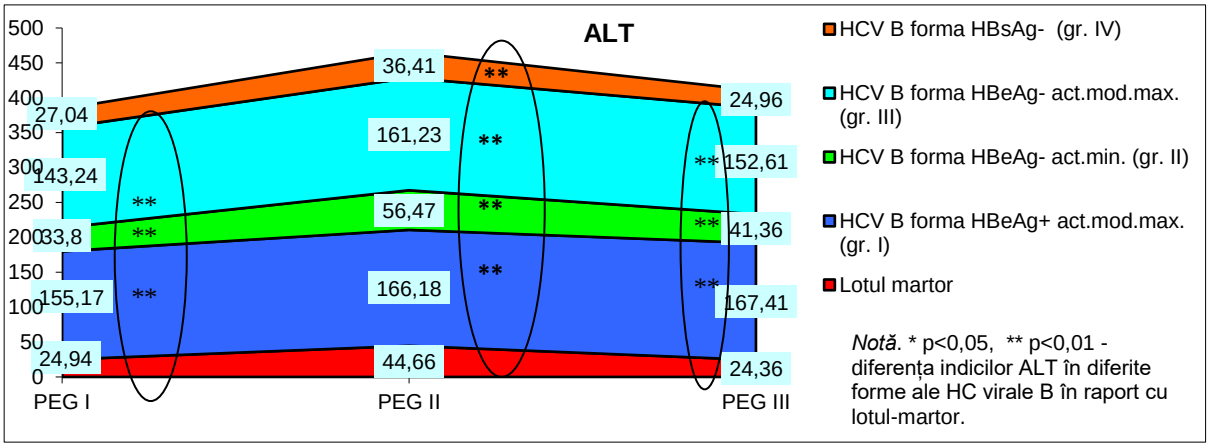


Fig. 4.1.9. Activitatea ALT în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

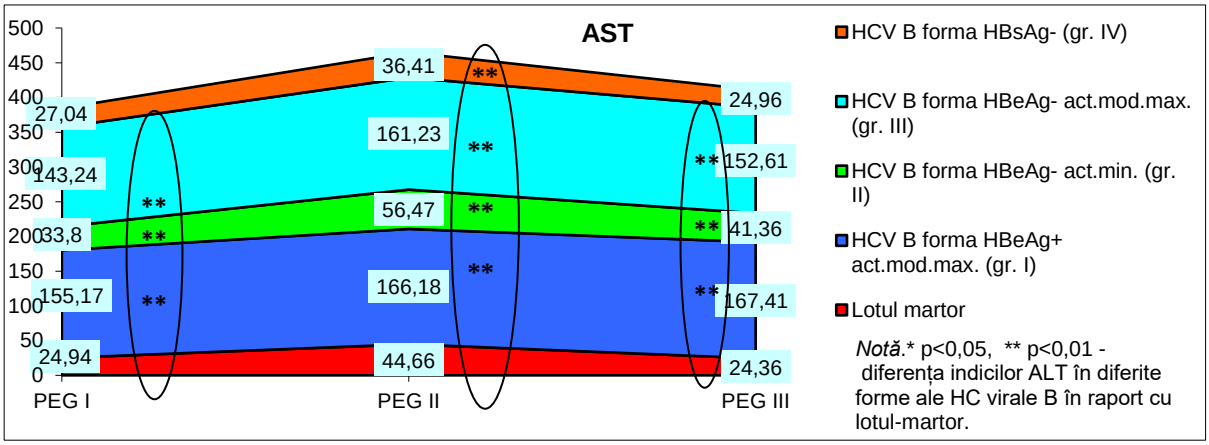


Fig. 4.1.10. Activitatea AST în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

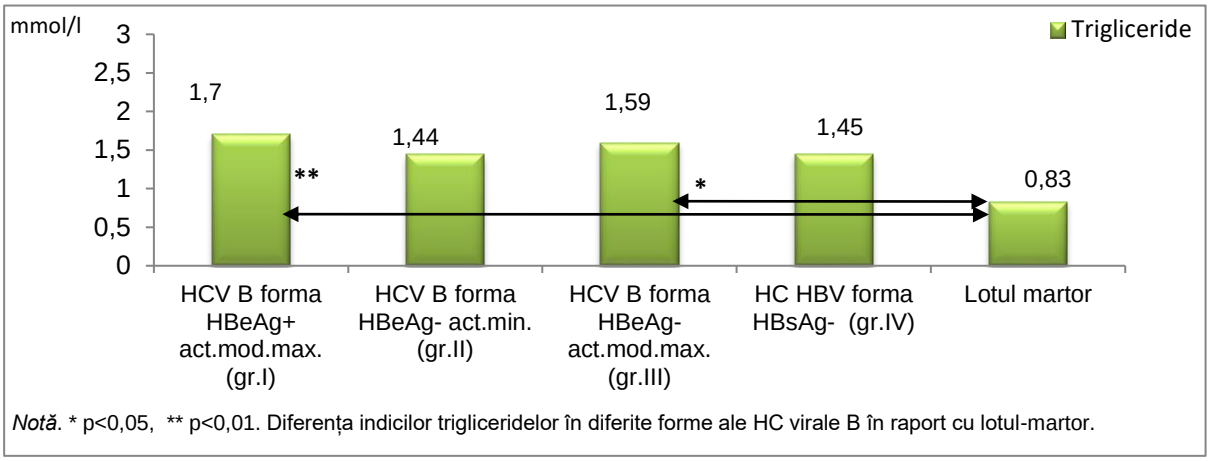


Fig. 4.1.12. Activitatea trigliceridelor în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

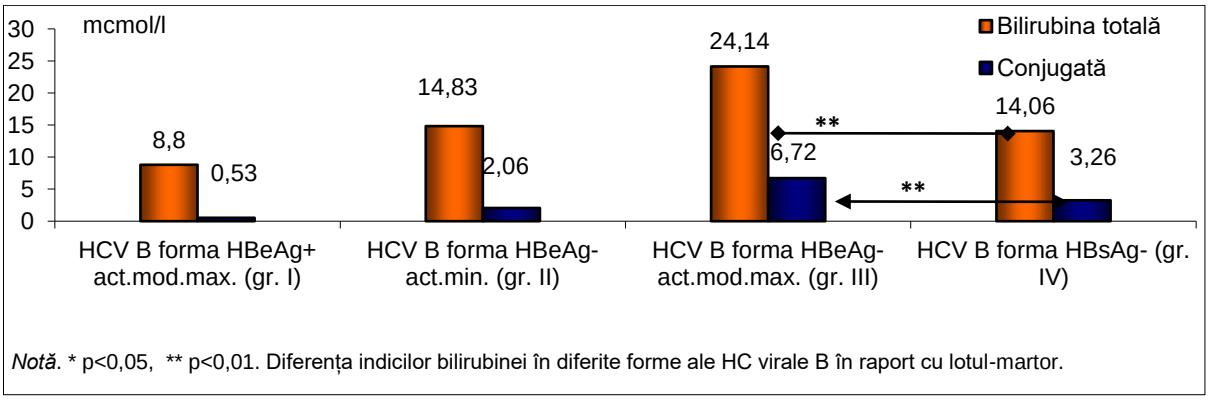


Fig. 4.1.13. Activitatea bilirubinei în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

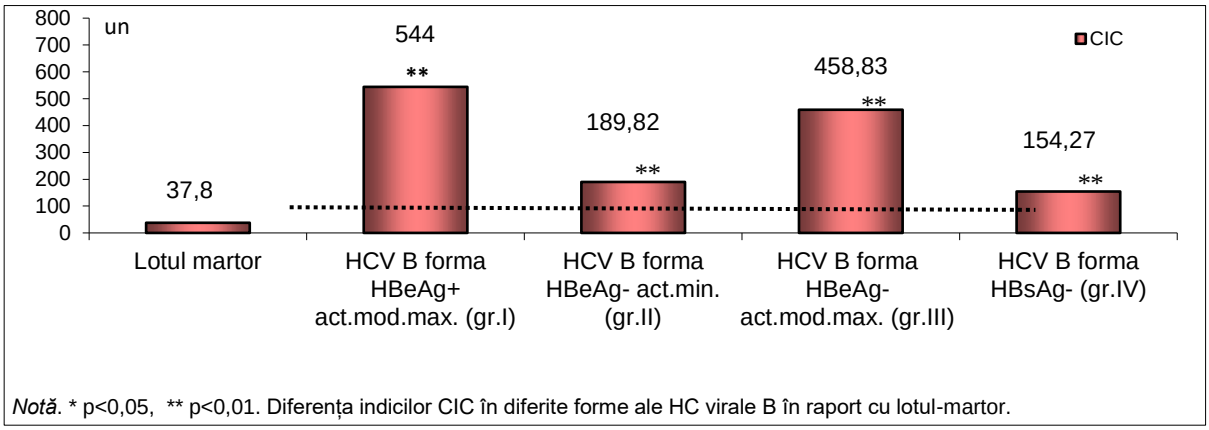


Fig. 4.1.15. Activitatea CIC în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

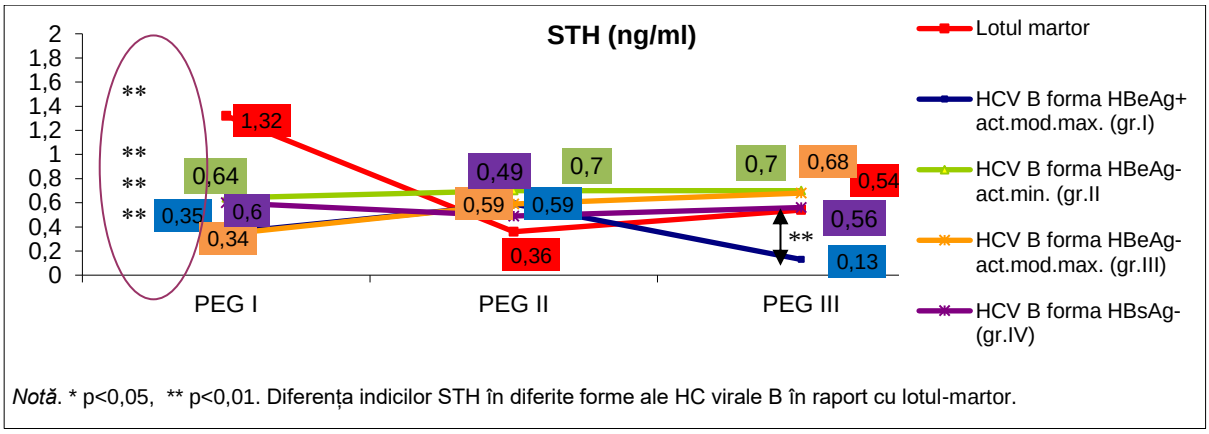


Fig. 4.2.1. Activitatea STH în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

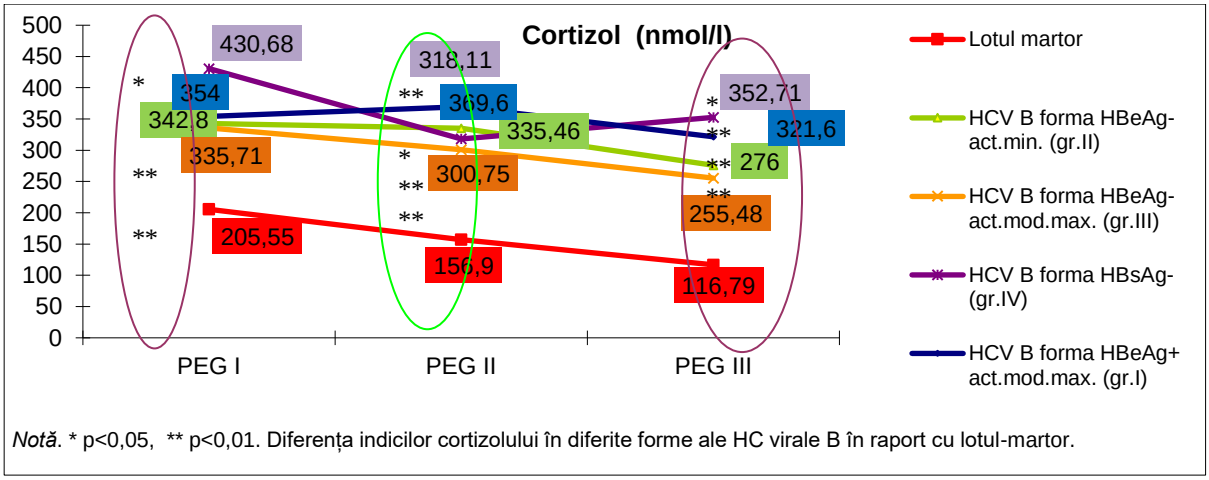


Fig. 4.2.4. Activitatea cortizolului în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG

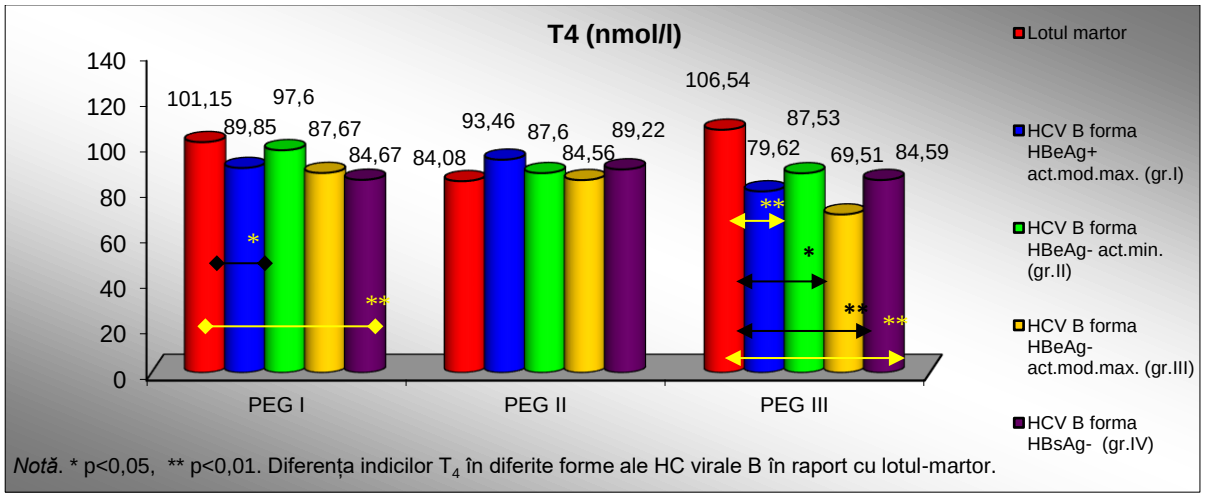
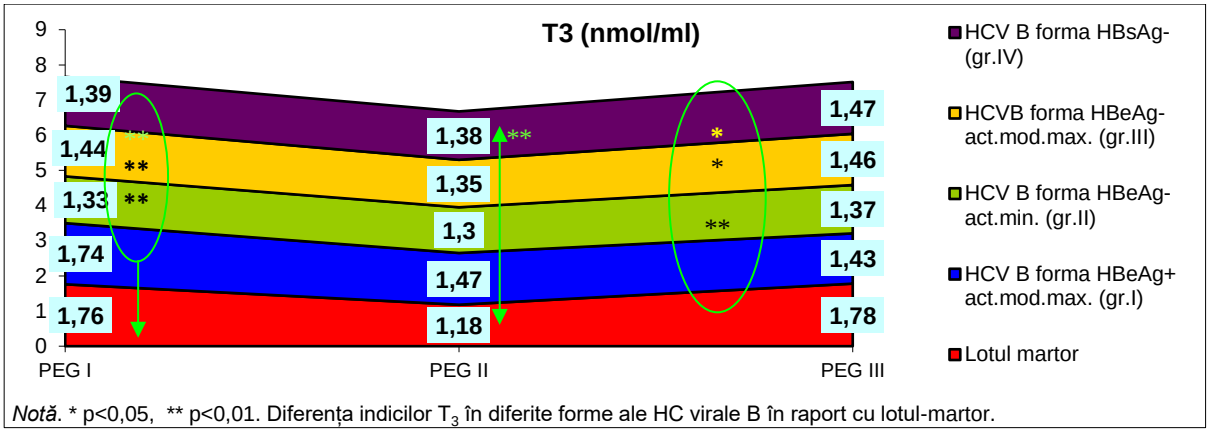
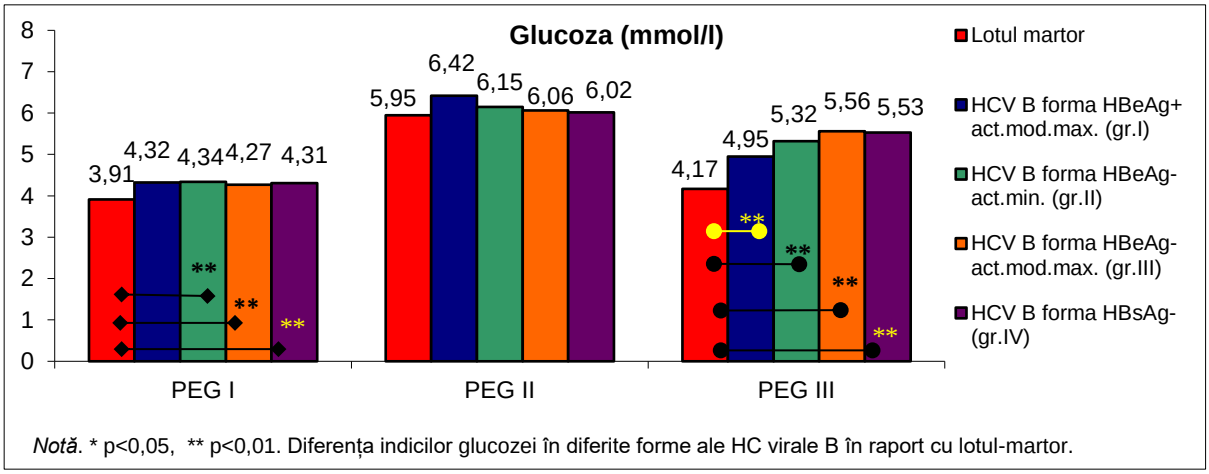


Fig. 4.2.5. Activitatea T_4 în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG



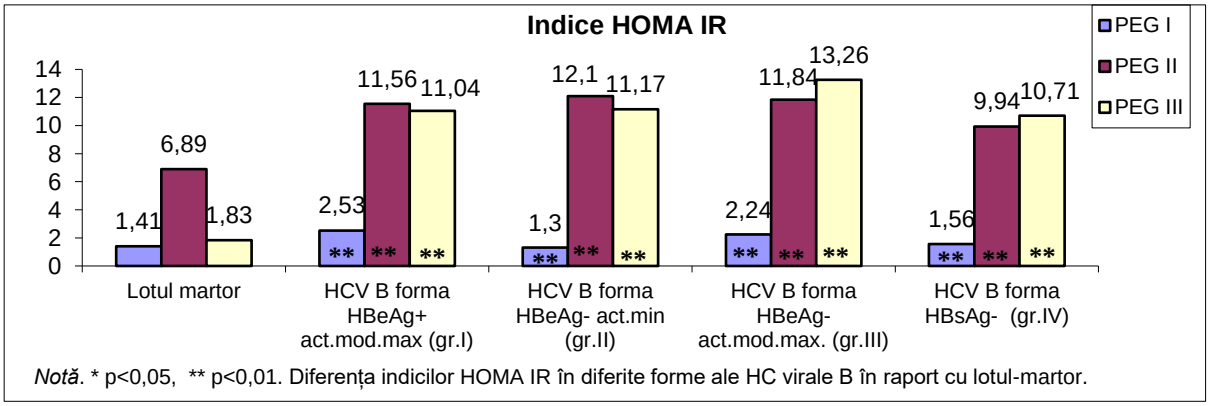
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor T_3 în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.6. Activitatea T_3 în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG



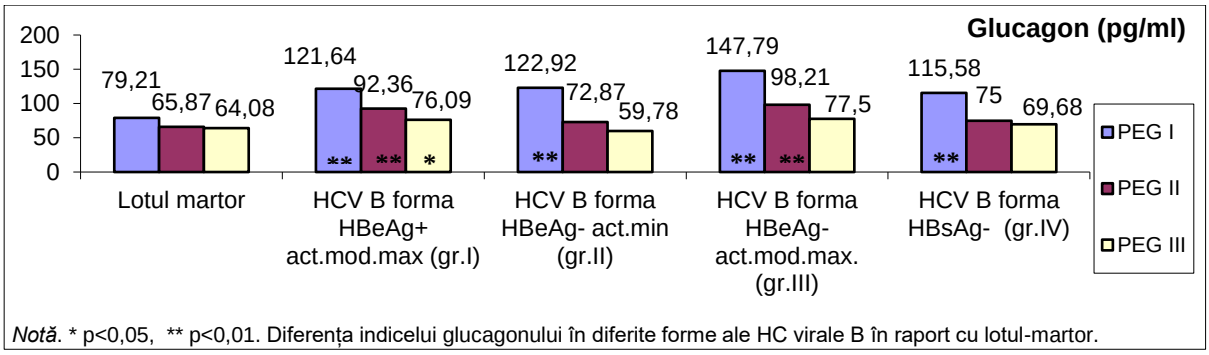
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor glucozei în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.8. Activitatea glucozei în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG



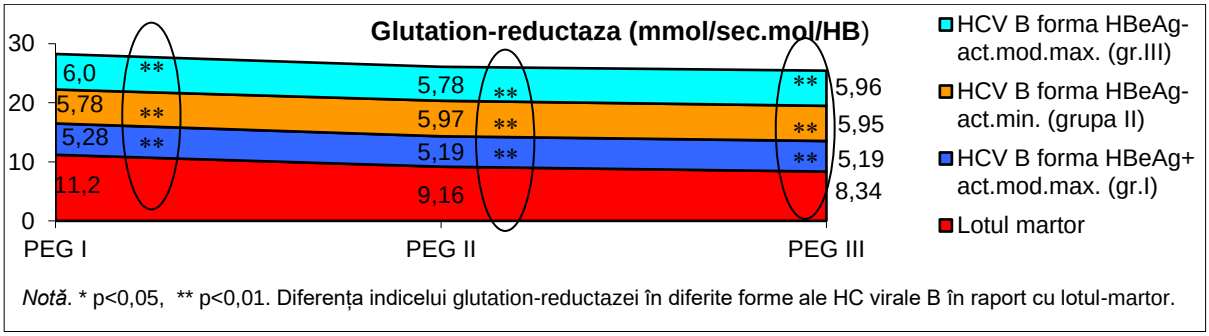
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor HOMA IR în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.10. Activitatea HOMA IR în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG



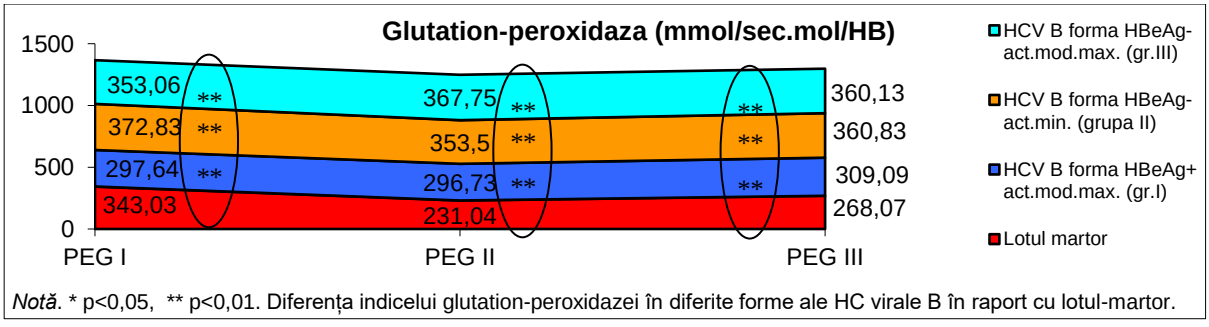
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui glucagonului în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.2.12. Activitatea glucagonului în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG



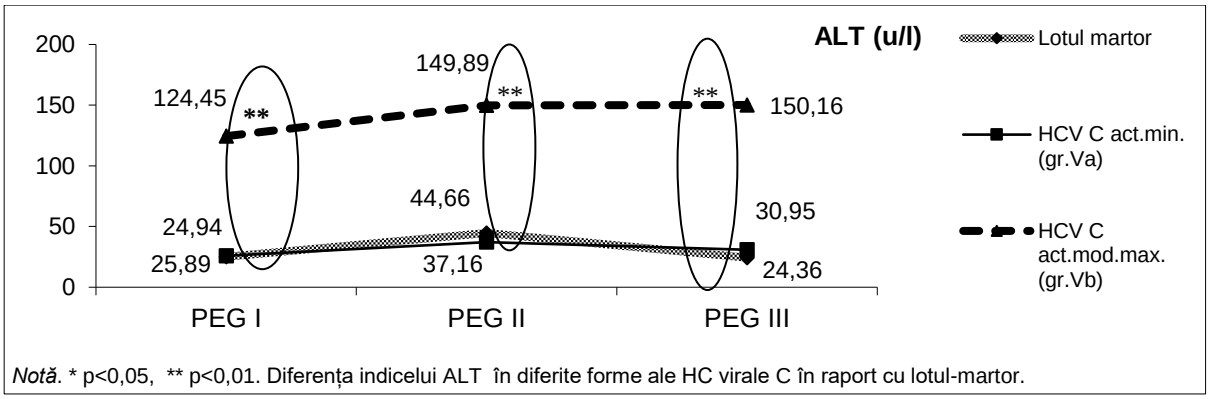
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui glutation-reductazei în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.3.2. Activitatea dlutation-reductazei în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG



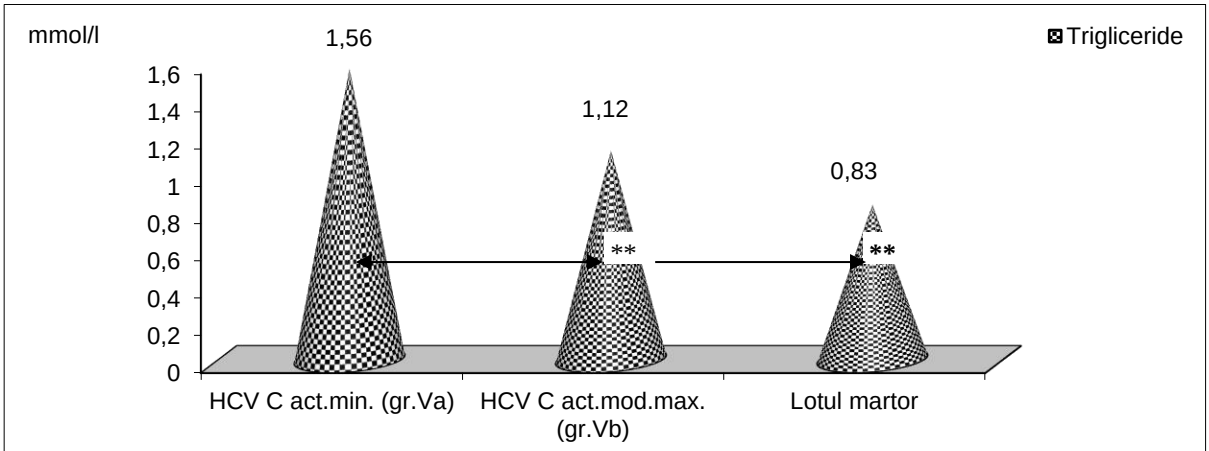
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui glutation-peroxidazei în diferite forme ale HC virale B în raport cu lotul-martor.

Fig. 4.3.3. Activitatea glutation-peroxidazei în HC virale B de diverse forme în diferite intervale PEG



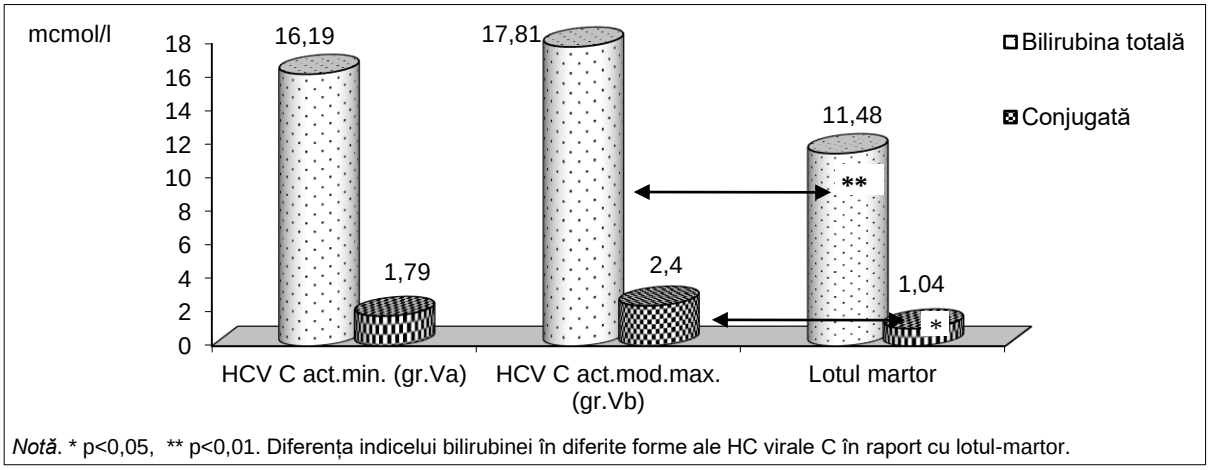
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui ALT în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.1.4. Activitatea ALT în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



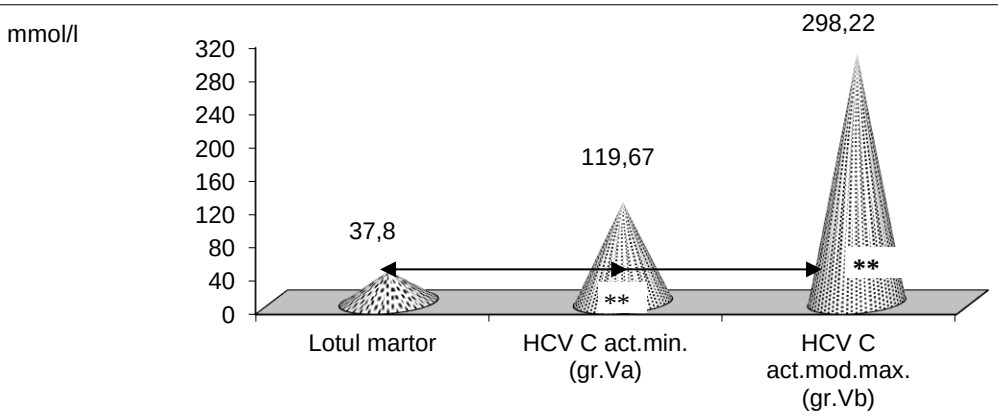
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui trigliceridelor în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.1.6. Activitatea trigliceridelor în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



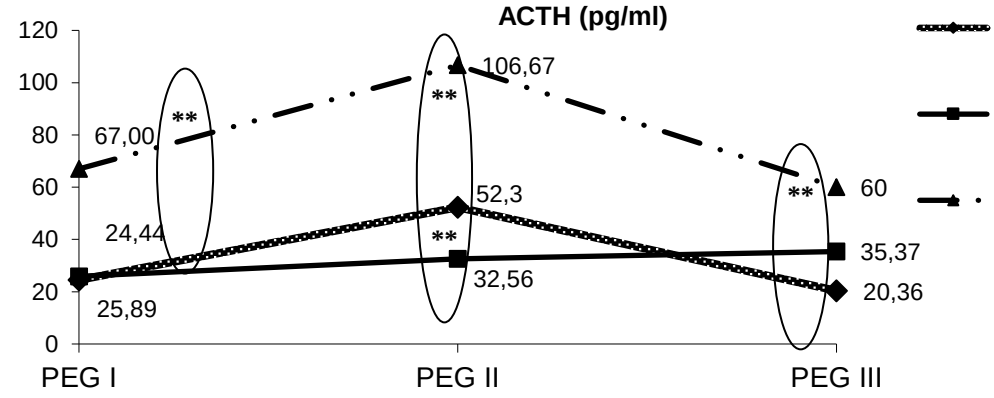
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui bilirubinei în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.1.7. Activitatea bilirubinei în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



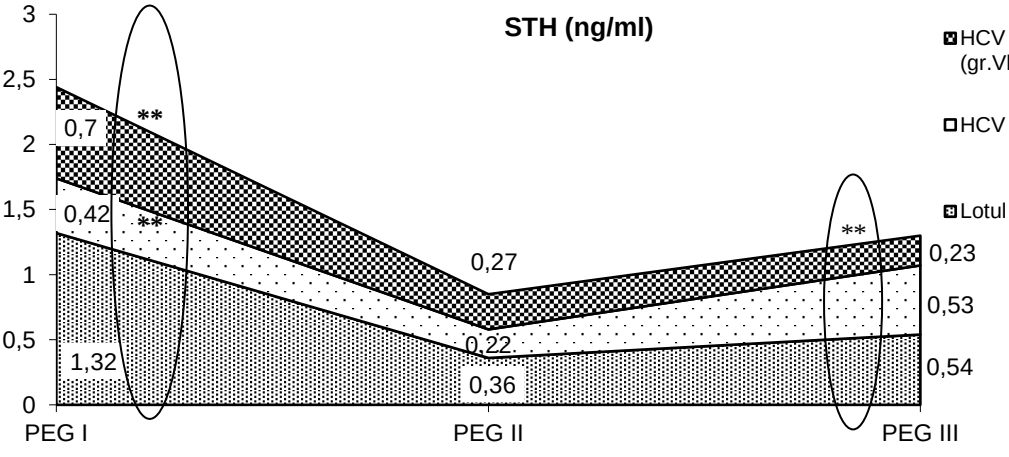
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui CIC în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.1.9. Activitatea CIC în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui ACTH în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.2.1. Activitatea ACTH în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicelui STH în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.2.3. Activitatea STH în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

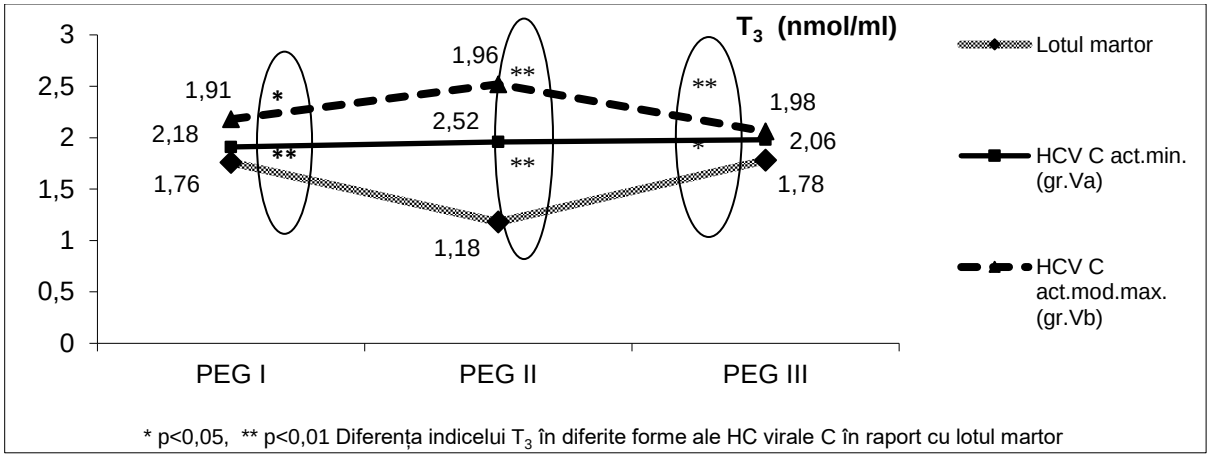


Fig. 5.2.5. Activitatea T_3 în HC virale C diverse forme în diferite intervalele PEG

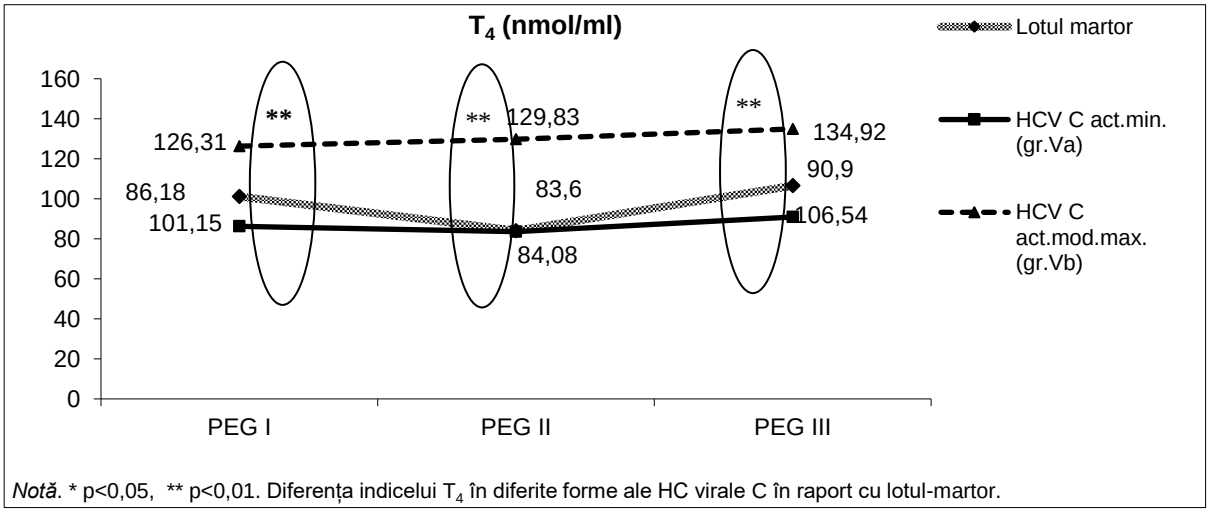


Fig. 5.2.6. Activitatea T_4 în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG

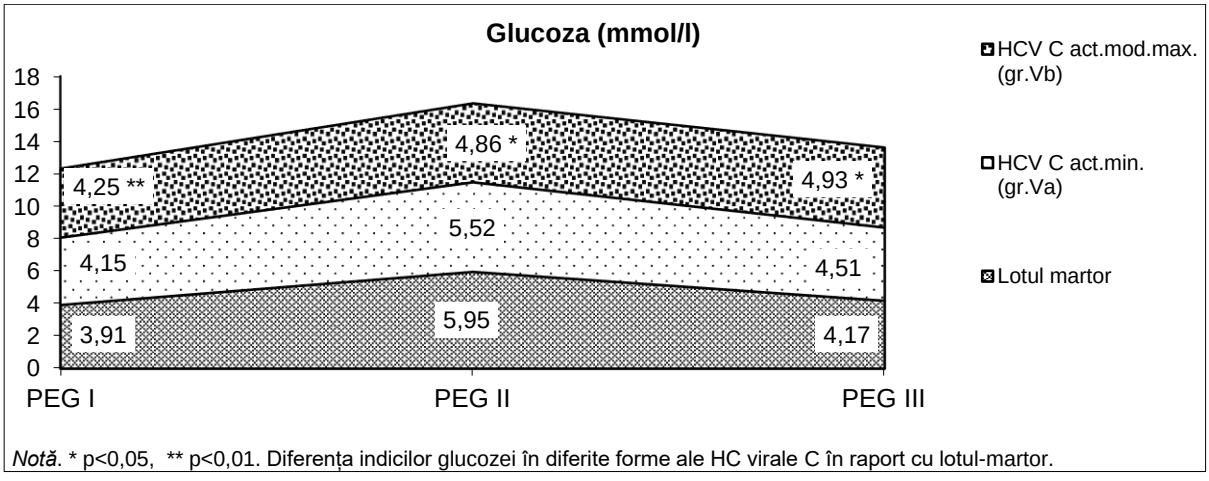
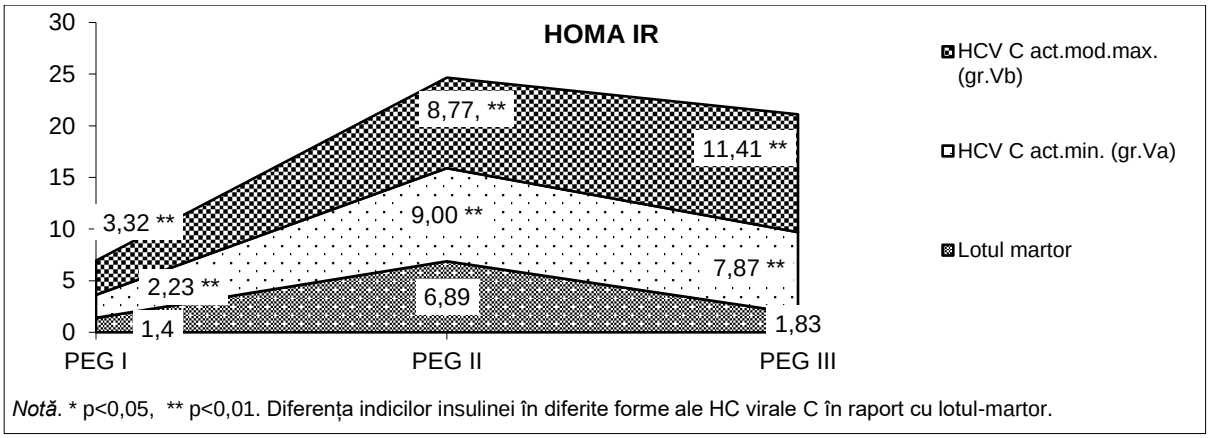
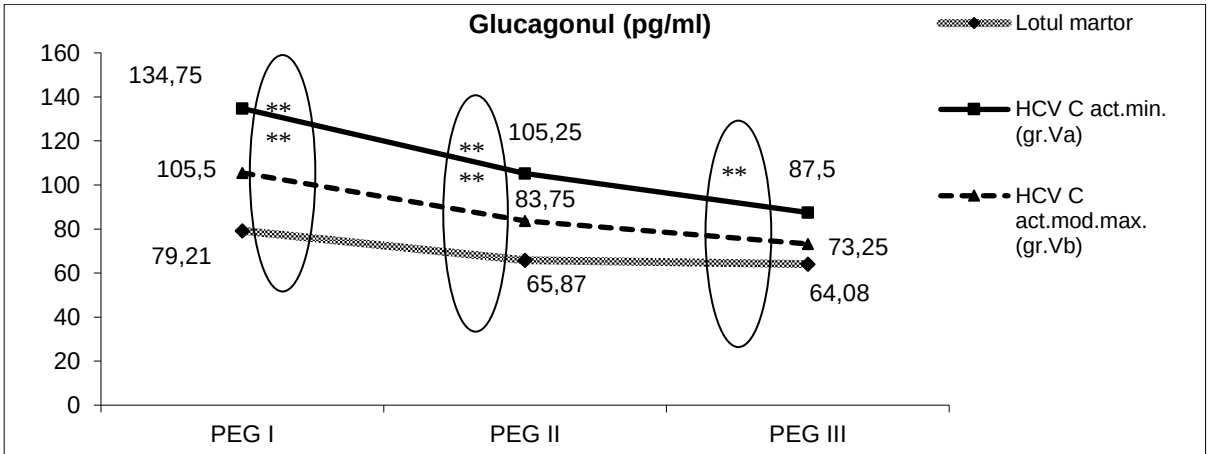


Fig. 5.2.8. Activitatea glucozei în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



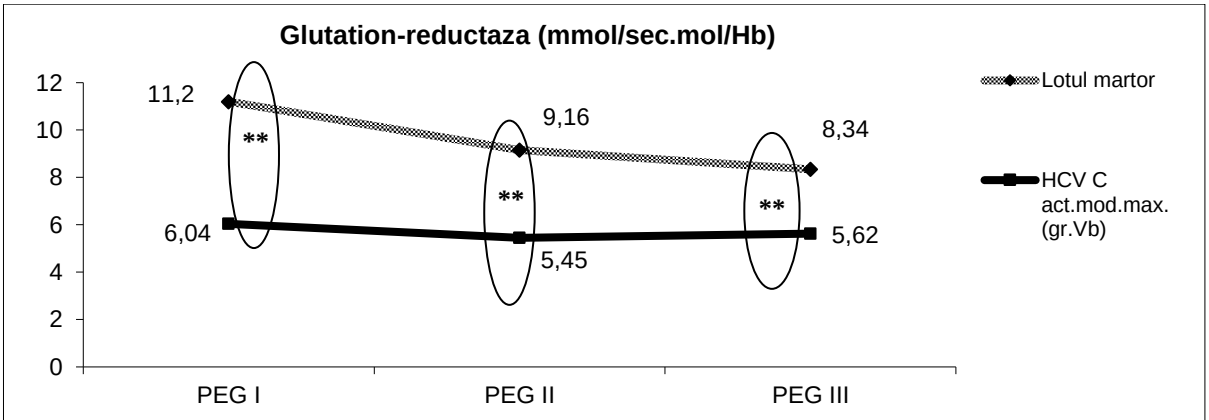
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor insulinei în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.2.10. Activitatea HOMA IR în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



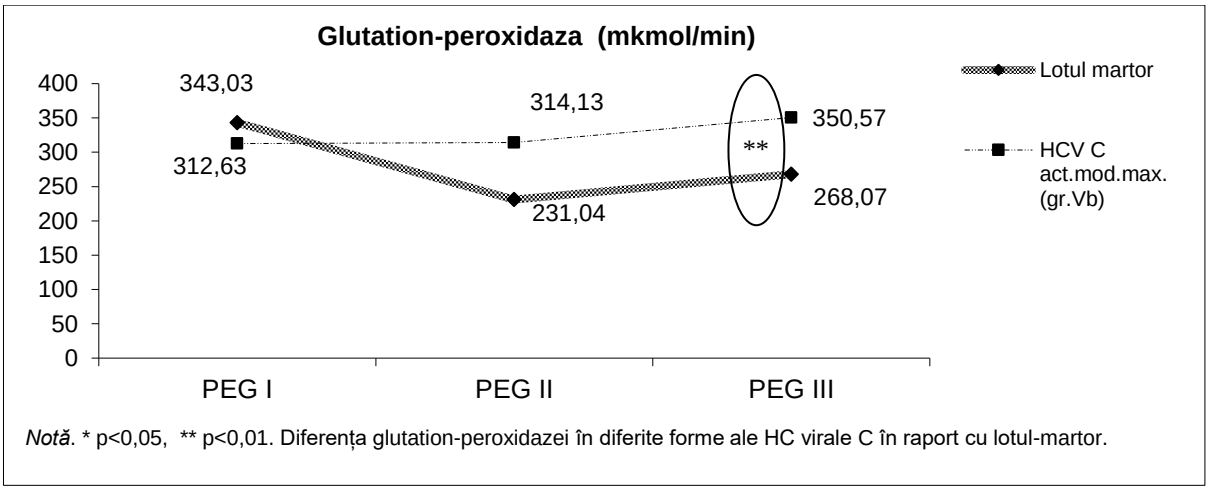
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor glucagonului în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.2.12. Activitatea glucagonului în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



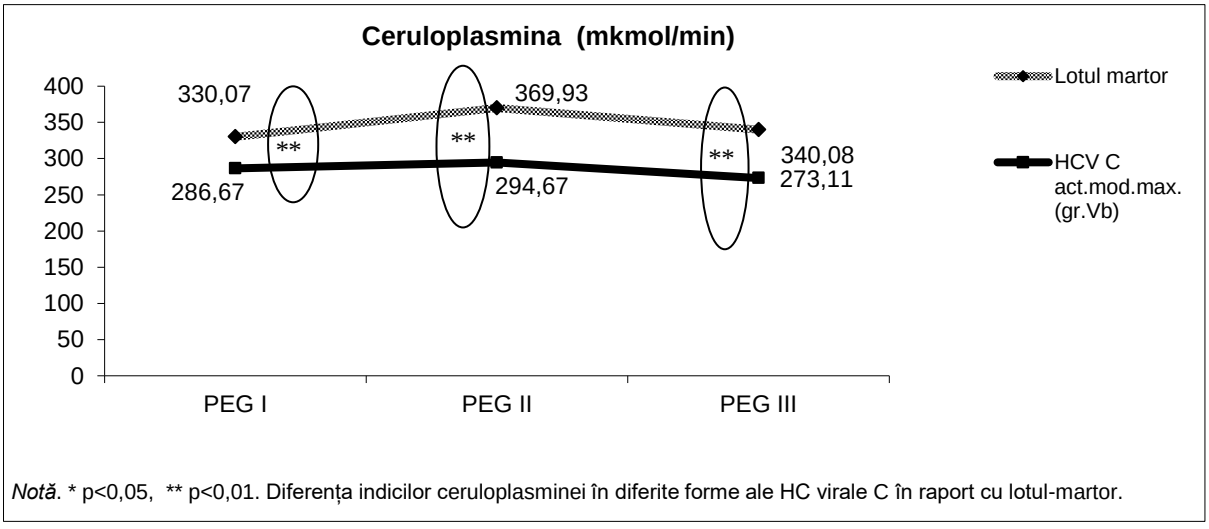
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor glutation-reductazei în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.3.2. Activitatea glutation-reductazei în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



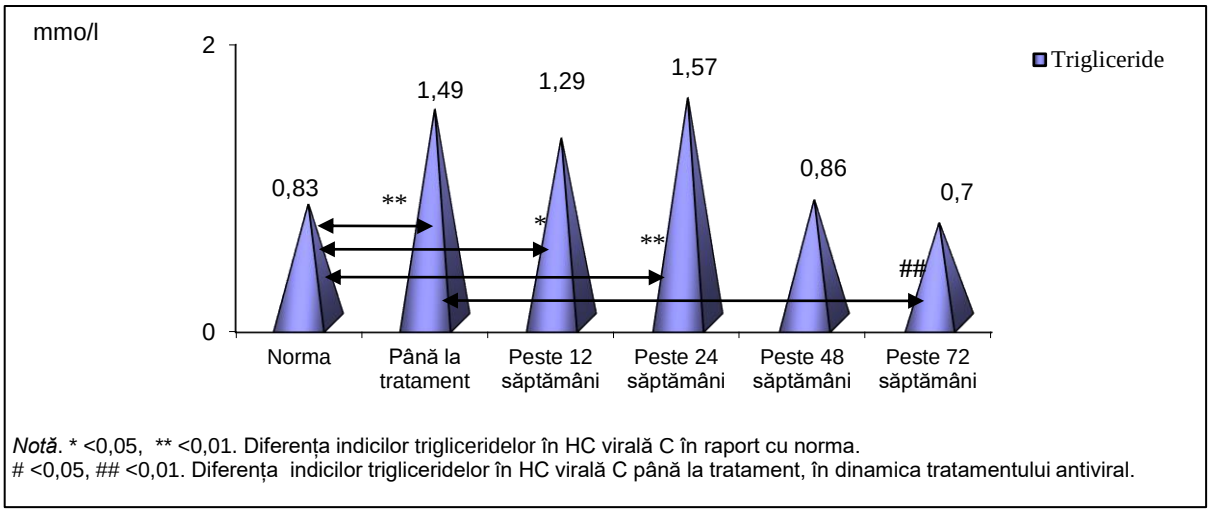
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența glutation-peroxidazei în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.3.3. Activitatea glutation-peroxidazei în HC virale C de diverse forme în diferite intervale PEG



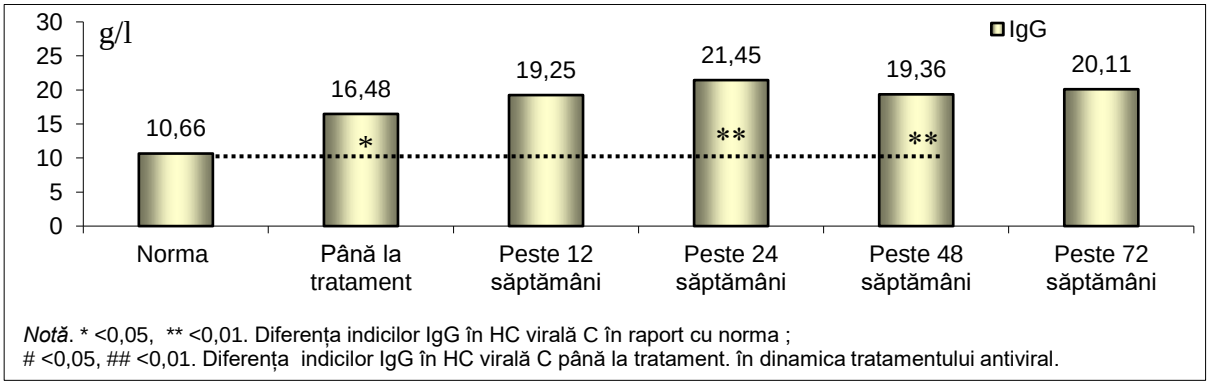
Notă. * p<0,05, ** p<0,01. Diferența indicilor ceruloplasminei în diferite forme ale HC virale C în raport cu lotul-martor.

Fig. 5.3.5. Activitatea ceruloplasminei în HC virale C diverse forme în diferite intervale PEG



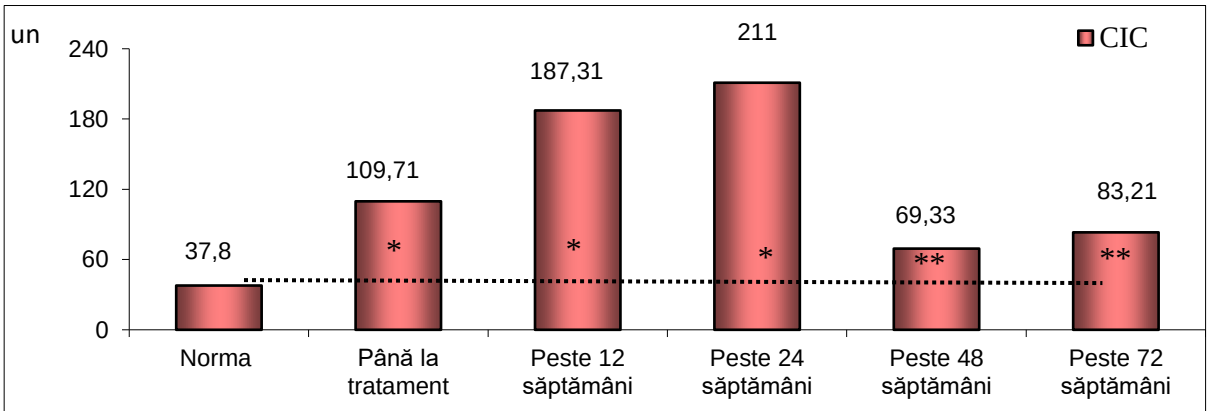
Notă. * <0,05, ** <0,01. Diferența indicilor trigliceridelor în HC virală C în raport cu norma.
<0,05, ## <0,01. Diferența indicilor trigliceridelor în HC virală C până la tratament, în dinamica tratamentului antiviral.

Fig. 5.4.2. Activitatea trigliceridelor în HCV C cu activitate moderată în dinamica tratamentului antiviral (TAV)



Notă. * <0,05, ** <0,01. Diferența indicilor IgG în HC virală C în raport cu norma ;
<0,05, ## <0,01. Diferența indicilor IgG în HC virală C până la tratament. în dinamica tratamentului antiviral.

Fig. 5.4.5. Activitatea IgG în HCV C cu activitate moderată în dinamica TAV



Notă. * <0,05, ** <0,01. Diferența indicilor CIC în HC virală C în raport cu norma ;
<0,05, ## <0,01. Diferența indicilor CIC în HC virală C până la tratament, în dinamica tratamentului antiviral.

Fig. 5.4.6. Activitatea CIC în HCV C cu activitate moderată în dinamica TAV

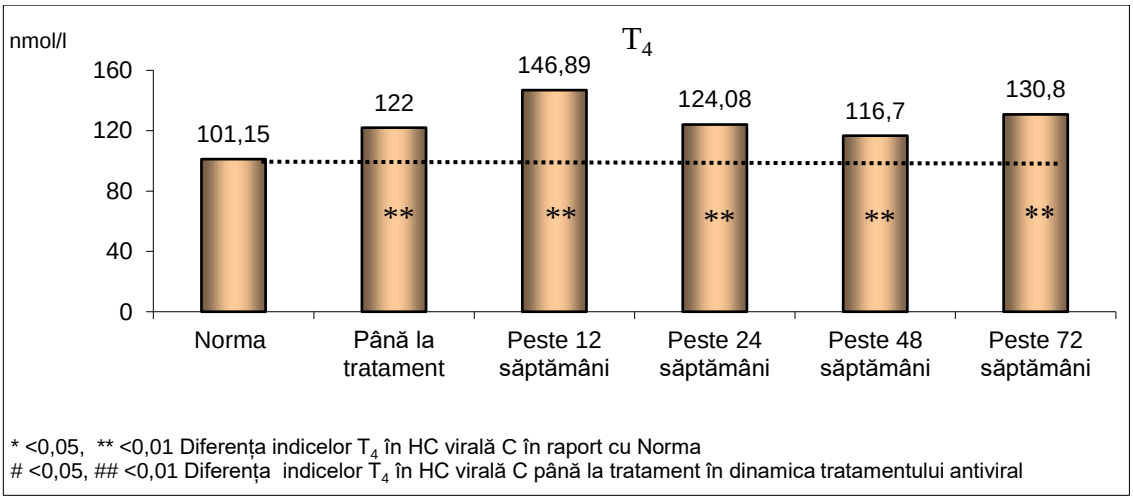


Fig. 5.4.8. Activitatea T_4 în HCV C cu activitate moderată în dinamica TAV

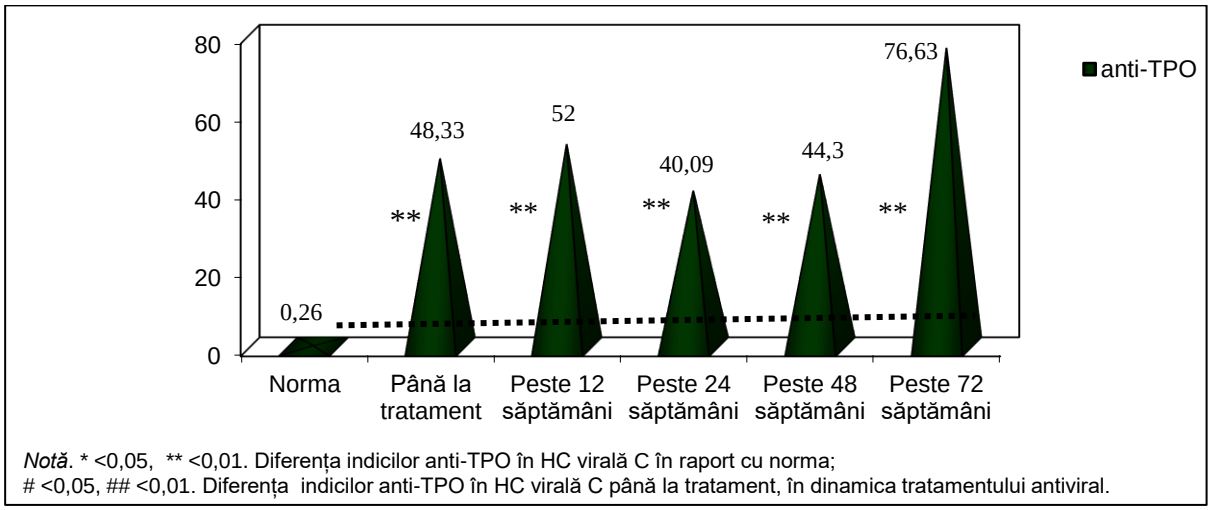


Fig. 5.4.9. Activitatea anti-TPO în HCV C cu activitate moderată în dinamica TAV

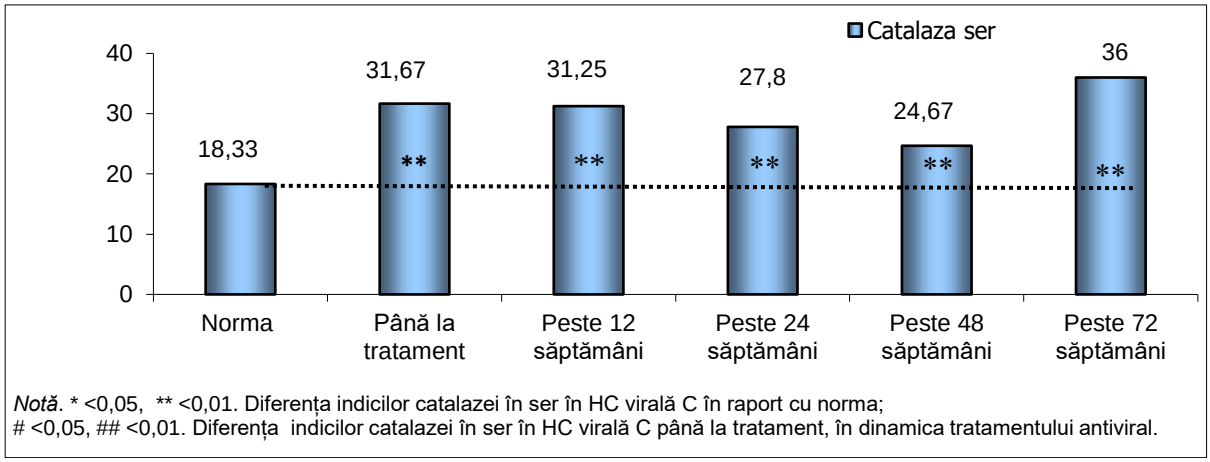
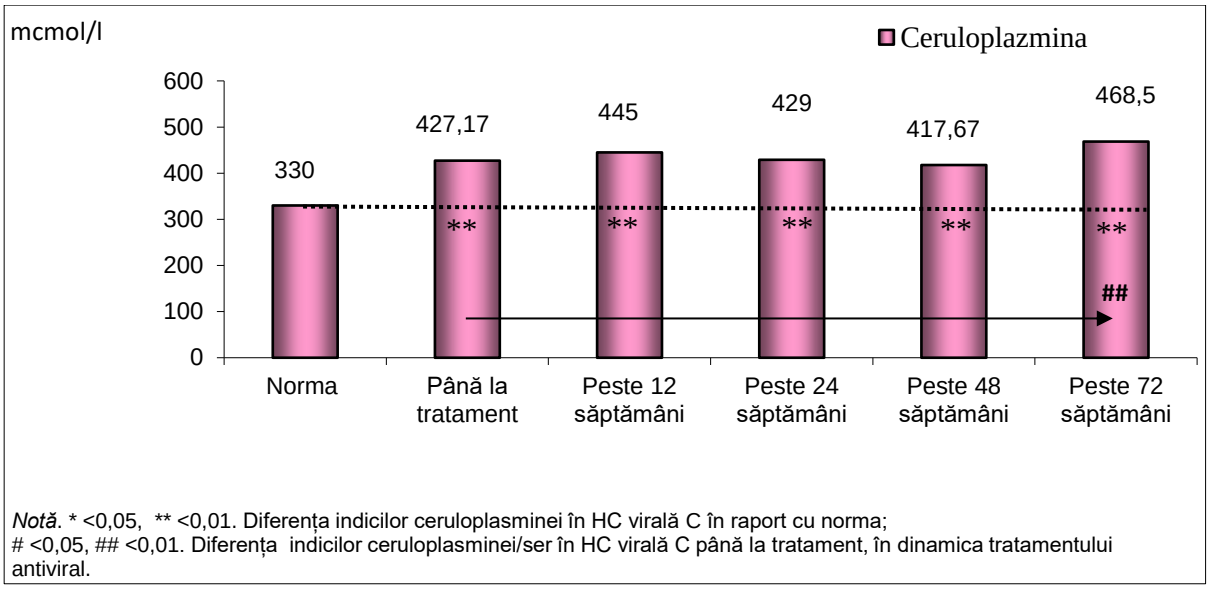


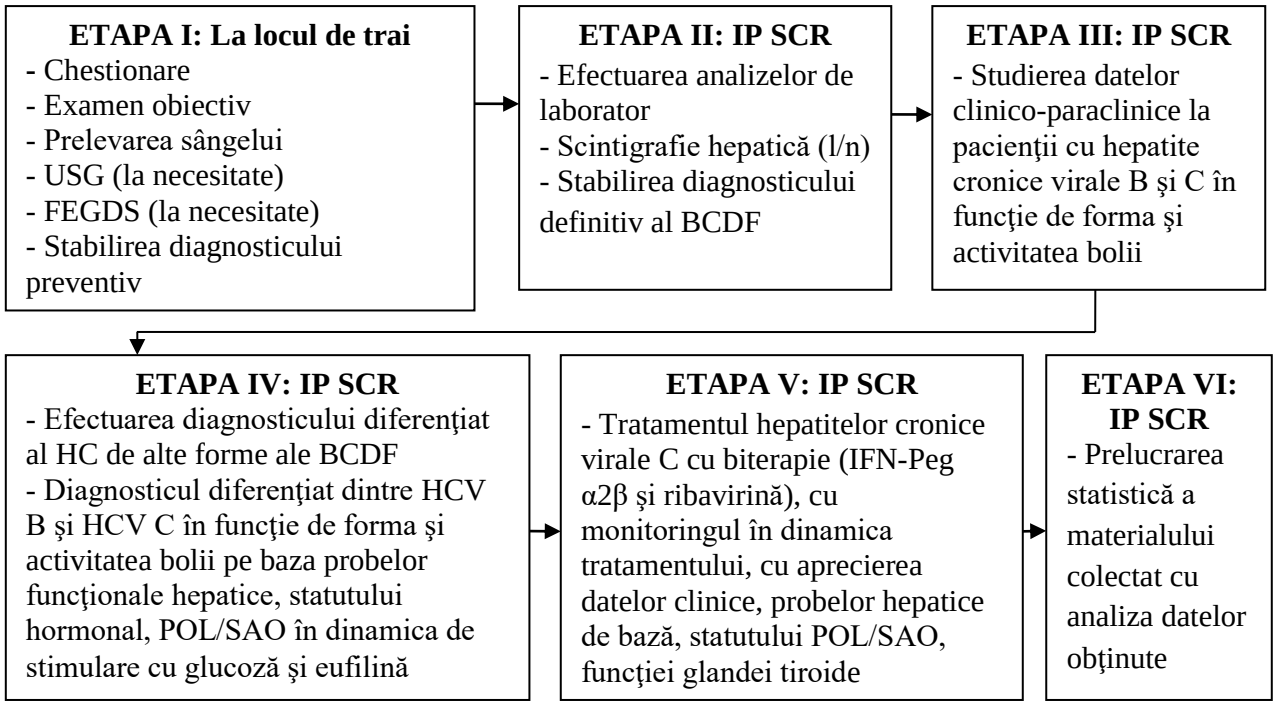
Fig. 5.4.11. Activitatea catalazei în ser în HCV C cu activitate moderată în dinamica TAV

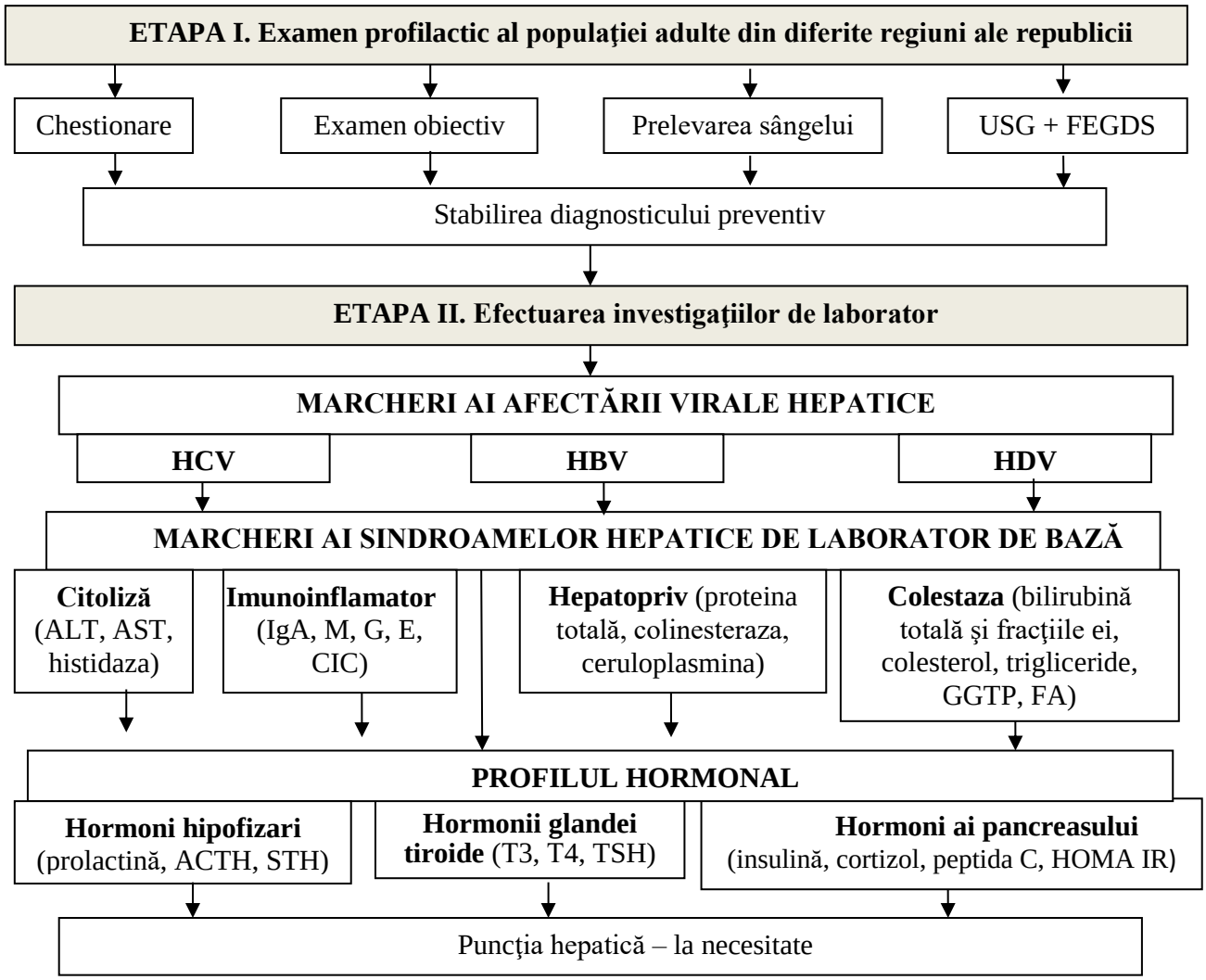


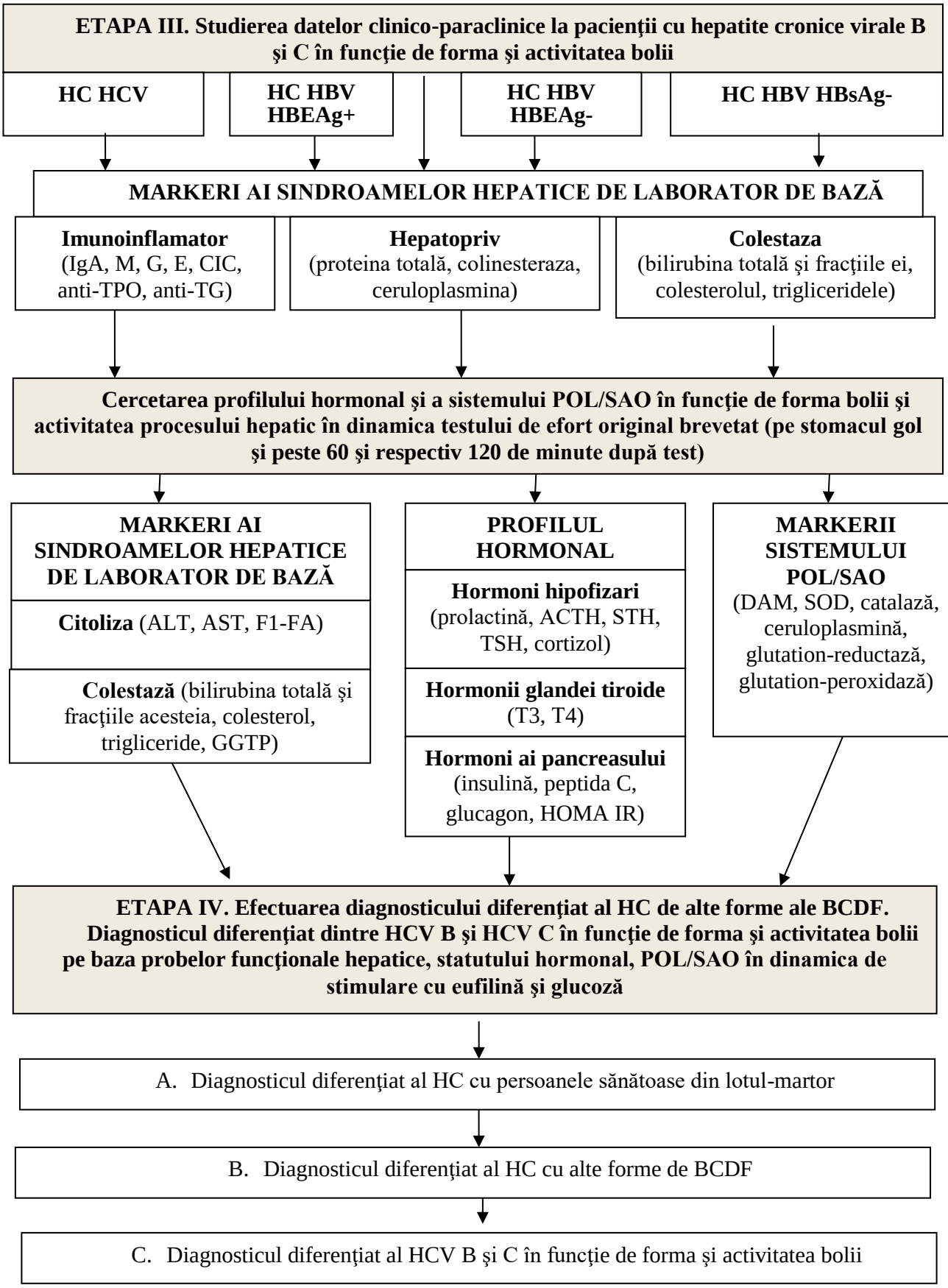
Notă. * <0,05, ** <0,01. Diferența indicilor ceruloplasminei în HC virală C în raport cu norma;
<0,05, ## <0,01. Diferența indicilor ceruloplasminei/ser în HC virală C până la tratament, în dinamica tratamentului antiviral.

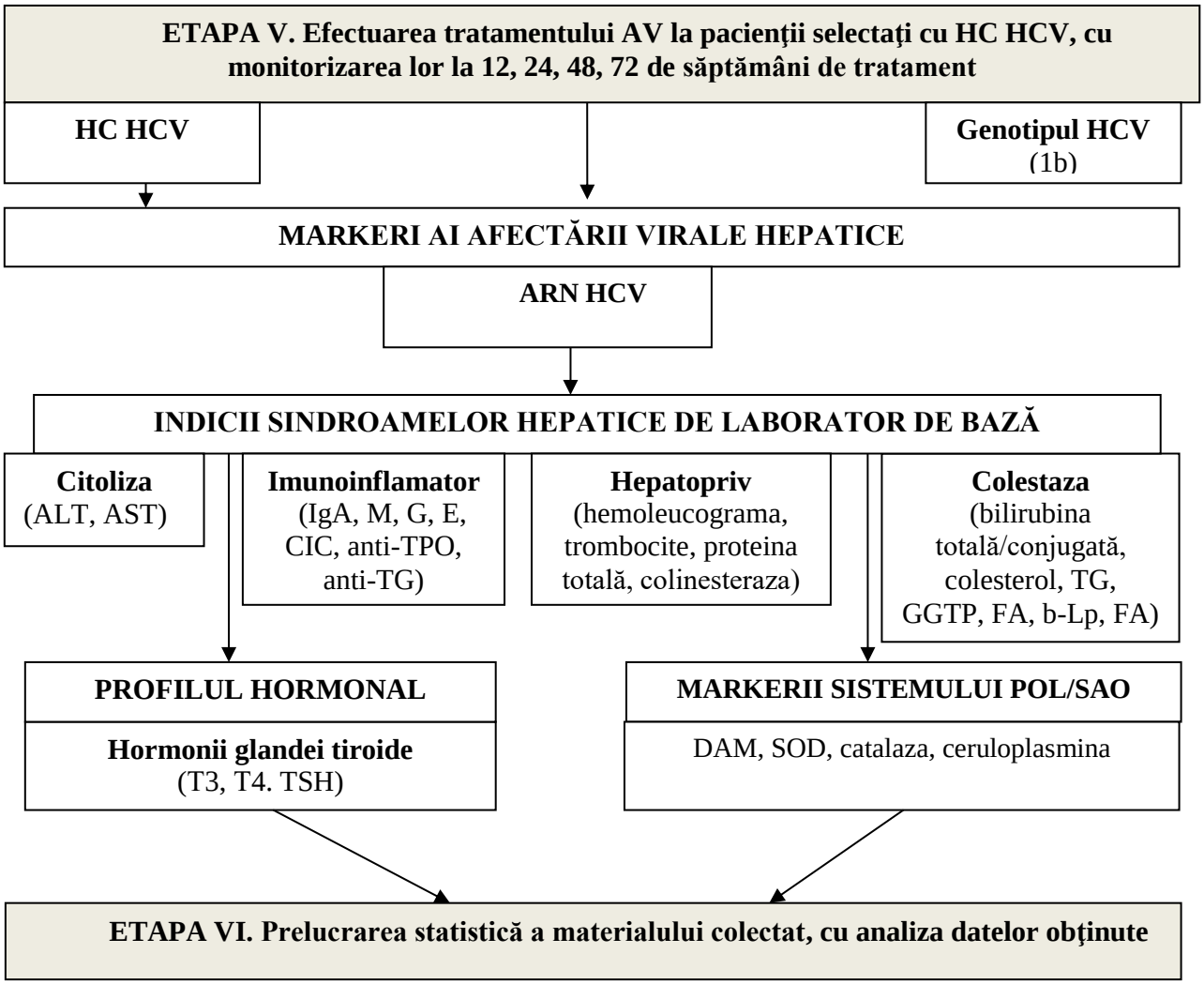
Fig. 5.4.12. Activitatea ceruloplasminei în HCV C cu activitate moderată în dinamica TAV

Anexa 2. Designul studiului






ETAPA III. Studierea datelor clinico-paraclinice la pacienţii cu hepatite cronice virale B şi C în funcţie de forma şi activitatea bolii
HC HCV
HC HBV HBEAg+
HC HBV HBEAg-
HC HBV HBsAg-
MARKERI AI SINDROAMELOR HEPATICE DE LABORATOR DE BAZĂ
Imunoinflamator (IgA, M, G, E, CIC, anti-TPO, anti-TG)
Hepatopriv (proteina totală, colinesteraza, ceruloplasmina)
Colestaza (bilirubina totală şi fracţiile ei, colesterolul, trigliceridele)
Cercetarea profilului hormonal şi a sistemului POL/SAO în funcţie de forma bolii şi activitatea procesului hepatic în dinamica testului de efort original brevetat (pe stomacul gol şi peste 60 şi respectiv 120 de minute după test)
MARKERI AI SINDROAMELOR HEPATICE DE LABORATOR DE BAZĂ
Citoliza (ALT, AST, F1-FA)
Colestază (bilirubina totală şi fracţiile acesteia, colesterol, trigliceride, GGTP)
PROFILUL HORMONAL
Hormoni hipofizari (prolactină, ACTH, STH, TSH, cortizol)
Hormonii glandei tiroide (T3, T4)
Hormoni ai pancreasului (insulină, peptida C, glucagon, HOMA IR)
MARKERII SISTEMULUI POL/SAO (DAM, SOD, catalază, ceruloplasmină, glutation-reductază, glutation-peroxidază)
ETAPA IV. Efectuarea diagnosticului diferenţiat al HC de alte forme ale BCDF. Diagnosticul diferenţiat dintre HCV B şi HCV C în funcţie de forma şi activitatea bolii pe baza probelor funcţionale hepatice, statutului hormonal, POL/SAO în dinamica de stimulare cu eufilină şi glucoză
A. Diagnosticul diferenţiat al HC cu persoanele sănătoase din lotul-martor
B. Diagnosticul diferenţiat al HC cu alte forme de BCDF
C. Diagnosticul diferenţiat al HCV B şi C în funcţie de forma şi activitatea bolii


ETAPA V. Efectuarea tratamentului AV la pacienţii selectaţi cu HC HCV, cu monitorizarea lor la 12, 24, 48, 72 de săptămâni de tratament
HC HCV
Genotipul HCV (1b)
MARKERI AI AFECTĂRII VIRALE HEPATICE
ARN HCV
INDICII SINDROAMELOR HEPATICE DE LABORATOR DE BAZĂ
Citoliza (ALT, AST)
Imunoinflamator (IgA, M, G, E, CIC, anti-TPO, anti-TG)
Hepatopriv (hemoleucograma, trombocite, proteina totală, colinesteraza)
Colestaza (bilirubina totală/conjugată, colesterol, TG, GGTP, FA, b-Lp, FA)
PROFILUL HORMONAL
Hormonii glandei tiroide (T3, T4. TSH)
MARKERII SISTEMULUI POL/SAO
DAM, SOD, catalaza, ceruloplasmina
ETAPA VI. Prelucrarea statistică a materialului colectat, cu analiza datelor obţinute

MD 3555 G2 2008.04.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3555 (13) G2

(51) Int. Cl.: *A61K 36/05* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2007 0297
(22) Data depozit: 2007.11.01

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2008.04.30, BOPI nr. 4/2008

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; CONDRAŢCHI Ludmila, MD; RUDIC Valeriu, MD; ISTRATI Valeriu, MD; LUPAŞCO Liliana, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Reprezentant: VOZIANU Maria

(54) Metodă de tratament al encefalopatiei hepatice

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, în special la boli interne şi neurologie.

Metoda de tratament al encefalopatiei hepatice include prescrierea dietei, sanarea intestinului cu o soluție tampon de acetat de sodiu sau lactuloză şi cu antibiotice cu spectru larg, terapia pentru detoxicarea amoniacului, de corectare a echilibrului acidobazic. Suplimentar se administrează intramuscular soluție de BioR 0,5%, câte 1,0 ml, zilnic, timp de 10...12 zile.

Revendicări: 1

MD 3555 G2 2008.04.30

REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE

Nr. 3555

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENȚIE, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE EXPLOATARE A INVENȚIEI ŞI DREPTUL DE A INTERZICE TERȚILOR EXPLOATAREA INVENȚIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ ACORDUL SĂU PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL DE INVENȚIE ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DE DEPOZIT A CERERII DE BREVET, CU CONDIȚIA PLĂȚII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENȚINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI.

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ŞI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ŞI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

MD 219 Z 2010.06.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 219 (13) Z

(51) Int. Cl.: *A61B 10/00* (2006.01)
C12Q 1/48 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2010 0041
(22) Data depozit: 2010.03.05

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2010.06.30, BOPI nr. 6/2010

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: MAEV Svetlana, MD; DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; LUPAŞCO Iulianna, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria

((54) Metodă de determinare a gradului de activitate a hepatitei cronice virale C

(57) Rezumat:

Invenţia se referă la medicină, în special la hepatologie şi poate fi utilizată pentru determinarea gradului de activitate a hepatitei cronice virale C.

Esenţa invenţiei constă în aceea că se determină nivelul alaninaminotransferazei şi al cuprului în sânge, apoi se determină raportul dintre nivelul cuprului faţă de nivelul alaninaminotransferazei şi dacă raportul este de 0,47…0,55 se stabileşte un grad uşor de activitate, dacă raportul este de 0,34…0,46 se stabileşte un grad mediu de activitate, şi dacă raportul este de 0,13…0,17 se stabileşte un grad înalt de activitate a hepatitei cronice virale C.

Revendicări: 1

MD 219 Z 2010.06.30

REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI AGENŢIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **219**

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECŢIA INVENŢIILOR, AGENŢIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de determinare a gradului de activitate a hepatitei cronice virale C

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2010.03.05

DESCRIEREA INVENŢIEI, REVENDICĂRILE ŞI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ŞI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIŞINĂU

MD 302 Z 2011.07.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 302 (13) Z

(51) Int. Cl.: *A61B 5/00* (2006.01)
G01N 33/493 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/00 (2006.01)
C12Q 1/48 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2010 0115
(22) Data depozit: 2010.06.30

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2010.12.31, BOPI nr. 12/2010

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: TARAN Natalia, MD; DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; LUPAȘCO Iulianna, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria

(54) Metodă de diagnosticare a hepatitelor virale cronice B și C

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, în special la hepatologie şi poate fi utilizată pentru diagnosticarea hepatitelor virale cronice B şi C.

Conform invenției metoda constă în aceea că se determină conținutul de nitrați şi nitriți în urină şi conținutul de citocrom P450 şi glutation S-transferază în sânge, apoi se calculează valorile raporturilor dintre suma de nitrați şi nitriți față de conținutul de citocrom P450 şi față de conținutul de glutation S-transferază şi în cazul în care valorile respective constituie 0,49…0,55 şi 0,22…0,30 se diagnostichează hepatită virală cronică B, iar în cazul, în care valorile respective constituie 0,61…0,65 şi 0,39…0,45 se diagnostichează hepatită virală cronică C.

Revendicări: 1

COPIE

REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **302**

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECȚIA INVENȚIILOR, AGENȚIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de diagnosticare a hepatitelor virale cronice B și C

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2010.06.30

DESCRIEREA INVENȚIEI, REVENDICĂRILE ŞI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENȚIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ŞI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIŞINĂU

MD 319 Z 2011.08.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 319 (13) Z

(51) Int. Cl.: *A61B 5/00* (2006.01)
G01N 33/493 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
C12Q 1/00 (2006.01)
C12Q 1/48 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2010 0116
(22) Data depozit: 2010.06.30

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.01.31, BOPI nr. 1/2011

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD
(72) Inventatori: TARAN Natalia, MD; DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; LUPAŞCO Iulianna, MD
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD
(74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria

(54) Metodă de diagnosticare a hepatitei virale cronice D şi hepatitei mixte B+C

(57) Rezumat:

Invenţia se referă la medicină, în special la hepatologie şi poate fi utilizată pentru diagnosticarea hepatitei virale cronice D şi hepatitei mixte B+C.

Conform invenţiei, metoda constă în aceea că se determină conţinutul de nitraţi şi nitriţi în urină şi conţinutul de aspartataminotransferază în sânge, apoi se calculează mărimea raportului dintre suma de nitraţi şi nitriţi faţă de conţinutul de aspartataminotransferază şi în cazul în care mărimea respectivă constituie 0,32...0,42, se diagnostichează hepatită virală cronică D, iar în cazul în care mărimea respectivă constituie 0,49...0,53, se diagnostichează hepatită virală cronică mixtă B+C.

Revendicări: 1

COPIE

MD 319 Z 2011.08.31

REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI AGENŢIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. 319

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND PROTECŢIA INVENŢIILOR, AGENŢIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

Metodă de diagnosticare a hepatitei virale cronice D şi hepatitei mixte B+C

Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIŢANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

Data depozit: 2010.06.30

DESCRIEREA INVENŢIEI, REVENDICĂRILE ŞI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET DE INVENŢIE DE SCURTĂ DURATĂ

CONFIRM PRIN SEMNARE ŞI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIŞINĂU

MD 933 G2

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Protecţia Proprietăţii Industriale

(11) 933 (13) G2

(51) Int. Cl.[6]: A 61 B 10/00, 5/14

(12) BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. depozit: 97-0115

(22) Data depozit: 24.04.1997

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 31.03.1998, BOPI nr. 3/98

(71) Solicitant: Lupaşco Iulianna, MD

(72) Inventator: Lupaşco Iulianna, MD

(73) Titular: Lupaşco Iulianna, MD

(54) Metodă de determinare a stării funcţionale a pancreasului

(57) Rezumat:

Invenţia se referă la medicină, în special la gastroenterologie.

Esenţa metodei constă în aceea că se efectuează colectarea sângelui pe nemâncate, se exercită o sarcină medicamentoasă prin administrare peroral a 50 g de glucoză şi 0,5 g de eufilină, se face colectarea sângelui în dinamică peste 60 şi 120 min, apoi se efectuează investigări biochimice ale sângelui constând din determinarea conţinutului glucozei, insulinei, peptidei-C, amilazei, lipazei şi tripsinei cu analiza ulterioară a datelor obţinute.

Rezultatul tehnic constă în stimularea simultană a funcţiilor endocrină şi exocrină ale pancreasului.

Revendicări: 1

MD 933 G2

REPUBLICA MOLDOVA

AGENŢIA DE STAT PENTRU PROTECŢIA PROPRIETĂŢII INDUSTRIALE

BREVET de INVENŢIE

Nr. 933

Agenţia de Stat a Republicii Moldova pentru Protecţia Proprietăţii Industriale eliberează prezentul brevet de invenţie, care conferă titularului dreptul exclusiv de exploatare şi de a interzice terţilor fabricarea, folosirea sau comercializarea invenţiei fără autorizaţia sa pe teritoriul Republicii Moldova, pe durata de valabilitate a acestuia.

Descrierea invenţiei, revendicările şi desenele explicative însoţesc şi fac parte integrantă din prezentul brevet.

Confirm cele de mai sus prin semnarea şi aplicarea sigiliului

DIRECTOR GENERAL

MD 2848 G2 2005.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2848** (13) **G2**

(51) **Int. Cl.:** *A61B 10/00* (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

(21) Nr. depozit: a 2005 0049
(22) Data depozit: 2005.02.22

(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
2005.09.30, BOPI nr. 9/2005

(71) Solicitanţi: DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; ŢURCANU Adela, MD; LUPAŞCO Iulianna, MD; ANDRIEŞ Lucia, MD

(72) Inventatori: DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; ŢURCANU Adela, MD; LUPAŞCO Iulianna, MD; ANDRIEŞ Lucia, MD

(73) Titulari: DUMBRAVA Vlada-Tatiana, MD; ŢURCANU Adela, MD; LUPAŞCO Iulianna, MD; ANDRIEŞ Lucia, MD

(54) Metodă de diagnostic diferenţial al hepatitei cronice virale C şi hepatitei cronice virale C asociate cu infecţie herpetică

(57) Rezumat:

1

Invenţia se referă la medicină, şi anume la hepatologie, şi este destinată pentru monitorizarea tratamentului hepatitei virale C.

Esenţa metodei constă în aceea că se determină subpopulaţiile limfocitelor CD_8 şi CD_4 şi în cazul în care cantitatea limfocitelor CD_8 constituie 17...20%, iar cantitatea limfocitelor CD_4 – 40...44%, şi indicele imunoregulator este mai mare sau egal cu 2,2, se stabileşte diagnosticul hepatitei cronice virale C;

2

iar în cazul în care cantitatea limfocitelor CD_8 constituie 14...17%, iar cantitatea limfocitelor CD_4 – 19...22%, şi indicele imunoregulator este mai mic sau egal cu 1,3, se stabileşte diagnosticul hepatitei cronice virale C asociate cu virusul herpesului simplu.

Revendicări: 1

COPIE

MD 2848 G2 2005.09.30

REPUBLICA MOLDOVA

AGEPI AGENŢIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ

BREVET DE INVENŢIE

Nr. 2848

ÎN TEMEIUL LEGII PRIVIND BREVETELE DE INVENŢIE, AGENŢIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ ELIBEREAZĂ PREZENTUL BREVET DE INVENŢIE CARE CONFERĂ TITULARULUI DREPTUL EXCLUSIV DE A DISPUNE DE BREVET, DE EXPLOATARE A INVENŢIEI, DE A INTERZICE TERŢILOR EXPLOATAREA INVENŢIEI PROTEJATE PRIN BREVET FĂRĂ AUTORIZAŢIA SA PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA.

BREVETUL ESTE VALABIL PE UN TERMEN DE 20 DE ANI, ÎNCEPÂND DE LA DATA DEPOZITULUI NAŢIONAL REGLEMENTAR CU CONDIŢIA PLĂŢII TAXELOR ANUALE LEGALE DE MENŢINERE ÎN VIGOARE A BREVETULUI DE INVENŢIE.

DESCRIEREA INVENŢIEI, REVENDICĂRILE ŞI DESENELE CONSTITUIE PARTE INTEGRANTĂ A PREZENTULUI BREVET.

CONFIRM CELE DE MAI SUS PRIN SEMNARE ŞI APLICAREA SIGILIULUI

DIRECTOR GENERAL

COPIE

CHIŞINĂU

AGENŢIA DE STAT PENTRU PROTECŢIA PROPRIETĂŢII INDUSTRIALE
A REPUBLICII MOLDOVA

Diplomă

Medalia de Bronz

Se acordă

Dumbrava V., Lupaşco I., Tofan L., Juc V., Znagovan A., Tcacenco E., Cuşnir V., Ţurcan S., Gorea G., Chelmici T., Ghicavâi V., Rudi M.

pentru

Perspective în diagnosticul şi tratamentul maladiilor organelor interne

Republica Moldova Agenţia de Stat pentru Protecţia Proprietăţii Industriale

EXPOZIŢIA INTERNAŢIONALĂ SPECIALIZATĂ

INFOINVENT

2002

9-12 octombrie, Chişinău, Republica Moldova

Preşedintele Juriului

P. Vlad

Preşedintele Comitetului de Organizare

NATIONAL INSTITUTE OF
INVENTICS, JASSY, ROMANIA

Diploma

Gold Medal

"HENRI COANDA"

Offered Mr / Ms

DUMBRAVA VLADA-TATIANA,
TOFAN LIUDMILA, LUPASCO IULIANNA, MAEV SVETLANA

GROUP OF INVENTIONS

UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE
"N.TESTEMETEANU" REPUBLICA MOLDOVA

THE XV-TH INTERNATIONAL EXHIBITION OF RESEARCH,INNOVATION AND TECHNOLOGICAL TRANSFER

"INVENTICA 2011"

IASI, ROMANIA
8-10 JUNE 2011

General Manager
Prof. Boris Plahteanu Ph.D

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4190

Pentru inovaţia cu titlul

Algoritm de diagnostic a pacienţilor cu hepatită cronică virală mixtă (HVC în asociere cu HSV2)

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 27.10.2004 la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

DUMBRAVA VLADA-TATIANA
ŢURCANU ADELA
LUPAŞCO IULIANA

Data eliberării 17.11.2004

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii COPIE

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4190

Pentru inovaţia cu titlul

Algoritm de diagnostic a pacienţilor cu hepatită cronică virală mixtă (HCV în asociere cu HSV 2)

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 27.10.2004 la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

LUPAŞCO IULIANA şi alţ.

Data eliberării 24.07.2008

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

COPIE

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4236

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă de apreciere a intoxicaţiei cronice cu alcool la persoanele cu patologie somatică.

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 28.12.2004
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

LUPAŞCO IULIANA şi alţ.

Data eliberării 24.07.2008

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

COPIE

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4238

Pentru inovaţia cu titlul

Metoda de diagnostic a hepatopatitei alcoolice utilizând determinarea gamaglutamiltranspeptidazie.

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 28.12.2004
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

LUPAŞCO IULIANA
şi alţ.

Data eliberării 24.07.2008

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **4816**

Pentru inovaţia cu titlul

Optimizarea depistării dislipidemiilor prin aprecierea colesterolului total, HDL-colesterolului,LDL-colesterolului, trigliceridelor la pacienţii cu hepatită cronică virală C cu şi fără steatoză hepatică

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 26.11.2009
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

DUMBRAVA VLADA – TATIANA, ŢURCANU SVETLANA, LUPAŞCO IULIANA,HAREA GHEORGHE, TARAN NATALIA, ONU VERA, BERLIBA ELINA

Data eliberării 14.12.2009

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **4814**

Pentru inovaţia cu titlul

Determinarea concentraţiei ceruloplasminei în serul sanguin la pacienţii cu hepatită cronică virală C

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 26.11.2009
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

MAEV SVETLANA, DUMBRAVA VLADA – TATIANA, LUPAŞCO IULIANA

Data eliberării 14.12.2009

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4846

Pentru inovaţia cu titlul

Metoda de evaluare a hemodinamicii în sistemul portal prin ecografie Doppler la pacienţii cu hepatită cronică virală C cu şi fără steatoză hepatică

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 18.03.2010
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

DUMBRAVA VLADA-TATIANA,ŢURCAN SVETLANA,LUPAŞCO IULIANNA, HAREA GHEORGHE, ŢÂMBALĂ CAROLINA, MAEV SVETLANA

Data eliberării 31.03.2010

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4815

Pentru inovaţia cu titlul

Determinarea concentraţiei cuprului în serul sanguin la pacienţii cu hepatită cronică virală C

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 26.11.2009
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

MAEV SVETLANA, DUMBRAVA VLADA – TATIANA, LUPAŞCO IULIANA

Data eliberării 14.12.2009

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5185*

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă timpurie de diagnosticare a dereglărilor imunologice la pacienţii cu hepatită cronică virală C, asociată cu hipofuncţia glandei tiroide

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *16.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Ţurcan Svetlana, Taran Natalia, Ghelmici Tatiana, Harea Gheorghe, Chirvas Elena, Romanciuc Ina

14.12.2012
Data eliberării

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **4847**

Pentru inovaţia cu titlul

Metoda de apreciere a Apolipoproteinelor A, Apolipoproteinelor B în ser şi a raportului ApoB/ ApoA la pacienţii cu hepatită cronică virală C cu si fără steatoză hepatică

18.03.2010

Inovaţia a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

DUMBRAVA VLADA-TATIANA,ŢURCAN SVETLANA,LUPAŞCO IULIANNA, HAREA GHEORGHE, MOSCALU IURIE, GHELIMICI TATIANA,ŢURCANU ADELA

Data eliberării

31.03.2010

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5189*

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă timpurie de diagnosticare a dereglărilor imunologice la pacienţii cu hepatită cronică virală B, asociată cu hipofuncţia glandei tiroide

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *21.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana,
Ţurcan Svetlana, Taran Natalia, Ghelimici Tatiana,
Harea Gheorghe, Chirvas Elena, Romanciuc Ina

L.Ş.

Data eliberării 16.12.2012

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5186*

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă de optimizare a tratamentului Sindromului de citoliză virală C cu aplicarea undelor milimetrice

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *19.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

**Ţurcan Svetlana, Dumbrava Vlada-Tatiana,
Lupaşco Iulianna, Tofan Scutaru Liudmila,
Romanciuc Ina, Harea Gheorghe, Burda Tatiana**

Data eliberării 16.12.2013

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5191*

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă timpurie de diagnosticare a dereglărilor imunologice la pacienţii cu hepatită cronică virală B, asociată cu hiperfuncţia glandei tiroide

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *21.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Ţurcan Svetlana, Taran Natalia, Ghelimici Tatiana, Harea Gheorghe, Chirvas Elena, Romanciuc Ina

Data eliberării **16.12.2012**

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5188*

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă de apreciere a calităţii vieţii la persoanele depresive şi non-depresive cu hepatită cronică virală C

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *19.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)
Romanciuc Ina , Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Ţurcan Svetlana, Harea Gheorghe,Ghelimici Tatiana, Taran Natalia, Chirvas Elena

Data eliberării **16.12.2012**

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5193*

Pentru inovaţia cu titlul

Determinarea raportului hormonilor T3 total/T3 liberi şi T4 total/T4 liberi în diagnosticul diferenţial dintre dereglările primare ale glandei tiroide din tireoidita autoimună şi derăglările metabolismului hormonilor tiroidieni din hepatitele cornice virale C

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *23.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana,
Sofroni Alexei, Taran Natalia, Chirvas Elena,
Harea Gheorghe

Data eliberării **16.12.2012**

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5190*

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă timpurie de diagnosticare a dereglărilor imunologice la pacienţii cu hepatită cronică virală C, asociată cu hiperfuncţia glandei tiroide

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *21.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Ţurcan Svetlana, Taran Natalia, Ghelimici Tatiana, Harea Gheorghe, Chirvas Elena, Romanciuc Ina ,

Data eliberării **16.12.2012**

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5194*

Pentru inovaţia cu titlul

Optimizarea diagnosticării precoce a insulinorezistenţei la bolnavii cu hepatită cronică virală C

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *23.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Ţurcan Svetlana, Harea Gheorghe, Taran Natalia, Chirvas Elena, Romanciuc Ina, Ghelimici Tatiana

Data eliberării **10.01.2013**

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5195*

Pentru inovaţia cu titlul

Determinarea raportului hormonilor T3 total/T3 liberi şi T4 total/T4 liberi în diagnosticul diferenţial dintre dereglările primare ale glandei tiroide din tireoidita autoimună şi dereglările metabolismului hormonilor tiroidieni din hepatitele cronice virale B

Inovaţia a fost înregistrată pe data de *23.11.2012*
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Sofroni Alehxei, Romanciuc Ina, Chirvas Elena, Ghelimici Tatiana

Data eliberării **10.01.2013**

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5391*

Pentru inovaţia cu titlul

Optimizarea diagnosticării de laborator a cirozei hepatice în stadiul compensat prin determinarea nivelului prolactinei serice

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 10.10.2014
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Harea Gheorghe, Vengher Inna, Taran Natalia, Chirvas Elena

Data eliberării 12.11.2014

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Copie Nr. *5392*

Pentru inovaţia cu titlul

Diagnosticarea timpurie a dereglărilor adrenalo-hipofizare (ACTH-cortizol) la pacienţii cu ciroze hepatice de etiologie virală

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 10.10.2014
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Taran Natalia, Harea Gheorghe, Chirvas Elena

Data eliberării 12.11.2014

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Copie Nr. 5394

Pentru inovaţia cu titlul

Metoda de apreciere a nivelului insulinei, glucozei în sînge (indicelui HOMA-IR), predictori ai dezvoltării insulinorezistenţei, în diagnosticul diferenţial al afecţiunilor cronice difuze hepatice

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 14.10.2014
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Chirvas Elena, Harea Gheorghe, Vengher Inna, Taran Natalia,

Data eliberării 17.11.2014

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. *5393*

Pentru inovaţia cu titlul

Diagnosticarea timpurie a dereglărilor adrenalo-hipofizare (ACTH-cortizol) la pacienţii cu hepatite cronice virale

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 10.10.2014
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Taran Natalia, Chirvas Elena, Harea Gheorghe

Data eliberării 12.11.2014

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5396

Pentru inovaţia cu titlul

Metoda de apreciere a nivelului hormonului somatotrop ca predictor al dezvoltării insulinorezistenţei în hepatitele cronice

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 14.10.2014
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbravă Vlada-Tatiana, Chirvas Elena, Taran Natalia, Vengher Inna

Data eliberării 17.11.2014

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Copie Nr. 5395

Pentru inovaţia cu titlul

Metoda de apreciere a nivelului insulinei, glucozei în sânge (indicelui HOMA-IR) ca predictori ai dezvoltării insulinorezistenţei în hepatitele cronice

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 14.10.2014
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Lupaşco Iulianna, Dumbrava Vlada-Tatiana, Chirvas Elena, Harea Gheorghe, Taran Natalia, Vengher Inna

Data eliberării 17.11.2014

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5492

Pentru inovaţia cu titlul
Metoda de apreciere a severităţii dereglărilor circulatorii în hipertensiunea portală asociată cirozei hepatice bazată pe ecografia doppler duplex color

Inovaţia a fost înregistrată pe data de **14.12.2015**
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

Ţâmbală Carolina, Secrieru Iulian,
Cazacov Vladimir, Lupaşco Iulianna

Data eliberării **24.01.2016**

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

01-1199 18.11.09

"Aprob"
Medic şef IMSP
Spitalul Clinic Republican
Ouş M.A.

Act de implimentare în practică

1. **Denumirea propunerii de implimentare:** *Determinarea concentraţiei cuprului în serul sanguin la paienţii cu hepatită cronică virală C.*
2. **De cine şi cînd a fost propusă:** *Dumbrava V.A., Maev S.I, Lupaşco Iu.A.*
3. **Unde a fost implimentată:** *Secţia Hepatologie, Spitalul Clinic Republican*
4. **Data implimentării:** 13.02.06
5. **Numărul investigaţiilor:** *102 pacienţi*
6. **Rezultatele folosirii metodei în perioada 13.02.06- 30.04.2008:** *Aprecierea concentraţiei cuprului în serul sanguin la paienţii cu hepatită cronică virală C serveşte ca marcher suplimentar de apreciere a gradului de activitate a procesului inflamator hepatic.*
7. **Eficacitatea implementării:** *posibilitatea de a face un prognostic de evoluţie şi corecţia tratamentului în hepatita cronică virală C.*
8. **Recomandări :** *implimentare în SCR cu scop de diagnostic şi tratament.*

Dr. VLADA DUMBRAVA
PROFESOR

Semnătura _____

răspunzătorul de implimentare

01-1200 18.11.09

"Aprob"
Medic şef IMSP
Spitalul Clinic Republican
Ouş M.A.

Act de implimentare în practică

1. **Denumirea propunerii de implimentare:** *Determinarea concentraţiei ceruloplasminei în serul sanguin la paienţii cu hepatită cronică virală C.*

2. **De cine şi cînd a fost propusă:** *Maev S.I.,Dumbrava V.A.,Lupaşco Iu.A.*

3. **Unde a fost implimentată:** *Secţia Hepatologie, Spitalul Clinic Republican*

4. **Data implimentării:** 08.02.06

5. **Numărul investigaţiilor:** *102 pacienţi*

6. **Rezultatele folosirii metodei în perioada 13.02.06- 30.04.2008:** *Aprecierea concentraţiei ceruloplasminei în ser reflectă intensificarea sistemului antioxidant hepatic ca răspuns la stresul oxidativ de durată la paienţii cu hepatită cronică virală C.*

7. **Eficacitatea implementării:** *Această investigaţie oferă posibilitatea de a face un prognostic de evoluţie şi corecţia tratamentului în hepatita cronică virală C.*

8. **Recomandări:** *implimentare în SCR cu scop de diagnostic şi tratament*

Dr. VLADA DUMBRAVĂ

Semnătura_____
răspunzătorul de implimentare

DECLARAŢIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări şi realizări ştiinţifice. Conştientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecinţele în conformitate cu legislaţia în vigoare.

Lupaşco Iulianna

Semnătura _____

Data _____

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE

Nume şi prenume: LUPAŞCO IULIANNA

Data şi locul naşterii: 26 iulie 1963, oraşul Chişinău, Republica Moldova

Starea civilă: căsătorită, 3 copii

Domiciliul stabil: or. Chişinău, str. Alexandru Lăpuşneanu 18, ap. 2, MD-2004

STUDII:

- 1980-1987 – studii superioare, Facultatea *Medicină Generală*, Institutul de Stat de Medcină, oraşul Chişinău, Diploma cu menţiune ИВ № 961467, 26 iunie 1987
- 1987-1988 – medic internist, secţia de gastroenterologie, Spitalul Clinic Republican, mun. Chişinău, Republica Moldova

EXPERIENŢA PROFESIONALĂ:

1988-1991 – medic internist, secţia de internare, Spitalul Clinic Republican, mun. Chişinău, Republica Moldova

1991-2009 – medic ordinator, secţia de hepatologie, Spitalul Clinic Republican, mun. Chişinău

1998-2000 – *funcţia cercetător ştiinţific inferior stagiar* (prin cumul), Laboratorul Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", mun. Chişinău

2000 – susţinerea *tezei de doctor în ştiinţe medicale 14.00.05 Boli Interne "Interrelaţia funcţiei endo- şi exocrine a pancreasului cu hepatita cronică".* Diploma DH 14.93.32 din 29 noiembrie 2000

2000-2002 – *asistent la Catedra Medicină Internă nr. 4* (prin cumul), Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", mun. Chişinău

2002-2007 – certificat de conferire a categoriei superioare ca medic-gastroenterolog nr. 95/p. 4

2002-2004 – *funcţia de cercetător ştiinţific stagiar* (prin cumul), Laboratorul Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", mun. Chişinău

2004-2005 – *funcţia de cercetător ştiinţific superior* (prin cumul), Laboratorul Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", mun. Chişinău

2005-2009 – *postul de cercetător ştiinţific superior* (prin cumul), Laboratorul Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", mun. Chişinău

2006 – fiind medic ordinator în secţia de hepatologie SCR şi cercetător ştiinţific superior (prin cumul), am primit *titlul de conferenţiar cercetător în Boli interne (hepatologie),* Diploma din 07 decembrie 2006

2007-2012 – certificat de conferire a categoriei superioare ca medic-gastroenterolog nr. 1336

2009-2013 – *funcţia de cercetător ştiinţific superio*r, Laboratorul Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu", mun. Chişinău

2012 – 2017 – certificat de conferire a categoriei superioare ca medic-gastroenterolog nr. 1336

2013 – prezent: şef al Laboratorului Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu"

ACTIVITATEA ŞTIINŢIFICĂ

Peste 180 de lucrări prezentate, publicate la manifestări ştiinţifice naţionale şi internaţionale (România, Rusia, Ucraina, Turcia, Statele Unite ale Americii, Thailand, Germania, Marea Britanie, Republica Cehă etc.), dintre care

lucrări ştiinţifice:

- *Monografii monoautor – 1*
- *Monografii colective – 3*
- *Capitole în monografii colective – 2*
- *Articole în reviste din străinătate recunoscute – 5*
- *Articole ştiinţifice publicate în culegeri în străinătate – 3*
- *Articole în reviste din Registrul Naţional al revistelor de profil cu indicarea categoriei:*
    - *categoria B – 31*
    - *categoria C – 11*
- *Articole în culegeri de lucrări ale conferinţelor naţionale – 15*
- *Teze la forumurile ştiinţifice internaţionale (peste hotare) – 69*
- *Brevete de invenţie – 5*

lucrări ştiinţifico-metodice şi didactice:

- *Capitole în manuale pentru învăţământul universitar – 23*
- *Ghiduri metodice/metodologice – 3*
- *Îndrumări metodice – 2*
- *Protocoale clinice naţionale - 11*
- *Capitole în Compendiu – 16*
- *Alte materiale didactice – 1*

PARTICIPAREA ÎN PROIECTE DE CERCETARE

- *La nivel naţional instituţional aplicativ – 6 (ultimul – în perioada de realizare)*
- *La nivel naţional fundamental –1*
- *La nivel internaţional aplicativ – 2*

MEMBRU AL ASOCIAŢIILOR ŞI SOCIETĂŢILOR INTERNAŢIONALE

- *Membru al Societăţii de Gastroenterologie şi Hepatologie din România: 1994 – prezent*
- *Membru Corespondent al Academiei Internaţionale de Ecologie şi Protecţie a Vieţii din Rusia (IALPS) din 2006 (N02695)*
    - *Medalia „Hippocrat" a Academiei Internaţionale de Ecologie şi Protecţie a Vieţii din Rusia (IALPS), 16.02.2006*

- *Membru al Asociaţiei Europene de Studiu al Ficatului (EASL): 2009 – prezent*
- *Membru al Asociaţiei Europene de Medicină Psihosomatică (EAPM): 2014 – prezent*
- *Membru al Societății Române de Neurogastroenterologie: 2017*

MEMBRU AL ASOCIAŢIILOR ŞI SOCIETĂŢILOR NAŢIONALE

- *Membru al Asociaţiei Hepatologilor şi Gastroenterologilor din Republica Moldova HEPATEG: 2000 – prezent*
- *Membru al Asociaţiei persoanelor afectate de bolile hepatice şi gastrointestinale HEPAVIT din 2013, în care în prezent deţin postul de preşedinte al Consiliului Ştiinţific*