

HEPATITELE CRONICE (FACTORI DE RISC, ASPECTE CLINICO-METABOLICE DE DIAGNOSTIC) ȘI EFICACITATEA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL

Iuliana LUPAȘCO,

Laboratorul de gastroenterologie,
Universitatea de Stat de Medicină
și Farmacie Nicolae Testemițanu

Summary

Chronic hepatitis (risk factors, clinical and metabolic aspects of diagnosis), the effectiveness of antiviral therapy

The aim of the study was to investigate the prevalence of chronic hepatitis B and other chronic diffuse liver diseases (CDDL) in the adult population of the country by conducting prophylactic inspections, the identification of risk factors, description of the clinical aspects of the metabolic and hormonal changes in patients with CDDL, the development of optimal parameters of diagnosis and differential diagnosis of CDLD.

Of the 1451 surveyed, CDLD was diagnosed in 41,02%, among which 26,70% presented CH, hepatopathy – 51,60%, fatty liver – 18,32%, liver cirrhosis – 3,36%. There were found risk factors of CDLD. Diagnosed major changes of liver syndromes markers and hormonal profile allowed developing of optimal methods of diagnosis of various forms CDLD. There were established specific features of different forms of chronic hepatitis B and C. Was demonstrated the efficacy of antiviral therapy (interferon $\alpha 2\beta$ + ribavirin) in CHC (70,83%).

Examination of liver syndromes markers and the hormones involved in their activation and regulation is useful for understanding the pathogenetic mechanisms of chronic hepatitis and other forms of liver disease, for timely correction of hormonal and metabolic imbalance.

Keywords: chronic hepatitis, hormonal profile, antiviral therapy

Резюме

Хронические гепатиты (факторы риска, клинико-метаболические аспекты диагностики) и эффективность антивирусной терапии

Целью исследования явилось изучение распространенности хронического гепатита и других хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) среди взрослого населения страны путем проведения профилактических осмотров, выявления факторов риска, описание клинических аспектов, метаболических и гормональных изменений при ХДЗП, разработка оптимальных параметров диагностики и дифференциальной диагностики ХДЗП.

Из 1451 обследованного больного, ХДЗП диагностировано в 41,02% случаев, среди которых ХГ составили 26,70%, гепатопатии – 51,60%, жирная печень – 18,32%, цирроз печени – 3,36%. Выявлены факторы риска ХДЗП. Диагностированные изменения маркеров основных печеночных синдромов и гормонального профиля позволили разработать оптимальные методы диагностики различных форм ХДЗП. Обнаружены особенности различных форм ХГВ и ХГС. Доказана эффективность антивирусной терапии (интерферон $\alpha 2\beta$ + рибавирин) при ХГС (70,83%).

Определение маркеров печеночных синдромов и гормонов, участвующих в их активации и регуляции, является полезным для понимания патогенетических механизмов возникновения ХГ и других форм печеночной патологии, для своевременной коррекции выявленного гормонально-метаболического дисбаланса.

Ключевые слова: хронические гепатиты, гормональный профиль, антивирусная терапия

Introducere

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF), în special hepatitele cronice (HC) și cirozele hepatice (CH), reprezintă o problemă majoră a hepatologiei moderne [26]. Mortalitatea prin BCDF a constituit în medie în Europa 14,3 cazuri la 100000 populație, iar CH ocupă locul cinci în structura cauzelor de deces.

Incidența BCDF în Europa este de aproximativ 6%. Cele mai frecvente sunt hepatitele cronice de etiologie virală B și C (HBV și HCV) [28]. Actualmente este acceptată clasificarea infecției cronice VHB în formele HBeAg+ și HBeAg- (anti HBe+). Aceste faze se caracterizează prin replicare virală activă, remisuni spontane rare, răspuns insuficient la tratamentul antiviral și risc sporit pentru cancer hepatic primar [4; 8].

O altă cauză a BCDF este infecția cu virus hepatic C (VHC). Se estimează că aproximativ 3% din populația globului (130-210 mil.) este infectată cu virusul hepatitei C [11]. După suportarea hepatitei virale acute C, la 80-90% persoane se produce cronicizarea infecției, se dezvoltă HC cu potențial de progresare până la CH și cancer hepatic.

Printre cauzele esențiale ale hepatitelor cronice (HC) în lume se relevă infecția cu virusuri hepatice (B, C, D), iar dintre factorii nevirali – alcoolul.

La patologiile hepatice frecvent întâlnite se referă și ficatul gras nealcolic (steatoza și steatohepatita) [24]. În perioada 1997-2012, bolile digestive, în special CH, se plasează pe locul trei în structura cauzelor de deces în populația RM.

Conform datelor statisticii oficiale a MS al RM, **hepatitele cronice de etiologie virală** constituie până la 52,2% din totalul de hepatite cronice, proporția lor crescând pe parcursul perioadei 2002-2012.

Datele despre răspândirea HC B, C, D se bazează pe informațiile oferite de

rapoartele anuale oficiale ale MS RM. Situația reală vizând răspândirea HC și CH în RM nu este cunoscută, deoarece într-un număr mare de cazuri aceste boli au o evoluție asimptomatică până la momentul decompensării procesului hepatic. În timpul examenului primar al pacientului, medicul poate doar să presupună existența hepatopatiei sau a steatozei hepatice. Lipsesc date veridice care reflectă frecvența patologiei hepatice, apreciate în timpul examenului primar în populația RM.

Scopurile lucrării au fost: 1) studierea prevalenței hepatitelor cronice și a altor boli cronice difuze ale ficatului (BCDF) în populația adultă a Republicii Moldova prin efectuarea examinărilor profilactice, cercetarea factorilor de risc în apariția lor, descrierea hepatitelor cronice și a altor BCDF sub aspect clinicometabolic și hormonal, cu elaborarea parametrilor optimi de diagnostic și diagnostic diferențial al BCDF; 2) aprecierea stării funcționale a ficatului și a profilului hormonal în diferite forme ale hepatitelor cronice virale B și C, în funcție de faza infecției virale și de activitatea procesului hepatic; 3) elaborarea metodelor originale de depistare timpurie a dereglărilor funcționale hepatice și hormonale în hepatitele cronice virale B și C și în alte BCDF; 4) aprecierea eficacității biterapiei antivirale în hepatitele cronice.

Material și metode de cercetare

Colectarea materialului a fost efectuată în perioada 1989-2009, în Laboratorul de gastroenterologie a USMF *Nicolae Testemițanu*, la baza SCR din Chișinău. Acumularea materialului clinic și investigațiile au fost efectuate pe etape.

Prima etapă a fost realizată în diferite zone ale Republicii Moldova prin investigarea persoanelor care se considerau sănătoase. Prin metode complexe clinice și de laborator au fost examinate 1451 de persoane, dintre care bărbați 472 (32,53%) și femei 979 (67,47%). În acest scop au fost elaborate protocoale speciale (protocolul 1), care conțineau date demografice, caracteristici antropometrice, deprinderile vicioase, noxele profesionale, date din anamneză, bolile suportate, datele examenului clinic pe sisteme.

Printr-o anamneză este posibil doar de a presupune caracterul patologiei hepatice. Investigațiile de laborator ulterioare completează informația prin aprecierea sindroamelor hepatice de bază: citoliză (ALT, AST, histidaza), colestază (GGTP, FA, bilirubina), de inflamație imună (IgA, IgM, IgG), hepatopriv (proteina totală, albumina, protrombina), completate de markerii serologici ai hepatitelor virale B (HBsAg, anti HBcore sum) și HCV (anti HCV). În paralel cu evaluarea stării funcționale a ficatului, la pacienții cu anamneză hepatic agravat în teritoriu a fost efec-

tuat examenul ultrasonor al cavității abdominale, la necesitate la nivel raional s-a efectuat FGDS.

Din numărul total al pacienților examinați, BCDF au fost depistate în 41,02% (595) cazuri. La un număr mare de persoane s-a înregistrat patologia extrahepatică – 49,82% (729). Persoanele fără patologie depistată au constituit 9,17% (133). Aceste persoane practic sănătoase au servit la I etapă în calitate de lor-martor (LM).

Suplimentar cercetării stării funcționale a ficatului, la persoanele din grupurile de studiu a fost studiat nivelul glucozei și al parametrilor statutului hormonal (somatotropina, corticotropina, prolactina, tiroxina, triiodtironina, hormonul tireotrop, cortizolul, aldosteronul, insulina, C-peptida).

Etapă a II-a a fost efectuată la baza Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie din SCR. Prin metode clinice și paraclinice au fost cercetați 265 de bolnavi cu hepatite cronice virale B și C, dintre ei bărbați 60,38% (160) și femei 39,62% (105). Pacienții cu vârsta sub 40 de ani au constituit 27,92% (74); cei mai mari de 40 de ani – 72,08% (191). În calitate de lot-martor (LM) au servit 62 de persoane practic sănătoase, comparabile după criteriile de vârstă și sex cu grupul de studiu, în lipsa anamnezei familiale agravate pentru patologia hepatică și endocrină, fără patologii ale ficatului și alte boli. Pentru această etapă a fost elaborat un protocol special (protocolul 2).

Etapă a II-a a urmărit studierea mai minuțioasă a stării funcționale a ficatului. Au fost apreciate complexe imune circulante IgA, IgG, IgM, IgE, anticorpii, antitireoperoxidaza, antitireoglobulina).

O atenție specială a fost acordată studierii parametrilor oxidării lipidice (dialdehida malonică) și a sistemului antioxidant (ceruloplasmina, glutatation reductaza, glutatation peroxidaza, superoxidismutaza, catalaza). O particularitate a etapei a II-a a fost studierea markerilor de citoliză (ALT, AST, F-1-FA), markerilor POL/AOS, IRI, C-peptidei, cortizolului, ACTH, STH, prolactinei, T3, T4, TSH, aldosteronului, glucagonului nu numai a jeun, dar și în dinamica testului original de stimulare cu glucoză și eufilină la intervale de 60 și 120 de minute după stimularea cu glucoză (50 g) și eufilină (0,5g), dizolvate în 250 ml apă (autor Lupașco I., brevet de invenție nr. 933).

Etapă a III-a constă în cercetarea a 64 de pacienți cu HCVC (genotip 1b) supuși tratamentului complex cu PEG-Intron (PEG-interferon alfa-2b), în doza de 1,5 mcg/kg masă corporală săptămânal, și rebetol (ribavirină), administrată în doze de 800-1000-1200 mg/zi (în funcție de masa corporală). Indicație pentru tratament a fost prezența hepatitei cronice virale C (HCVC), confirmată prin ARN-HCV pozitiv și existența procesului hepatic activ. De asemenea, a fost necesar acordul pacientului și lipsa contraindicațiilor (con-

form Protocolului Național [7] și a recomandărilor [8; 9]).

Materialul colectat a fost prelucrat statistic.

Rezultate obținute

Frecvența și factorii de risc în dezvoltarea hepatitelor cronice și a altor boli cronice difuze ale ficatului

În urma examinării profilactice prin metode clinice, de laborator și paraclinice de investigare, au fost depistați 595 de bolnavi cu maladii cronice difuze hepatice (41,0%). Cele mai frecvente patologii hepatice stabilite au fost hepatopatiile – 21,16% (307) și hepatitele cronice – 10,96% (159). Hepatopatiile – 51,29% (109) și hepatitele cronice – 31,58% (66) mai des au fost determinate la persoanele de sex masculin în grupul bolnavilor cu BCDF. Steatoza hepatică – 20,47% (79) și ciroza hepatică au fost înregistrate cu o frecvență mai mare la femeile din grupul cu BCDF. Hepatopatiile au fost constatate mai frecvent la persoanele depășind vârsta de 40 ani – 52,55% cazuri (289). În această categorie de vârstă au fost mai frecvent depistate steatoza hepatică 19,27% (106) și ciroza hepatică – 3,63% (20), comparativ cu persoanele cu vârsta până la 40 de ani (40% (18); 6,67% (3) respectiv). Totodată, frecvența hepatitelor cronice a fost mai mare în grupul persoanelor cu vârsta mai mică de 40 ani – 53,33% (24) versus cei mai în vârstă de 40 ani – 24,55% (135).

De asemenea, a fost stabilită o influență a masei corpului asupra caracterului patologiei hepatice atestate. 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 deficit ponderal, mai frecvent au fost înregistrate hepatopatii – 65,38% (210) și hepatite cronice – 30,09% (96), versus persoanele obeze – 35,14% (97) și 22,83% (63) respectiv.

În lotul de persoane sănătoase au predominat indivizi cu vârsta mai mare de 40 ani – 76,69% (102), preponderent fără obezitate – 86,47% (115). Raportul femei/bărbați practic a fost egal.

Rezultatele obținute demonstrează că adevărata morbiditate prin patologia hepatică în cadrul populației Republicii Moldova diferă substanțial de informația oferită de MS al RM, bazată pe datele rapoartelor statistice [6].

Unul dintre factorii de risc importanți în evoluția BCDF este prezența ficatului gras nonalcoolic (steatozei hepatice/steatohepatitei) care frecvent se dezvoltă la pacienții obezi. Mortalitatea prin steatoza hepatică nealcoolică (SHNA) pe globul pământesc, conform datelor OMS (2012), variază între 1,6% și 6,8%. În SUA, circa 6 milioane de persoane suferă

de SHA și circa 600000 au ciroză hepatică, cauzată de SHNA.

Obezitatea, ca și diabetul zaharat de tip II, prezintă o pandemie. În anul 2008 au fost înregistrați 1,46 bilioane de adulți cu obezitate și 170 milioane de copii cu masă corporală excesivă.

Investigarea a 1451 de persoane care se considerau practic sănătoase a pus în evidență un surplus de masă corporală în 40,18% (583) cazuri. Printre persoanele cu patologie a ficatului, ponderea obezității a fost înaltă – 50,18% (276), iar în patologia extrahepatică – 39,97% (289). În grupul de pacienți cu ficat gras (109), majoritatea au fost obezi – 98,17% (107).

Un factor de risc cu rol major în apariția și progresarea bolilor cronice difuze ale ficatului este **alcoolul**. Consumul de alcool la nivel global condiționează \approx 3,8% din mortalitatea generală [23]. Circa 4,6% dintre decesele timpurii sunt legate de consumul de alcool [27]. Printre cauzele ce contribuie la apariția bolilor cronice ale ficatului, alcoolul ocupă locul de frunte [5].

Dintre bolnavii cu patologie hepatică investigați, au recunoscut consumul de alcool 35,80% (213) persoane. Cei care consumau sistematic alcool timp de peste 10 ani sufereau de patologii hepatice mai frecvent – în 19,33% (115) cazuri. La acești bolnavi mai des s-au depistat hepatite cronice – în 8,74% (52) cazuri, hepatopatii – 7,06% (42) cazuri. La 0,67% (4) dintre ei a fost diagnosticată ciroza hepatică.

În Moldova, ponderea fumătorilor printre bărbații cu vârsta mai mare de 15 ani este de 43%, iar femeile fumează în proporție de 5% [28]. În grupul de bolnavi cu patologie hepatică ce au recunoscut că fumează mai mult de 10 ani (11,77% – 70), pe primul loc ca frecvență au fost depistate hepatite cronice – 4,87% (29), pe locul doi – hepatopatii – 3,53% (21).

Printre factorii de risc se poate enumera și alimentația neregulată, care manifestă o acțiune negativă asupra unor forme de patologie hepatică. Printre bolnavii cu BCDF, persoanele ce se alimentau de 1-2 ori pe zi au constituit 62,69% (373).

Din 595 de bolnavi cu BCDF, un contact neînsemnat, intermitent cu pesticidele au menționat doar 2,69% (16) persoane, majoritatea fiind diagnosticați cu hepatopatii – 1,85% (11).

La toate cele 1451 de persoane a fost determinată detaliat anamneza. Au recunoscut prezența unor maladii suportate anterior 81,55% (1183 indivizi). Dintre ei, au suportat intervenții chirurgicale anterior 39,81% (471), diverse traumatisme – 18,85% (223). Au recurs frecvent la administrări parenterale de medicamente, transfuzii de sânge sau preparate de sânge în anamneză 18,09% (214) și, respectiv, 7,61% (90) dintre persoanele examinate. S-a înregistrat icter în anamneză la 15,64% (185) dintre indivizi.

În pofida prezenței în anamneză a factorilor de risc menționați mai sus, ce ar putea condiționa apariția maladiilor hepatice, doar o mică parte dintre persoane erau conștiente de prezența la ei a patologiei hepatice – 1,52% (22) din 1451 interogați. Majoritatea însă – 84,08% (1228) – cunoșteau despre prezența la ei a diverselor maladii extrahepatice. Faptele expuse mai sus mărturisesc despre o diagnosticare insuficientă a patologiei hepatice la persoanele din Republica Moldova.

Hepatita cronică și alte forme BCDF: caracteristica clinico-paraclinică (metabólico-hormonală)

În studiul realizat a fost stabilită relația dintre frecvența și caracterul patologiei hepatice depistate și sexul, vârsta și masa corporală a bolnavilor. Printre bărbații cu BCDF predominau bolnavii cu hepatite cronice. La persoanele examinate cu vârsta peste 40 de ani mai frecvent se diagnostica hepatopatiile. La bolnavii cu BCDF și cei supraponderali steatoza hepatică era depistată mai frecvent, comparativ cu persoanele fără exces ponderal. Determinarea activității ALT și AST a scos în evidență o activitate maximă a acestora în hepatitele cronice, iar a histidazei – în ciroza hepatică, comparativ cu valorile respective în alte grupe cu patologii hepatice sau la persoanele sănătoase.

În hepatita cronică s-a depistat un nivel mai înalt al colesterolului, fracției conjugate a bilirubinei și a gama-glutamyltranspeptidazei, comparativ cu valorile respective la persoanele sănătoase. O majorare considerabilă a indicatorilor de colestază a fost înregistrată la bărbați și la persoanele cu vârsta peste 40 de ani. În HC, hepatopatii, steatoză și în ciroza hepatică a fost determinată creșterea veridică a IgM și a CIC. Cele mai înalte valori de IgG s-au atestat la bolnavii cu ciroză hepatică. IgE a crescut cel mai mult în hepatopatii, iar concentrația CIC a fost cea mai înaltă în steatoza hepatică.

A fost determinată influența sexului, vârstei și a masei corporale a pacienților asupra concentrației imunoglobulinelor (A, M, G, E) și CIC. În HC, hepatopatii, steatoză și ciroza hepatică, la bolnavii de sex feminin s-a diagnosticat scăderea activității pseudocolinesterazei. La bolnavii cu hepatite cronice, concentrațiile STH și ACTH au fost mai înalte, comparativ cu parametrii similari la persoanele sănătoase ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Nivelul ACTH a fost mai mare la femei versus bărbații ($p < 0,01$). Surplusul de masă corporală în HC a determinat creșteri mai semnificative de STH ($p < 0,01$), iar ACTH a fost mai scăzut la acest contingent de bolnavi ($p < 0,05$).

În hepatitele cronice se atestă creșterea prolactinei la pacienții cu surplus ponderal ($p < 0,05$) și la persoanele cu vârsta peste 40 de ani ($p < 0,01$).

La pacienții cu HC s-a diagnosticat o concentrație crescută a cortizolului și a aldosteronului, comparativ cu datele respective în lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Nivelul cortizolului în HC a fost mai înalt la femei ($p < 0,01$), la bolnavii cu vârsta peste 40 de ani ($p < 0,01$), normoponderali ($p < 0,01$). În HC, concentrația aldosteronului a fost mai mare la bărbați ($p < 0,01$) și la pacienții supraponderali ($p < 0,01$). La bolnavii cu HC a fost determinată creșterea concentrației triiodtironinei (T_3) ($p < 0,05$), cu scăderea nivelului de tiroxină (T_4) ($p < 0,05$). Aceste modificări au fost mai exprimate la bolnavii cu vârsta peste 40 de ani ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Nivelul mai înalt al triiodtironinei a fost atestat la femei, iar scăderea tiroxinei a fost relevantă la bărbați ($p < 0,01$).

La bolnavii cu HC, valorile insulinei, C-peptidului și indicele de insulinorezistență (HOMA IR) au depășit parametrii stabiliți în lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Concentrația insulinei și a indicelui HOMA IR a fost mai ridicată în HC, versus indicii corespunzători în hepatopatii și în ciroza hepatică ($p < 0,01$, $p < 0,01$). În HC, valorile C-peptidului au fost mai mari, comparativ cu datele respective la bolnavii cu ficat gras.

Hepatita cronică virală B (caracteristica clinico-metabolică și hormonală în funcție de faza virală și de activitatea procesului hepatic)

În evidența noastră s-au aflat 265 de bolnavi, dintre care 138 cu HCVB și 127 cu HCVC. În calitate de lot-martor pentru sindroamele hepatice de bază au servit 62 de persoane sănătoase, iar 30 din persoanele examinate au format lotul-martor la cercetarea statutului hormonal.

Pacienții cu HCVB au fost separați în 4 grupuri, în funcție de faza infecției virale: grupul I s-a constituit din pacienții cu HBeAg+ (21), grupul II – cei cu anti-HBe+ cu activitate minimă a procesului hepatic (56), grupul III – pacienți cu forma anti-Hbe+ cu activitate moderată-maximală (33). Grupul IV a reunit bolnavi cu HCVB cu HBsAg- (negativ), fără ADN viral în sânge, dar în prezența anti-Hbcor+ și/sau anti-HBs+ nevaccinați (28).

Dintre pacienții cu HCVB, 67,39% (93) au fost bărbați și 32,61% (45) – femei. Bolnavi cu vârsta sub 40 de ani au constituit 7,25% (10), mai mari de 40 de ani – 92,75% (128). Majoritatea persoanelor examinate – 76,81% (106) – au avut masă corporală normală (sau redusă), iar 23,19% (32) au fost pacienți supraponderali.

Rezumând rezultatele indicilor biochimici în HCVB forma anti-HBe+ cu activitate minimă, menționăm că modificările cele mai importante au fost diagnosticate la studierea markerilor de citoliză și a indicilor sistemului POL/AOS în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină.

HCVB forma HBeAg+ (grupul I). Indicatorii sistemului POL/AOS. În HCVB forma HBeAg+ a fost diagnosticată creșterea activității aldehidei malonice la toate intervalele cercetării (TEG) versus indicii similari din lotul-martor ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$), mai evidențiate la femei. În grupul de bolnavi analizat s-a observat scăderea veridică a glutathion-reductazei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), catalazei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), ceruloplasminei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) la toate intervalele TEG; a glutathion-peroxidazei la TEG (2); superoxidismutazei la TEG (3), comparativ cu lotul-martor. Cinetica DAM, GR, GP, catalazei, ceruloplasminei e modificată, curbele au aspect aplatizat.

Profilul hormonal. În HCVB forma HBeAg+ a fost determinată hiperprolactinemia la toate intervalele TEG ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu lotul-martor. Nivelul prolactinei a fost influențat de sexul pacienților: mai mare la femei (a jeun și la TEG 2) ($p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu bărbații.

Concentrația somatotropinei la bolnavii din grupul I s-a dovedit a fi mai scăzută (a jeun și la TEG 3) versus parametrii în lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Modificările cineticii hormonului sunt cele mai evidente la 120 min. TEG.

S-a înregistrat scăderea concentrației ACTH (TEG 2) ($p < 0,01$) și hormonogramă aplatizată, comparativ cu parametrii din lotul-martor. Nivelul cortizolului la bolnavii cu HCVB forma HBeAg+ a fost crescut în toate perioadele TEG versus persoanele sănătoase ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Creșterea cortizolului a fost mai evidentă la bărbați ($p < 0,01$), comparativ cu femeile. S-a observat o cinetică monotonă a hormonului, fără o scădere adecvată la 60-120 min. TEG, caracteristică pentru lotul-martor. Cercetarea nivelului de aldosteron concomitent cu alți hormoni ai axului hipofizar adrenal la acești pacienți a pus în evidență scăderea concentrației lui (TEG 2, 3) versus lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Creșterea aldosteronului s-a înregistrat mai târziu (TEG 3), comparativ cu cinetica hormonului în lotul-martor.

Studierea statutului tiroidian la bolnavii cu HCVB forma HBeAg+ a pus în evidență disfuncție tiroidiană în 30,76% cazuri, dintre care hipofuncția tiroidiană s-a diagnosticat numai la bărbații acestui grup. Concentrațiile tiroxinei (T4) și a tireotropinei (TSH) au fost scăzute (a jeun) ($p < 0,01$, $p < 0,01$) versus lotul-martor, iar triiodtironina (T3) nu s-a deosebit semnificativ de valorile ei la persoanele sănătoase. Scăderea nivelului TSH după stimularea cu glucoză și eufilină la TEG (2, 3) este mai accentuată la bărbați. Studiarea cineticii T3 în grupul I de pacienți a înregistrat reducerea concentrației hormonului la TEG (2, 3) versus lotul-martor.

La pacienții cu HCVB forma HBeAg+ au fost studiați parametrii funcției endocrine a pancreasului:

glicemia, insulinemia, nivelul C-peptidului. Am determinat creșterea veridică a insulinei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), C-peptidului ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) la toate intervalele TEG. Analiza comparativă a indicilor studiați a determinat influența sexului, vârstei și masei corpului asupra valorilor C-peptidului, insulinei și indexului HOMA la diferite intervale de timp ale TEG. În grupul I de bolnavi, indicele HOMA a fost înalt la toate intervalele TEG, mai accentuat la bărbați, la persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani și la pacienții supraponderali. În grupul de pacienți cu HCVB, curba cineticii insulinei se deosebește prin creștere întârziată a hormonului (TEG 3). Nivelul glucagonului a fost înalt (a jeun și la TEG 2), în special la pacienții de peste 40 de ani, la toate intervalele TEG.

HCVB forma antiHBe+ cu activitate minimă (grupul II). Indicatorii sistemului POL/AOS. În grupul de pacienți cu HCVB forma anti-HBe+ cu activitate minimă au fost studiați indicii sistemului peroxidării lipidice (POL) și ai sistemului antioxidant (AOS) a jeun și după stimularea cu glucoză și eufilină. Astfel, a fost diagnosticată creșterea activității aldehidei malonice (DAM) la toate intervalele probei TEG ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,01$), comparativ cu indicii din lotul-martor. A fost înregistrată scăderea semnificativă a activității enzimelor: SOD (TEG 2, 3, $p < 0,05$, $p < 0,05$), ceruloplasminei ($p < 0,05$, $p < 0,01$), glutathion-peroxidazei ($p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu parametrii similari la persoanele sănătoase. Glutathion-reductaza ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și catalaza ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) au fost scăzute la toate intervalele de timp TEG versus lotul-martor.

La bolnavii cu anti-HBeAg+ și activitate minimă, curbele cineticii indicilor sistemului POL/AOS au aspect monoton, comparativ cu cele apreciate la persoanele sănătoase. A fost determinată dependența enzimelor AOS de sexul pacienților: scăderea cea mai importantă a GR s-a înregistrat la femei (TEG 2, 3), CP (TEG 1, 2) și catalaza (TEG 1). La bolnavii cu vârsta mai mare de 40 de ani activitatea SOD a fost mai scăzută (TEG 1, 2, 3), iar la cei mai tineri de 40 de ani este mai evidentă reducerea CAT (TEG 3).

Profilul hormonal. În grupul II de bolnavi a fost depistată scăderea somatotropinei a jeun ($p < 0,01$) versus lotul-martor. Concentrația STH a fost mai înaltă la bărbați (TEG 1,2,3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu femeile. Însă curba cineticii STH la bărbați are aspect monoton. În HCVB anti HBe+ cu activitate minimă a fost diagnosticată creșterea prolactinei (TEG 1,2) versus parametrii similari în lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$), mai exprimată la femei (TEG 1,2, $p < 0,05$, $p < 0,05$). Bărbații au avut curba cineticii prolactinei mai monotonă, fără creșterea hormonului după stimulare, caracteristică persoanelor sănătoase. La femeile acesui grup este modificată și reacția pro-

lactinei la stimularea cu glucoză și eufilină – TEG (3) se înregistrează scăderea concentrației hormonului ($p < 0,01$), comparativ cu valorile lui inițiale.

În grupul de pacienți cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală a procesului hepatic s-a apreciat scăderea concentrației ACTH (TEG2, $p < 0,01$), comparativ cu indicele similar în lotul-martor. Curba cineticii ACTH în dinamica TEG în acest grup are aspect monoton, indiferent de sexul pacienților. Aprecierea concomitentă a cortizolului în grupul II a evidențiat concentrații mai crescute la toate intervalele TEG versus lotul-martor. Scăderea concentrației de cortizol a fost atestată la bărbații cu HCVB anti HBe+ activitate minimală la 60-120 min. ale TEG, iar la femei – la 120 min. ale probei.

La pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală este înaltă concentrația aldosteronului (TEG 1, $p < 0,01$), comparativ cu persoanele sănătoase. Creșterea aldosteronului este mai exprimată la femei (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) versus bărbații. Însă, indiferent de sex, se determină aspect monoton al curbelor cineticii hormonului în grupul II, lipsește creșterea la 60-120 min. TEG, caracteristică persoanelor sănătoase.

În acest grup de bolnavi au fost determinate modificări ale statutului tiroidian: scăderea concentrației T3 (TEG 1, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și creșterea concomitentă a TTG (TEG 1, 3, $p < 0,01$, $p < 0,05$), comparativ cu lotul-martor. Concentrația T4 a înregistrat valori mai scăzute la 120 min. TEG în grupul II ($p < 0,05$) versus lotul-martor. TSH a fost mai crescut la persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani ($p < 0,05$) versus pacienții mai tineri. Curbele cineticii T3, T4 și TSH, indiferent de sexul pacienților, au aspect monoton, comparativ cu lotul-martor.

Analiza parametrilor ce caracterizează funcția endocrină a pancreasului la bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală a evidențiat creșterea valorilor glicemiei, insulinemiei, C-peptidului (ICP), indicelui de insulinerezistență HOMA IR (TEG 2, 3), comparativ cu lotul-martor. Creșterea ICP, HOMA IR este favorizată de sexul masculin și de excesul de masă corporală. În grupul II de pacienți este modificată cinetica glucozei, insulinei, C-peptidului și HOMA IR prin creșterea concentrațiilor acestora după stimulare, fără tendință de scădere la 120 min. TEG, caracteristică persoanelor sănătoase.

Hormonul contrainsular glucagonul a fost mai crescut a jeun la bolnavii grupului II versus lotul-martor ($p < 0,01$). Aceste modificări sunt mai exprimate la femei la intervalul de 60 min. TEG ($p < 0,05$), comparativ cu bărbații. Reieșind din cele expuse, menționăm că studierea profilului hormonal în HCVB forma anti-HBe+ cu activitate minimală a evidențiat modificări, care au fost mai exprimate în

dinamica probei de stimulare cu glucoză și eufilină la intervalele de 60-120 min.

HCVB forma anti HBe+ cu activitate moderată-maximală (grupul III). Indicatorii sistemului POL/AOS. Analiza markerilor POL/AOS în grupul III de pacienți a evidențiat creșterea dialdehidei malonice (DAM) (TEG 1, 2) versus indicii în lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). La bolnavii supraponderali, creșterea concentrației DAM a fost mai evidentă (TEG 1, 2, 3) versus valorile la persoanele normoponderale ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$). La bolnavii din grupul III a fost determinată scăderea activității glutathionperoxidazei (TEG 2, 3) în raport cu indicii similari în lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Concomitent, valorile glutathion reductazei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), catalazei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), ceruloplazminei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) substanțial diferă de cele depistate la persoanele sănătoase în toate intervalele probei.

Valorile markerilor SAO (GR, SOD, CP, CAT) au fost influențate de masa corporală. La bolnavii sub 40 de ani a fost scăzută GR (TEG 1,3) versus persoanele peste 40 de ani ($p < 0,01$, $p < 0,05$). În grupul pacienților cercetați, ceruloplasmina a fost mai scăzută la bărbați (TEG 3) în raport cu femeile cu HCVB ($p < 0,01$). Curbele valorilor MDA (TEG 1-3), GR (TEG1-3); GP (TEG 1-3), SOD (TEG 1-3), CAT (TEG 1-3), CP (TEG 1-3) au aspect monoton, fără reacție adecvată la stimularea cu glucoză și eufilină, evidențiată în lotul-martor.

Profilul hormonal. La pacienții cu HCVB forma anti HBe+ cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost determinată scăderea concentrației somatotropinei a jeun ($p < 0,01$), comparativ cu indicele similar în lotul-martor. La bărbații din acest grup de bolnavi, valorile STH (TEG 2) au fost mai joase versus cele la femei ($p < 0,01$). Curba cineticii STH a avut aspect aplatizat, fără diminuarea valorilor la 60-120 minute TEG, evidențiate în lotul-martor.

Analiza rezultatelor prolactinei a determinat o creștere evidentă a valorilor la toate intervalele probei (TEG 1, 2, 3) ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,05$) versus datele apreciate la persoanele sănătoase. Creșterea concentrației prolactinei a fost mai exprimată la bolnavii cu vârsta peste 40 de ani (TEG 2, 3) versus vârsta sub 40 de ani ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Curba cineticii prolactinei a avut aspect monoton, fără creșterea concentrației hormonului la 60-120 minute TEG, caracteristică pentru persoanele din lotul-martor.

La bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală, valorile prolactinei a jeun și la 120 minute TEG au fost mai crescute, comparativ cu cele din grupul cu HCBV anti HBe+ cu activitate minimală ($p < 0,01$, $p < 0,01$).

Aprecierea concomitentă a corticotropinei și cortizolului a pus în evidență dereglări ale metabolismului hormonilor studiați. În grupul III de bolnavi,

nivelul corticotropinei a fost mai scăzut, comparativ cu lotul-martor (TEG 1, 2, $p < 0,05$, $p < 0,01$). Curba cineticii ACTH în acest grup de bolnavi se deosebește de curba la persoanele sănătoase prin lipsa ascensiunii la 60 minute ale TEG, comparativ cu lotul-martor. La femeile acestui grup a fost determinată scăderea ACTH (TEG 2, 3) versus valorile inițiale ale hormonului studiat.

Concentrația cortizolului la pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală a fost mai crescută (la toate intervalele TEG) versus persoanele sănătoase din lotul-martor. Scăderea concentrației cortizolului în grupul III se produce mai târziu (TEG3) și este mai evidentă la femei, similar cu cinetica corticotropinei. Comparând valorile ACTH în dinamica TEG, apreciate în grupul II și III, au fost determinate niveluri mai crescute ale hormonului la pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală, în special la 60 minute TEG.

În HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală a fost determinată creșterea concentrației aldosteronului a jeun, comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,01$). Curba aldosteronului a avut aspect aplatizat, fără creșterea valorilor la 60-120 minute TEG, apreciate la persoanele din lotul-martor. La bolnavii cu HCVB cu activitate moderat-maximală, valorile aldosteronului (TEG 1,2 $p < 0,01$, $p < 0,01$) au fost mai scăzute, comparativ cu indicii apreciați la pacienții cu activitate minimală.

Studierea profilului hormonilor tiroidieni și tireotropinei la bolnavii cu HCVB cu activitate moderată-maximală a evidențiat scăderea concentrației triiodtironinei (T3) a jeun și la finele TEG, comparativ cu valorile persoanelor din lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Concomitent și nivelul tiroxinei a fost mai scăzut la 120 minute TEG ($p < 0,01$) versus indicele la persoanele sănătoase în același interval al probei. La pacienții din grupul III, valorile TSH, de asemenea, au fost scăzute (TEG 2, 3), comparativ cu indicii din lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Curbele T3 și T4 au fost aplatizate versus curbele persoanelor sănătoase. Cinetica tireotropinei are caracter contrar valorilor în lotul-martor. În loc de creșterea TSH la 120 minute TGE, determinată la sănătoși, la bolnavi a fost apreciată scăderea hormonului la 60-120 minute TEG. Nivelul TSH a fost mai crescut (TEG 2, 3) la femei, comparativ cu datele similare la bărbați ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Analiza markerilor funcției endocrine a pancreasului a evidențiat creșterea concentrației glucozei (TEG 1, 2, $p < 0,01$, $p < 0,01$), insulinei (TEG 1, 2, 3, $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), a indicelui de insulinorezistență HOMA IR (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu valorile din lotul-martor. Creșterea HOMA IR a fost mai exprimată la bărbații din grupul

III cu HCVB (a jeun, $p < 0,01$) versus femeile și pacienții normoponderali. Nivelul C-peptidului a fost mai mare la femei a jeun, comparativ cu bărbații ($p < 0,01$). La bolnavii din grupul III cu HCVB a fost modificată cinetica glucozei, insulinei, C-peptidului și HOMA IR – lipsește scăderea concentrației indicilor studiați la finele probei. Concentrația glucagonului la pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală a fost crescută a jeun versus lotul-martor ($p < 0,01$). Creșterea glucagonului a fost mai exprimată la femei (TEG 2), comparativ cu valorile la bărbați ($p < 0,05$).

Datele prezentate reflectă dereglări la nivelul cineticii hormonilor tiroidieni și pancreatici la bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală, care au fost influențate de sexul și masa corporală a pacienților.

Hepatita cronică virală C (HCVC, grupul V). În evidența noastră s-au aflat 127 de bolnavi cu HCVC, cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani, dintre care 52,76% (67) bărbați și 47,24% (60) femei. Persoanele cu vârsta sub 40 de ani au constituit 50,39% (64); cele cu vârsta mai mare de 40 ani – 49,61% (63). Durata maladiei până la un an de la diagnosticare a fost menționată de 49,61% (63) și mai mult de un an – de 50,39% (64). La toți pacienții a fost depistat genotipul HCVC 1b. În funcție de activitatea infecției virale, au fost evidențiate 2 grupuri: grupul Va – bolnavi cu prezența anti-HCV și ARN-HCV cu activitate minimală (22,83% sau 29); grupul Vb – prezența anti-HCV și ARN-HCV în ser și activitate moderat-maximală (77,17% sau 98).

Sindromul citolitic a fost reflectat de activitatea transaminazelor (ALT, AST), monofosfataldolazei (F-1-FA) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină (TEG 1, 2, 3). La bolnavii cu activitate minimală a procesului hepatic valorile transaminazelor nu s-au deosebit semnificativ de cele apreciate la persoanele sănătoase din lotul-martor. Totuși, analiza curbelor cineticii acestor enzime în dinamica TEG a evidențiat unele modificări – lipsește reducerea activității ALT și AST la finele probei (120 min.) până la valorile inițiale, fenomen caracteristic lotului-martor. La bolnavii cu activitate moderat-maximală (grupul Vb) am determinat creșterea veridică a ALT (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și AST (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) la toate intervalele TEG, comparativ cu indicii similari în lotul-martor. Se observă, de asemenea, lipsa scăderii activității acestor enzime la finele probei.

Hepatita cronică virală C. Indicatorii sistemului POL/SAO. Studiarea markerilor sistemului POL/AOS în grupele de bolnavi cu HCVC (Va, Vb) a arătat rezultate neuniforme. În caz de activitate minimală a procesului hepatic (grupul Va) a fost diagnosticată creșterea activității dialdehidei malonice (TEG 1,3,

$p < 0,01$, $p < 0,01$), glutation-peroxidazei (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$), superoxidismutazei (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Dar activitatea glutation-reductazei (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și cea a catalazei (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) s-au dovedit a fi scăzute, deși nivelul ceruloplasminei a fost comparabil cu cel din lotul-martor.

Curbele cineticii DAM și ale markerilor sistemului antioxidant au aspect monoton, lipsește reacția adecvată la stimularea cu glucoză și eufilină, caracteristică persoanelor sănătoase. Parametrii studiați nu au fost influențați de sexul, vârsta și masa corpului pacienților.

Markerii POL/AOS în grupul de pacienți cu HCVC cu activitate moderat-maximală (Vb) au avut următoarele particularități: s-a diagnosticat creșterea DAM (TEG 1, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$), care nu a fost influențată de sexul, vârsta și masa corpului pacienților. A fost înregistrată scăderea activității markerilor AOS la toate intervalele probei: catalazei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), ceruloplasminei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), glutation-reductazei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Însă nivelul superoxidismutazei a fost scăzut doar la 60 min. după stimulare ($p < 0,05$). Activitatea glutation-peroxidazei a fost înaltă la 120 min. TEG ($p < 0,05$) și aceste modificări au fost mai exprimate la bărbați. Scăderea activității SOD (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și a glutation-reductazei (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$) este mai evidentă la pacienții cu vârsta mai mare de 40 de ani. Nivelul ceruloplasminei în grupul Vb a fost cel mai scăzut la bărbați (TEG 1, 2, $p < 0,05$, $p < 0,01$).

Profilul hormonal. Studiarea hormonilor tropi-hipofizari (STH, prolactinei, ACTH) și adrenalii (cortizol, aldosteron) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină (TEG) a pus în evidență modificări ale cineticii acestor hormoni. În HCVC cu activitate minimală a procesului hepatic, somatotropina a fost scăzută a jeun ($p < 0,01$). La bolnavii cu activitate moderat-maximală, scăderea STH s-a produs și la finele probei (TEG 1, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Curba cineticii somatotropinei are aspect monoton, cu reducere importantă a hormonului în grupul Vb la TEG (2, 3).

Cercetarea prolactinei în HCVC în grupele de pacienți Va ($p < 0,05$, $p < 0,01$) și Vb ($p < 0,05$, $p < 0,01$) a determinat creșterea acesteia a jeun și la 60 min. TEG. În HCVC cu activitate minimală, hormonul ACTH a fost crescut în dinamica probei TEG la 120 minute ($p < 0,05$) și scăzut la 60 min. TEG ($p < 0,01$). La bolnavii cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic, nivelul ACTH a fost înalt la toate intervalele probei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Curba cineticii ACTH în grupul Va are aspect monoton, iar cea din grupul Vb este deviată spre dreapta, fără scăderea concentrației

hormonului, caracteristică persoanelor sănătoase.

În HCVC, indiferent de activitatea procesului hepatic, concentrația cortizolului la toate intervalele TEG depășește veridic valorile apreciate la persoanele sănătoase din lotul-martor. În caz de activitate minimală, are loc o scădere ușoară a cortizolului la 120 min. TEG. În grupul Vb s-a diagnosticat reducerea veridică a nivelului de cortizol la 60-120 min. ale TEG, comparativ cu valorile inițiale ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Cinetica cortizolului se aseamănă cu cea depistată la persoanele sănătoase, deși se plasează la valori mai înalte. Concentrația cortizolului a jeun la pacienții cu HCVC cu activitate moderată-maximală este mai crescută ($p < 0,01$) versus bolnavii cu activitate minimală a procesului hepatic.

Studierea concentrației aldosteronului la pacienții cu HCVC a demonstrat creșterea valorilor acestui hormon în caz de activitate minimală (TEG1, $p < 0,01$) și în caz de activitate moderată-maximală (TEG_{1,2}, $p < 0,01$, $p < 0,01$) a procesului hepatic. La bolnavii din grupul Vb, stimularea cu glucoză și eufilină a contribuit la creșterea importantă a aldosteronului la 60 min. TEG ($p < 0,01$), comparativ cu valorile inițiale. În grupul Va acest fenomen lipsește.

La bolnavii cu HCVC a fost studiat statutul tiroidian (T3, T4, TSH, anticorpi antiperoxidază și antitireoglobulina). În toate cazurile a fost efectuată ecografia și/sau scintigrafia glandei tiroide. Puncția-biopsie a fost rezervată cazurilor de necesitate. Examinarea complexă clinico-paraclinică a stabilit în HCVC disfuncție tiroidiană la 41,73% (53), manifestată prin hipertiroidie în 22,83% (29) cazuri și hipotiroidie la 18,90% (24) bolnavi. Am atestat existența interrelațiilor dintre activitatea procesului hepatic și nivelul T3, T4 și TSH.

Pacienții cu activitate minimală a procesului hepatic au avut concentrații de tiroxină comparabile cu cele din lotul-martor. În grupul cu activitate moderată-maximală a HCVC, nivelul T3 (TEG 1, 2; $p < 0,01$, $p < 0,01$) a fost veridic crescut versus lotul-martor. Creșterea T3 comparativ cu persoanele sănătoase a fost înregistrată a jeun și la 60 min. TEG în forma latentă a bolii ($p < 0,05$, $p < 0,01$) și în caz de activitate moderată-maximală a procesului ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Curbele cineticii hormonilor tiroidieni, indiferent de activitatea bolii, au aspect aplatizat, lipsește scăderea adecvată după stimularea TEG, caracteristică persoanelor sănătoase.

Creșterea TSH este mai exprimată la bolnavii cu HCVC cu activitate moderată-maximală, în comparație cu lotul-martor (TEG 1, 2, 3; $p < 0,01$, $p < 0,01$), dar și versus activitatea minimală (TEG 1, 2, 3; $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). În procesele active, concentrațiile T3 (TEG 1, 2; $p < 0,01$, $p < 0,05$) și T4 (TEG 1, 2, 3; $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) depășesc semnificativ valorile hor-

monilor apreciate la grupul de bolnavi cu activitate minimală a HCVC.

Analizând rezultatele obținute, am determinat prezența interrelațiilor nivelului hormonilor tiroidieni T_3 , T_4 , TSH cu tabloul clinic al disfuncției glandei tiroide. La pacienții cu HCVC au fost stabilite manifestări autoimune: la 40,15% (51) erau prezenți anticorpii antitireoperoxidaza și la 18,89% (24) anticorpii antitireoglobulina.

În grupurile Va și Vb de pacienți cu HCVC au fost studiate markerii ce caracterizează funcția endocrină a pancreasului (glicemia, insulinemia, C-peptidul) și glucagonul în dinamica TEG. A fost calculat indicele de insulinerezistență a jeun și la 60 și 120 min. după stimulare. Cele mai importante creșteri de insulină a jeun ($p < 0,01$) și de C-peptid ($p < 0,01$), comparativ cu lotul-martor, au fost apreciate la bolnavii cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic. După stimulare la intervalele de 60 și 120 min. TEG, insulina (TEG 2, 3; $p < 0,01$, $p < 0,01$) și C-peptidul ($p < 0,01$; $p < 0,01$) s-au înregistrat cu valori semnificativ crescute în grupul Vb versus lotul-martor. Curba cineticii acestor parametri în HCVC, indiferent de activitate, este deplasată spre dreapta, lipsește normalizarea indicilor până la valorile inițiale. Indexul de insulinerezistență HOMA IR a fost mai înalt la toate intervalele TEG ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor.

Concentrația hormonului contrainsular (glucagonului) la bolnavii cu HCVC a jeun și la 60 min. TEG depășește veridic parametrii similari în lotul-martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$).

Toate cele expuse sugerează existența modificărilor aparatului insular al pancreasului în HCVC, care sunt mai exprimate în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină la bolnavii cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic.

Tratamentul antiviral al bolnavilor cu hepatite cronice

Grupul de bolnavi cu hepatită cronică de etiologie virală (64) a fost supus tratamentului antiviral cu interferon pegilat $\alpha 2\beta$ (Peg Intron), administrat subcutanat în doza de 180 mcg, o dată pe săptămână, în combinație cu ribavirină 800-1200 mg/zi, în funcție de masa corpului. Din totalul de pacienți, 54 de persoane aveau HCVC (grupul A); 9 – HCVB+D, un pacient – HCVC+ HCVB (grupul B). Indicațiile și contraindicațiile pentru tratamentul antiviral au respectat recomandările (procoloalele) internaționale (EASL etc.) și naționale.

Monitorizarea viremiei a fost obligatorie pentru toți pacienții (încărcătura virală inițială, la intervale de 3, 6, 12 luni de tratament și la 6 luni după finisarea tratamentului). A fost monitorizată dinamica probeilor hepatice de bază și analiza generală a sângelui,

inclusiv valoarea trombocitelor în sânge (o dată în lună). De asemenea, a fost monitorizat nivelul hormonilor tiroidieni și markerii sistemului POL/AOS. Dispariția ARN-HCV după 3 luni de tratament a fost diagnosticată la 64,81% (35), iar prezența – la 35,19% (19) persoane. La pacienții din grupul B cu infecție mixtă (B+D, B+C), dispariția virusului în sânge s-a înregistrat în 30% (3) cazuri.

În grupul A, în primele 6 luni de la inițiere, tratamentul a fost sistat de sine stătător de către 4 persoane (7,41%), iar la altele 4 (7,41%) a fost oprit din motive medicale. După 6 luni, lipsa viremiei s-a atestat la 33 din 46 bolnavi cu HCVC (71,74%), lipsa efectului – la 28,26% (13). Din grupul B, 2 (30%) au încetat folosirea preparatelor de sine stătător, iar sistarea din motive medicale i s-a recomandat unui pacient. Tratamentul a fost continuat de 7 bolnavi. Dispariția viremiei în grupul B după 6 luni de tratament s-a înregistrat la 42,86% (3), iar la 57,14% (4) viremia persista.

Următoarele 6 luni, din 46 pacienți cu HCVC 6 au refuzat tratamentul, iar în 2 cazuri acesta a fost sistat de către medici. Tratamentul a fost finalizat (12 luni) de către 38 de pacienți din grupul A. Dispariția ARN-HCV a fost diagnosticată la 76,32% (29) bolnavi, iar persistența viremiei – în 23,68% (9) cazuri.

Un răspuns adecvat la pacienții din grupul B care au continuat tratamentul (5) a fost obținut la 3 (60%) persoane, viremia a persistat la 2 (40%). Pentru aprecierea răspunsului virusologic stabil a fost studiată concentrația virusurilor C, B, D în ser după un interval de 6 luni de la finalizarea curei de tratament. Din totalul de 38 de bolnavi supuși terapiei antivirale, la examenul repetat s-au prezentat 26 persoane: 24 cu HCVC (grupul A) și 2 din grupul B. Lipsa viremiei după 6 luni de la finalizarea tratamentului a fost înregistrată la 70,83% (17) pacienți din grupul A, prezența viremiei – la 29,17% (7). În grupul B, prezența viremiei s-a determinat la 1 bolnav și lipsa la 1 bolnav.

În rezultatul tratamentului s-a observat că normalizarea transaminazelor, fosfatazei alcaline, gama-glutamyltranspeptidazei (GGTP), scăderea colesterolului, trigliceridelor, CIC, IgA este mai evidentă și se realizează mai timpuriu în HCVC cu activitate minimală. Menționăm creșterea IgA, IgG ca răspuns la tratamentul antiviral, concomitent cu sporirea titrelor de anticorpi antitireoperoxidază (anti-TPO), creșterea concentrației T_3 , T_4 și TSH. În pofida eficacității tratamentului antiviral, la majoritatea bolnavilor cu HCVC nu s-a normalizat activitatea DAM. La 48-72 săptămâni de tratament se mențin valori crescute de ceruloplasmină, CIC, IgA, IgG, SOD, catalază.

Pe durata terapiei antivirale, la bolnavi au fost înregistrate scăderi ușoare ale concentrației de eritro-

cite, leucocite, trombocite, care nu au necesitat sistarea preparatelor. Modificările hematologice menționate au fost reversibile, iar parametrii s-au normalizat către săptămâna a 72-a de monitorizare.

Rezultatele expuse sunt în favoarea eficacității tratamentului antiviral în HCVC (2/3 din pacienți). Sistarea preparatelor pe motive medicale (pe toată durata de tratament) s-a produs la doar 9 (9,57%) dintre bolnavi. Finalizarea curei de tratament a fost refuzată (sistată de sine stătător) de 29 (45,31%) pacienți, ceea ce vorbește despre complianța joasă pentru tratament.

Discuții

Rezultatele obținute indică faptul că morbiditatea reală, cauzată de patologia hepatică în rândul populației republicii noastre diferă substanțial de informația oficială oferită de MS al RM, bazată pe datele rapoartelor statistice. Aceste date relevă faptul că majoritatea bolnavilor cu HC nu cunosc despre prezența maladiei, nu se adresează la medic și nu primesc asistența medicală adecvată, fapt ce duce la evoluția bolii în CH, cu apariția ulterioară a complicațiilor, și la un prognostic nefavorabil.

Datele prezentate au permis evidențierea unui șir de factori de risc prezenți la persoanele examinate, care ar putea favoriza progresarea maladiilor hepatice. Acestea sunt, în primul rând, sexul masculin și vârsta mai înaintată.

În Republica Moldova, printre factorii de risc care influențează substanțial dezvoltarea unui șir de maladii de diferită genă remarcăm: masa corporală excesivă, nivelul înalt de colesterol, alcoolul, fumatul, hipertensiunea arterială etc. Majoritatea autorilor relevă ca factori de risc ce favorizează progresarea HCV B spre ciroza hepatică sexul masculin și vârsta mai înaintată [12]. E necesar de menționat că morbiditatea mai mare a bărbaților, cauzată de hepatitele cronice, e condiționată nu doar de infectarea cu virusul VHB, dar și de infecția cu VHC. Examinarea a 1137 bolnavi cu HC C a relevat predominarea bărbaților (58%) cu vârsta peste 40 de ani.

Studierea markerilor de colestază în hepatita cronică (HC) a depistat o majorare considerabilă a fracțiilor bilirubinei și a GGTP, în special la bărbații cu vârsta peste 40 de ani.

Se presupune că sinteza GGTP poate fi stimulată de excesul de lipide în ficat [19], ca urmare a leziunii hepatocitelor. Posibil, în acest proces este implicată oxidarea peroxidică a lipidelor, activată de majorarea compensată a glutatonei și de excesul sintezei GGTP. A fost demonstrat pe cale experimentală că fermentul dat joacă un rol important în protecția antioxidantă a celulelor ficatului [15].

Determinarea concomitentă a unor markeri ai sindromului imuno-inflamator în BCDF a depistat o

serie de modificări semnificative în concentrația de imunoglobuline și complexe imune circulante.

Persistența de durată a IgM este un indice indirect al tulburării funcției reglatoare a limfocitelor T helperi, ca urmare a lipsei pentru ei a ligandului C_{40} . Astfel, se dereglează transmiterea semnalului costimulator de către B limfocite pentru transferarea sintezei de la IgM la anticorpi de clasa IgG [31; 1].

IgG participă activ la răspunsul imun al organismului, influențând activitatea imunității, atât umorală, cât și celulară, prin furnizarea regulată a răspunsului imun adecvat.

În toate formele de BCDF a fost depistat un nivel crescut al CIC (în ser), în special în HC și în steatoza hepatică ($p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu indivizii sănătoși, pacienții cu hepatopatie ($p < 0,01$) și cu ciroză hepatică ($p < 0,01$). Mărirea concentrației de CIC e mai evidentă la bărbați ($p < 0,05$) și la pacienții fără exces de masă corporală ($p < 0,01$). CIC poate fi depozitat în spațiul perivascular, în cortexul renal și, la rândul lor, contribuie la activarea complementului și la agravarea procesului inflamator, incluzând ficatul [16; 22].

Unul dintre cei mai sensibili markeri ai capacității sintetice a ficatului este pseudocolinesterază (tip II). În cazul cirozei ficatului, sensibilitatea pseudocolinesterazei (pentru diagnosticarea stării de afectare hepatică) ajunge la 88% [29]. În alte forme ale BCDF, sensibilitatea enzimei este de 49%, specificitatea – 61%. Următorul indice care a fost aplicat pentru a evalua sindromul hepatopriv este ceruloplasmina, care este sintetizată în special de ficat și mai puțin de creier, rinichi, mușchi cardiac. Ea este principalul antioxidant intracelular neenzimatic [3]. În HC, hepatopatii este diagnosticată reducerea ceruloplasminei, în comparație cu persoanele sănătoase.

Reieșind din profilul hormonal, menționăm rolul modificărilor acestuia la bolnavii cu diferite forme de boli cronice difuze ale ficatului (BCDF). Printre persoanele cu patologie hepatică, nivelul cel mai înalt de somatotropină a fost diagnosticat în grupul de pacienți cu hepatită cronică, preponderent la persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani și în caz de obezitate.

Cele mai evidențiate schimbări hormonale au fost depistate în hepatita cronică virală B, C cu activitatea moderat maximală a procesului hepatic, îndeosebi în dinamica TEG.

Se presupune că creșterea concentrației STH în hepatitele cronice, determinată în cercetarea noastră, prezintă un mecanism compensator care contribuie la sinteza proteinelor în hepatocitele afectate. Însă, la anumite etape, acest mecanism compensator capătă caracter exagerat și contribuie la surplus de masă corporală și insulinorezistență [20].

Dintre hormonii hipofizari, a fost importantă studierea prolactinei la bolnavii cu BCDF. Prolactina este un hormon indispensabil în realizarea funcției reproductive. De asemenea, se cunosc efectele lui imunostimulatori (creșterea nivelului de interleukine proinflamatoare, în special a IL-6) [14]. Prolactina contribuie la scăderea captării acizilor biliari liberi, glucozei de către adipocite, intervenind în acest fel în metabolismul țesutului lipidic [2]. Capacitatea prolactinei de a interacționa cu insulina la nivelul adipocitelor explică apariția insulinorezistenței periferice [21].

Sistemul ACTH – cortizol trebuie interpretat în complex, deoarece efectele metabolice principale ale corticotropinei se manifestă prin acțiunea ei stimulatorie asupra secreției glucocorticoizilor, în primul rând a cortizolului. Din rezultatele prezentate observăm că, în lotul de pacienți cu patologie hepatică examinați, cele mai crescute valori de corticotropină s-au înregistrat în grupul cu hepatite cronice și în cel cu hepatopatii, urmate de grupul cu steatoză hepatică. Creșterea ACTH este mai evidentă la femei și la persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani, cu masa corpului normală. În ciroza hepatică, valorile ACTH au fost scăzute.

Concentrația cortizolului a fost cea mai înaltă în grupurile de bolnavi cu HC, steatoză și ciroză hepatică, comparativ cu lotul-martor, pe când la pacienții cu hepatopatii indicele nu s-a deosebit semnificativ de valorile persoanelor sănătoase. Creșterile cortizolului au fost mai importante la femeile cu HC, la persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani, în lipsa obezității.

În HCVB și HCVC, cele mai importante modificări de concentrație a ACTH și cortizol au fost diagnosticate la bolnavii cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic în dinamica TEG. Chiar și în infecția ocultă HBV, precum și în HCVB forma anti-HBe+ s-au înregistrat modificări de concentrație a acestor hormoni.

În prezent este dovedit rolul corticotropinei în reacțiile de adaptare a omului la factorii nefavorabili ai mediului, inclusiv la stres. ACTH stimulează regenerarea țesuturilor, inclusiv a ficatului în caz de hepatite toxice. Corticotropina participă, de asemenea, la stimularea reacțiilor imune.

Datele din literatură pledează în favoarea existenței relațiilor între starea funcțională a ficatului (în diferite maladii) și nivelul cortizolemiei. În toate formele de BCDF s-a înregistrat creșterea nivelului de aldosteron, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor. La pacienții cu hepatite cronice, îndeosebi la HCVC și HCVB, în dinamica PEG s-a observat influența surplusului de masă corporală, a sexului masculin asupra hiperaldosteronemiei.

Hiperaldosteronemia trebuie interpretată, mai probabil, ca manifestare timpurie a hipertensiunii portale. Se presupune că persistența de durată a hiperaldosteronemiei influențează viteza dezvoltării fibrozei ficatului [13].

În urma cercetării funcției glandei tiroide în bolile ficatului s-au observat rezultate neomogene ale testării hormonilor T3, T4, TSH apreciate în diverse maladii cronice hepatice. În hepatitele cronice a fost înregistrată creșterea semnificativă a triiodtironinei (T3) și scăderea concentrației de tiroxină (T4), modificările fiind mai exprimate la bărbați și la persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani. Devierile profilului hormonal tiroidian, determinat de noi, posibil se datorează mai multor mecanisme: tulburarea de sinteză a globulinei tiroxin-ligande, modificarea activității sistemelor enzimice D1 și D3, accelerarea metabolismului în ficat și a transportului prin membrana hepatocitară, ceea ce condiționează prevalarea în ser a hormonului T3 activ. [18]. Nu se exclude și implicarea zonei hipotalamo-hipofizare (secreția TSH). Este posibilă influența altor hormoni, în special a cortizolului, nivelul căruia a fost crescut la pacienții cu HC în cercetarea noastră.

Indiferent de forma bolii hepatice, am determinat creșterea concentrației de insulină, C-peptid și a indicelui HOMA IR. Cele mai înalte valori de insulină au fost la pacienții cu hepatite cronice, iar cele mai scăzute – în grupul cu hepatopatii. HOMA IR a fost cel mai mare în hepatitele cronice, iar în ciroza hepatică indicele de insulinorezistență a fost cel mai scăzut (comparativ cu alte forme BCDF, dar nu cu lotul-martor). Valorile C-peptidului însă au fost semnificativ mai scăzute în steatoza hepatică versus alte patologii hepatice.

S-a determinat influența masei corpului și a sexului asupra expresivității creșterii indicelui HOMA IR la bolnavii cu BCDF. În grupurile de pacienți cu hepatite cronice și cu hepatopatii, HOMA IR a fost mai crescut la persoanele supraponderale versus bolnavii normoponderali. În hepatitele cronice și în steatoza hepatică, valorile HOMA IR au fost mai înalte la femei, comparativ cu bărbații.

Cum se explică hiperinsulinemia și insulinorezistența la bolnavii cu BCDF? Ficatul este implicat în realizarea efectelor multiple ale insulinei. În primul rând, insulina asigură transportul spre spațiul intracelular al glucozei, aminoacizilor, Ca, K, Mg; asigură metabolismul glucozei, sinteza glicogenului, proteinelor, trigliceridelor. Concomitent, insulina inhibă glicogenoliza, lipoliza, proteoliza, gluconeogeneza, sinteza ureei și a corpiilor cetoni. Rolul central în realizarea acestor procese îi revine ficatului. În ultimele decenii au fost efectuate cercetări ale valorilor insulinei în bolile ficatului [17; 30]. Un rol important

în dezvoltarea hiperinsulinemiei la bolnavii cu BCDF i se atribuie rezistenței periferice la insulină a țesuturilor muscular și adipos. Se vor lua în considerație și hormonii antiinsulinari, în special corticotropina, cortizolul, somatotropina, glucagonul [17].

Testarea nivelului C-peptidei, apreciat concomitent cu concentrația insulinei, a permis evaluarea funcției beta-celulelor pancreatice la bolnavii cu BCDF. C-peptidul se eliberează în sânge în cantități echimolare cu insulina, aproape că nu se metabolizează în ficat și este excretat pe cale renală [25]. Persistența de durată a insulinorezistenței în hepatitele cronice, steatoza hepatică contribuie la progresarea bolii și la dezvoltarea fibrozei [10].

Astfel, nivelul modificat al insulinei, C-peptidului, hormonilor tropohipofizari (TSH, ACTH, prolactinei), suprarenali (cortizol, aldosteron), tiroidieni (T_3 , T_4) are inițial un rol adaptiv la persoanele cu maladie hepatică, însă, pe parcurs, pot deveni factori ce favorizează progresarea mai rapidă a BCDF, în special a hepatitelor cronice.

Rezumând cele expuse anterior, menționăm existența relațiilor sinergice antagoniste în profilul indicatorilor biochimici și hormonal.

Așadar, la realizarea funcțiilor de bază ale organismului uman participă mecanisme sinergice antagoniste. Aceste interrelații antagoniste există la toate nivelurile organismului: procesele care se produc la nivel de organe, intercelulare, intracelulare. Astfel, adaptarea organismului la acțiunea mediului se realizează în baza oscilațiilor determinate structural și funcțional. Modificările care se produc corespund intensității și frecvenței factorilor exo- și endogeni, ceea ce asigură o homeostază normală a omului sănătos. Deviații ale oricărei funcții în direcția intensificării sau scăderii acesteia pot să apară în diverse procese patologice, inclusiv în patologia hepatică.

Pe parcursul tratamentului bolilor, inclusiv a maladiilor hepatice, este necesară fie suplimentarea verigii deficitare, fie încetinirea activității biosintetice în cazul hiperactivității ei patologice. În prezent sunt multe lacune în ce privește înțelegerea proceselor de adaptare și compensare, dar sperăm că în viitor cunoștințele noi vor contribui la rezolvarea acestor probleme.

Concluzii

1. Examenul profilactic clinico-paraclinic al 1451 de persoane considerate practic sănătoase a pus în evidență prezența bolilor cronice difuze ale ficatului (BCDF) la 41,02% (595) din examinați, dintre care HC au constituit 26,72%, hepatopatiile – 51,60%, ficatul gras – 18,32%, ciroza hepatică – 3,36%.

2. Screeningul clinico-paraclinic al bolnavilor cu BCDF a evidențiat factori de risc cu impact asupra

dezvoltării și evoluției patologiei ficatului: sexul (mai des masculin), vârsta (mai frecvent > 40 ani), intervențiile chirurgicale (39,81%), consumul de alcool (35,80%), obezitatea (50,18%), fumatul (21,51%), alimentația incorectă (62,69%).

3. A fost determinată dependența markerilor sindroamelor hepatice de bază și a profilului hormonal de forma patologiei hepatice, de faza infecției virale (HCVB) și de activitatea procesului hepatic (HCVB, HCVC).

4. Modificările markerilor hepatici de bază și ale profilului hormonal au permis elaborarea criteriilor optime de diagnostic și de diagnostic diferențial al diferitelor forme de BCDF.

5. Diagnosticul timpuriu al modificărilor hepatice în HCVB și HCVC, inclusiv în procesele hepatice cu activitate minimală, este facilitat de determinarea markerilor de citoliză, coleastă și a parametrilor sistemului POL/AOS în dinamica testului de stimulare cu eufilină și glucoză (TEG).

6. În hepatitele cronice, inclusiv HCVB și HCVC, s-au înregistrat modificări veridice ale concentrației hormonilor hipofizari (STH, prolactină), mai accentuate în procesele cu activitate crescută.

7. În hepatitele cronice (HCVB, HCVC) au fost determinate modificări de concentrație și cinetică a ACTH, cortizolului, aldosteronului, care sugerează suprasolicitarea sistemelor de adaptare/acomodare ale organismului bolnav.

8. În hepatitele cronice (HCVB, HCVC) s-a înregistrat dezechilibrul hormonilor tiroidieni, mai caracteristic pentru pacienții cu HCVC cu activitate maximală a procesului hepatic.

9. La bolnavii cu hepatite cronice (HCVB, HCVC) a fost diagnosticată disfuncția părții endocrine a pancreasului, manifestată prin modificarea cineticii insulinei, C-peptidului, glucagonului și dezvoltarea insulinorezistenței.

10. Utilizarea testului de stimulare cu eufilină și glucoză (TEG) în HCVB și HCVC sporește capacitatea diagnosticului timpuriu al modificărilor la nivelul ficatului și al tulburărilor profilului hormonal la bolnavi.

11. Tratamentul biterapiei antivirale (interferon $\alpha 2\beta$ + ribavirină) la bolnavii cu HCVC și HCVB a fost eficient (obținerea răspunsului virusologic stabil) în 70,83% cazuri.

12. Aprecierea concomitentă a markerilor sindroamelor hepatice de bază și a hormonilor implicați în activarea și reglarea lor este utilă pentru înțelegerea mecanismelor patogenetice de dezvoltare a HC și a altor patologii hepatice și contribuie la aplicarea timpurie a corecției dezechilibrului hormonal-metabolic diagnosticat.

Bibliografie

1. Andrieș L., Olinescu L. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chișinău: Știința, 1992, 476 p.
2. Asai-Sato M., Okamoto M., Endo M. et al. *Hypoadiponectinemia in lean lactating women: prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes*. In: *Endocr. J.*, 2006; nr. 53, p. 555-562.
3. Bhardwaj P. *Oxidative stress and antioxidants in gastrointestinal diseases*. In: *Tropical Gastroenterology*, 2008, p. 1-5. www.tropicalgastro.com.
4. Colombo M., R de Franchis, M.U. Mondelli. *EASL. Clinical practice Guidelines: management of chronic hepatitis B*. In: *J. Hepatology*, 2009; nr. 50, p. 16.
5. Dumbrava V.-T., Berliba E., Lupașco Iu. *Ficatul și alcoolul. Monografie*. Chișinău, 2008, 298 p.
6. Dumbrava V.-T., Proca N., Lupașco Iu., Harea Gh. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova*. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2013, nr. 5(50), p. 7-12.
7. Dumbrava V.-T., Țurcan A., Holban T., Țurcan S., Tofan-Scutaru L., Lupașco Iu., Berliba E. *Hepatita virală C cronică la adult. Protocol Clinic Național*. Chișinău, 2008, 40 p.
8. *EASL. Clinical practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B*. In: *Journal of Hepatology*, 2009, v. 50, p. 227-242.
9. *EASL. Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease*. In: *Journal of Hepatology*, 2012; nr. 57, p. 399-420.
10. Eguchi Y., Eguchi T., Mizuta T, Ide Y., Yasutake T., Iwakiri R., Hisatomi A., Ozaki I., Yamamoto K., Kitajima Y. et al. *Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease*. In: *Gastroenterol.*, 2006; nr. 41, p. 462-469.
11. Esteban J.J., Saulea S., Quer J. *The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe*. In: *J. Hepatology*, 2008; nr. 48, p. 148-162.
12. 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.
13. Forrest E.H., Thorburn D., Spence E. et al. *Polymorphisms of the renin-angiotensin system and the severity of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection*. In: *Journal of Viral Hepatitis*, 2005; nr. 12, p. 519-524.
14. Friedrich N., Schneider H.J., Spielhagen C. et al. *The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers – cross-sectional findings from the population-based Study of Health in Pomerania*. In: *Clinical Endocrinology*, 2011; nr. 75, p. 561-566.
15. Karp D.R., Shimooku K., Lipsky P.E. *Expression of gamma-glytamyl transpeptidase protects. Ramos β-cells from oxidation induced cell death*. In: *J. Biol. Chem.*, 2001; nr. 276, p. 3798-3804.
16. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology (principles and practice)*. In: Springer, 2002, 825 p.
17. Lupașco Iu. A. *Interrelația funcției exo- și endocrină a pancreasului cu hepatită cronică*. Autoreferatul tezei de dr. șt. med. Chișinău, 2000, 67 p.
18. Malik R., Hodgson H. *The relationship between the thyroid gland and the liver*. In: *Quart. J. Med.*, 2002; nr. 95(9), p. 559-569.
19. 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.
20. Özkan T., Sağlam H. *Hormonal side effects of interferon-a therapy in children with chronic hepatitis B infection*. In: *The Turkish J. of Gastroenterology*, 2007, vol. 18, nr. 2, p. 126-128.
21. 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.
22. Recanelli V., Rehmann B. *The liver as an immunological organ*. In: *Hepatology*, 2006; nr. 43, p. 952-962.
23. Rehm J., Mathers C., Popova S., Thavncharoensap M., Teerawattananon Y., Patra J. *Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders*. In: *Lancet*, 2009; nr. 373, p. 2223-2233.
24. Sears D. *Fatty liver*. <http://medicine.medscape.com/article/175472print.2010jau5.1-14>
25. Wahren J., Ekberg K. and Jornvall H. *C-peptide is a bioactive peptide*. In: *Diabetologia*, 2007, vol. 50, nr. 3, p. 503-509. View at Publislicher View at Google Scholar View at Scopus.
26. WHO. *Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020*. 2013, 11 January. http://www.who.int/nmt/events/2012action_plan_20120726.pdf
27. WHO. *European Status Report on Alcohol and Health, 2010*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010.
28. ВОЗ. *Основные показатели здоровья в Европейском регионе*, 2013.
29. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. Москва: Изд. Медицина, 2000, 540 с.
30. Окорочков 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.
31. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология (перевод с английского)*. Москва: Изд. Мир, 2000, 581 с.

Prezentat la 14.10.2014

Iuliana Lupașco, conf. cerc., dr. med.,
șeful Laboratorului de gastroenterologie,
USMF N. Testemițanu,
Tel.: 079438946
e-mail: flowercat_2004@yahoo.com