

8. S. Boccato, R. Pistis, F. Noventa et al. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J. Viral Hep.* 2006;13: 297-302.
9. N.H. Afdhal. Debate: Are noninvasive tests ready to replace liver biopsy?. *Clinical Care Options*, 2006; 1-26.
10. A.K. Burroughs, E. Cholongitas. Noninvasive tests for liver fibrosis: encouraging or discouraging results? . *J.Hepatology* 2007; 46: 751-755.
11. Anna Wieckowska, A.J. McCullough, A. Feldstein. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2008; 46, no. 2: 582-589
12. Z.D. Goodman. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J. Hepatology*, 2009; 47:589-607.

HEPATITA AUTOIMUNĂ – ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE

Elina Berliba, Vlada Dumbrava, Nicolae Proca, Ana Popescul

Clinica Medicală Nr 4, Disciplina Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Autoimmune hepatitis – clinical evolutive issues

Autoimmune hepatitis is now accepted as a chronic disease of unknown cause, characterized by the presence of interface hepatitis and portal plasma cell infiltration on histologic examination, hypergammaglobulinemia, and autoantibodies. Autoimmune hepatitis reflects a complex interaction between triggering factors, autoantigens, genetic predispositions, and immunoregulatory networks. Immune serum markers frequently are present, and the disease often is associated with other autoimmune diseases. The study aimed to research the clinical and laboratory autoimmune hepatitis and evaluation of immunosuppressive therapy in these patients.

Rezumat

Hepatita autoimună este acceptată în prezent ca o afecțiune cronică a ficatului de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamație periportală și infiltrat plasmocitar la examenul histologic; hipergamaglobulinemie și prezența de autoanticorpi. Hepatita autoimună reflectă o interacțiune complexă între factorii trigger, autoantigeni, predispoziția genetică și mecanismele imunoreglatorii. Frecvent sunt prezenți marcheri serologici imuni și afecțiunea deseori se asociază cu alte maladii autoimune. Scopul studiului constă în cercetarea particularităților clinice și paraclinice a hepatitei autoimune și evaluarea tratamentului imunosupresiv la acești pacienți.

Actualitatea

Hepatita autoimună (HAI) reprezintă o afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută, cauzată de atacul imun necontrolat îndreptat asupra hepatocitelor ca urmare a pierderii toleranței imune pentru antigenele hepatice proprii, caracterizată prin inflamație periportală și infiltrat plasmocitar la examenul histologic; manifestată prin semne clinice hepatice și extrahepatice, hipergamaglobulinemie, prezența de autoanticorpi, răspuns favorabil la imunosupresoare în majoritatea cazurilor [3,5].

Frecvența hepatitei autoimune în rîndul afecțiunilor hepatice cronice variază de la 11% la 23% [2]. Hepatita autoimună constituie 6% dintre indicațiile pentru transplant hepatic în S.U.A. și 3% în Europa [11]. În populația caucaziană incidența hepatitei autoimune tip 1 este estimată la 0,1-1,9 cazuri la 100000 populație în an. Incidența bolii în Europa și America de Nord este de la 50 pînă la 200 cazuri la 1 mln de populație. Prevalența maladiei este de 17 cazuri la 100000 de persoane, înregistrându-se mai frecvent grupurile etnice nord-europene și caucaziene cu genotipurile HLA-DR3 și HLA-DR4 [4,7]. Anomaliile imunogenetice asociate cu manifestările și severitatea hepatitei autoimune diferă în raport cu aria geografică, astfel, haplotipul HLA B8 DR3, asociat cu severitatea afecțiunii, este frecvent întâlnit în populația albă nord-vest europeană,

nord-americană și australiană, în timp ce populația japoneză se caracterizează prin asocierea cu haplotipul HLA B54 DR4 și cu debutul la vârste mai înaintate.

Se determină preponderent la persoanele de sex feminin (70-80%), raportul femei/bărbați fiind de 4/1-10/1, incidența maximă este situată între 10-30 de ani și între 45-70 de ani [2].

În Republica Moldova a crescut vertiginos în ultimii 5 ani numărul persoanelor ce suferă de patologia hepatică autoimună. Și cel mai grav este faptul că această maladie atacă în special persoanele tinere, apte de muncă, fapt ce determină scăderea atît a nivelului calității vieții acestor persoane, cît și nivelul economic al țării.

Etiologia HAI nu este soluționată. Se presupun ca factori declanșatori virusurile sau alți agenți ai mediului exterior: bacterii, toxine, medicamente (interferon, minociclină, alpha metildopa, oxiphenisatin, nitrofurantoin, acid tienilic) [5,8]. În faza inițială ca răspuns la pătrunderea virusului sau a altui agent declanșator în organism se observă creșterea sintezei unui șir de citochine și gama interferonului, care intensifică expresia HLA clasa I și induce expresia HLA a clasei a II-a pe hepatocite. Hepatocitele, la rândul lor, capătă proprietatea de a funcționa ca celule antigen prezentatoare [4,19], astfel urmând distrugerea hepatocitului.

Scopul

Studierea particularităților clinico-paraclinice ale funcției hepatice la pacienții cu patologie hepatică autoimună și evaluarea pacienților cu hepatită autoimună după tratamentul imunosupresor.

Material și metode

În lotul de studiu au fost examinați 52 pacienți cu patologie hepatică cronică din diferite localități ale republicii: 65,4% (34) femei și 34,6% (18) bărbați; Dintre care 51,9% (27) în vârstă sub 40 ani, iar 48,1% (25) - peste 40 ani, vârsta medie a alcătuit $40,5 \pm 1,6$ ani (figura nr.1).

În funcție de etiologie, pacienții cu patologie hepatică cronică au fost repartizați în următoarele loturi (figura nr 2): 42,3% (22) pacienți, la care s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică de genă autoimună (HAI); 57,7% (30) pacienți cu hepatită cronică de etiologie virală (HCV).

Lotul martor (I) a fost alcătuit din 20 persoane practic sănătoase - 55% (11) bărbați și 45% (9) femei, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale.

În scopul stabilirii diagnosticului de hepatită cronică s-a efectuat un complex de cercetări clinice, de laborator și instrumentale.

Particularitățile acestui studiu a constatat în determinarea markerilor specifici care indică procesul autoimun: anticorpi antinucleari (ANA), anticorpi antimitocondriali (AMA), ANCA (anticorpi anti citoplasmă neutrofilică), AFL (anticorpi antifosfolipidici), ACL (anticorpi anticardiolipidici), anticorpi anti-LKM (anticorpi microsomiali anti ficat-rinichi), anti-SLA (anticorpi anti antigen solubil hepatic), anti-LP (autoanticorpi anti antigen specific ficat pancreas), anti ds DNA.

Rezultatele cercetărilor clinice au fost prelucrate logic și statistic conform unui program special.

Rezultate și discuții

Hepatita autoimună a fost stabilită la 42,3% (22) pacienți, înregistrându-se mai frecvent la femei – 90,9% (20) decât la bărbați 9,09% (2). La pacienții cu HAI vârsta medie a constituit $45 \pm 1,7$ ani, au predominat persoanele cu vârstă peste 40 de ani – 63,6% (14).

Analiza rezultatelor clinice a atestat prezența mai frecventă a următoarelor sindroame: hepatomegalia, depistată la 72,7% (16) pacienți, sindromul asteno-vegetativ – 100% (22), dispeptic – 77,2% (17), sindromul dolor – 63,6% (1), splenomegalia 68,1% (15). Într-un număr mai redus de cazuri s-a înregistrat sindromul articular - 31,8% (7), icterul 31,8% (7), edemele 18,1% (4). De notat că la pacienții acestui grup a fost prezent sindromul endocrin 22,7% (5),

pierdere ponderală 22,7% (5), sindromul anemic 27,7% (6) – manifestări care nu s-au depistat la pacienții cu hepatită cronică virală.

Cercetarea minuțioasă a pacienților a relevat prezența maladiilor concomitente, dintre care au prevalat tiroidita autoimună 31,8% (7), pancreatita cronică 63,6% (14), boala de reflux gastroesofagian 27,7% (6). La 3 (13,6 %) pacienți hepatita autoimună s-a asociat cu ciroza biliară primitivă.

Diagnosticul de bază la 31,8% (7) pacienți s-a complicat cu varice esofagiene de diferit grad; în 13,6% (3) cu encefalopatie.

Analiza comparativă a aminotransferazelor în toate loturile de pacienți cu hepatită cronică a scos în evidență valori mai crescute ale ALT în HAI ($p < 0,05$) comparativ cu hepatita cronică virală (tab. 1). Activitatea AST s-a apreciat mai majorată în HAI versus HCV ($p < 0,001$). În hepatita autoimună s-au determinat valori ale ALT de 7,6 ori mai crescute versus control, și valori ale AST de 7,5 ori mai ridicate versus control, ceea ce corespunde cu datele bibliografice.

Modificările sindromului colestatic s-au dovedit a fi moderat crescute în ambele grupe de pacienți, însă mai exprimate în grupul pacienților cu hepatită autoimuna comparativ cu HCV, și, s-au manifestat prin majorarea bilirubinei totale și fracției neconjugate, fosfatazei alcaline, nivelului γ -GTP.

Confruntarea indicilor ce reflectă sindromul hepatodepresiv la pacienții cu HAI a relevat reducerea semnificativă a tuturor parametrilor acestui sindrom. Cele mai scăzute valori ale indicelui protrombinei și albuminelor s-au constatat în lotul pacienților HAI, ceea ce denotă alterarea mai gravă a funcției de sinteză hepatică la bolnavii cu HAI comparativ cu HCV.

Tabelul nr. 1. Sindroamele biochimice la pacienții cu HAI, HCV

Indicii	Lotul martor - I (n=20)	HAI – II (n=22)	HCV – III (n=30)	p II - III
ALT U/l	24,76±1,34	189±33,28***	111,68±13,63	p<0,05
AST U/l	19,42±1,26	146,65±27,21***	76,65±7,91	p<0,001
Protrombina (%)	86,6±0,76	77,2±3,12**	89,7±2,99	P<0,01
Proteina totală (g/l)	75,2±0,40	73,07±2,09	78,5±1,60	P<0,05
Albumina serică (g/l)	50,9±1,58	34,33±1,52***	44,9±1,40	P<0,001
Bilirubina totală (mcmol/l)	11,48±1,04	54,18±16,56*	20,41±2,5	p<0,05
Bilirubina conjugată (mcmol/l)	1,04±0,40	10,93±9,80*	5,73±1,17	p>0,05
Fosfataza alcalină (U/l)	172,0±7,68	350,89±33,51***	231,2±28,8	P<0,01
γ -GTP (U/l)	29,16±2,45	82,06±13,04***	68,9±6,44	p>0,05

Notă: *- $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ -diferența dintre lotul I și lotul II.

Compararea marcherilor sindromului imuno-inflamator a evidențiat creșterea veridică a limfocitelor ($p < 0,01$) în toate loturile; nivel concludent majorat al nesegmentatelor în HAI comparativ cu HCV ($p < 0,01$): VSH mai accelerat la pacienții cu HAI ($p < 0,001$). În HAI nivelul CIC s-a determinat crescute iar în HCV – moderat scăzute, ceea ce pledează în favoarea faptului că în HAI predomină sindromul imuno-inflamator.

Ig G s-a depistat crescută în ambele grupe de pacienți, însă în HAI nivelul IgG s-a determinat veridic mai majorat atât versus lotul martor ($p < 0,001$), cât și HCV ($p < 0,01$). Modificările parametrilor imunității celulare se deosebesc prin reducerea limfocitelor T-totale ($p < 0,01$) și T-active la pacienții cu HAI ($p < 0,001$)

Rezultatele prezentate relevă majorarea veridică a dimensiunilor ficatului la pacienții cu HAI ($p < 0,05$) comparativ cu HCV. Modificările scintigrafice sunt mai pronunțate în HAI comparativ cu HCV. Splenomegalia este mai evidentă la pacienții cu HAI față de cei cu HCV.

Tabelul nr. 2. Indicii imunității umorale la pacienții cu HAI, HCV

Indicii	Lotul martor – I (n=20)	HAI – II (n=22)	HCV – III (n=30)	p II - III
Ig A (g/l)	2,45±0,10	4,09±0,29***	2,71±0,21	p<0,001
Ig M (g/l)	0,81±0,04	3,14±0,16***	1,92±0,11	P<0,001
Ig G (g/l)	10,66±0,31	29,69±2,22***	23,71±10,2	p<0,01
CIC (UDO)	94±8,36	324,0,5±59,66***	69,9±10,73	p<0,001

Notă: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - diferența dintre lotul I și lotul II

Pentru confirmarea diagnosticului de hepatită autoimună s-a apelat la determinarea markerilor autoimuni. Cel mai frecvent s-au depistat anticorpii antinucleari (ANA), care au fost prezenți la 54,5% dintre pacienți și anticorpii Anti-LKM (anticorpi microsomiali anti ficat-rinichi), determinați la 40% din pacienții examinați. Anticorpii antimitocondriali (AMA) s-au apreciat în 31,2%, iar anticorpii antifosfolipidici și anticardiolipidici s-au determinat aproximativ în 28%. Nivelul înalt al crioglobulinelor s-a depistat la 75% pacienți dintre examinați.

Tratamentul pacienților cu hepatită autoimună

Medicația principală în tratamentul HAI este terapia imunosupresivă [16]. Tratamentul imunosupresiv corect administrat reduce morbiditatea și prelungeste supraviețuirea. Mortalitatea se micșorează în decurs de 5 ani de la 50 % până la 20 %, iar frecvența remisiunilor induse medicamentos atinge 65-80 % [15,18]. A fost demonstrată supraviețuirea la 10 ani în 90 % cazuri de pacienți precirolici sub influența terapiei cu glucocorticosteroizi. Indicațiile pentru tratamentul imunosupresiv sunt individuale pentru fiecare pacient aparte și pot fi absolute, relative sau reținere de la tratament [8,10,20].

Tratamentul imunosupresiv poate fi realizat prin monoterapie cu prednizolon sau terapie combinată (prednizolon și azatioprină). Ambele scheme de tratament sunt uniform eficiente: supraviețuirea timp de 5 și 10 ani pe fondalul imunosupresiei adecvate a constituit 94 % și 90 % corespunzător.

Eficacitatea tratamentului este evaluată prin monitorizarea simptoamelor clinice (astenie fizică, artralgi, anorexie) și a răspunsului biochimic (ALT, AST, bilirubină și fracțiile ei, concentrație a gamaglobulinelor etc.). Testele de laborator se vor efectua după 2 săptămâni de la instalarea tratamentului, iar ulterior la fiecare 3 luni.

Durata medie a tratamentului imunosupresiv este de 2-3 ani, dar deseori este oportună continuarea unei doze mici de menținere. Stoparea terapiei imunosupresive este efectuată în caz de remisiune, eșuarea tratamentului, răspuns incomplet sau efecte toxice pronunțate la medicament.

Pacienții cu hepatită autoimună studiați au administrat tratament cu prednizolon.

Analiza comparativă a sindroamelor clinice și a manifestărilor acestora la pacienții monitorizați în acest lot a demonstrat o ameliorarea clinică și paraclinică după tratament: manifestările sindromului asteno-vegetativ au dispărut la 27% (6) pacienți, la 73% (16) dintre bolnavi păstrându-se și după tratament; ameliorarea sindromului dolor abdominal am constatat la 30,6% (7) bolnavi, semnalând reducerea lui de la 62,6% (14) până la 32% (7) postcurativ; involuția fenomenelor dispeptice s-a determinat la 14,2% (4) pacienți, totodată la 63% (15) bolnavi au persistat și după tratamentul efectuat. La pacienții medicați în program tradițional icterul a dispărut în 22,8% (4) cazuri, atestându-se la finele tratamentului la 3 (18%) bolnavi.

Tabelul nr. 3. Evoluția indicilor biochimici la pacienții cu HAI după tratament

Indici	Inițial	După tratament
ALT (U/I)	189±33,28***	74±25,86
AST (U/I)	146,65±27,21***	64±29,73
Bilirubina totală (mcmol/l)	54,18±16,56*	31,14±14,42
Bilirubina neconjugată (mcmol/l)	26,59±9,80*	19,12±7,85
Proteina totală (g/l)	73,07±2,09	76,21±3,04
Albumina (g/l)	34,33±1,52**	48,52±1,34
Indicele protrombinic (%)	77,2±3,12	80,1±3,62

Notă: *- $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ - diferența dintre indicii biochimici pînă la tratament și după tratament.

Ficatul a revenit la dimensiuni normale la 4 (18%) pacienți, în 55% (12) situații s-a constatat micșorarea dimensiunilor ficatului. Dimensiunile splinei s-au normalizat la 8 (36%) pacienți.

Terapia imunosupresivă a influențat benefic atât evoluția sindroamelor clinice cât și parametrilor biochimici la pacienții cu HAI. În urma tratamentului imunosupresor s-a determinat o ameliorare a sindroamelor citolitic și colestatic. Valorile ALT s-au micșorat de 2,5 ori, cele ale AST de 2,3 ori.

La fel s-a determinat și o scadere vădită a nivelului bilirubinei totale (de 1,6 ori), precum și a fracției ei neconjugate (de 1,3 ori). Tratamentul complex de asemenea a influențat pozitiv evoluția sindromului hepatopriv. S-a constatat creșterea veridică a protrombinei ($p < 0,05$) și majorarea albuminei ($p < 0,01$). Conform surselor bibliografice tratamentul trebuie continuat pînă la atingerea remisiunii/eșecului terapeutic/răspunsului incomplet sau apariția toxicității medicamentose [5,7,18].

Concluzii

- În tabloul clinic al pacienților cu hepatită autoimună predomină sindromul asteno-vegetativ (100%), sindromul dispeptic (77,2%), hepatomegalia (72,7%) și splenomegalia (68,1%) versus pacienților cu hepatită cronică virală, la care aceste manifestări au o pondere mai mică. La fel au fost prezente și sindroamele: articular (31,8%), endocrin (22,7%); edemele (18,1%) și icterul (31,8%), manifestări ce nu s-au determinat la bolnavii cu hepatită cronică virală. Perturbările clinice sunt mai severe în hepatita autoimună versus hepatitei cronice virale.
- La pacienții cu hepatită autoimună s-a constatat veridic mai pronunțat sindromul de citoliză și hepatodepresiv comparativ cu hepatita cronică virală.
- Modificările imunologice umorale esențiale se caracterizează prin creșterea IgG și CIC la bolnavii cu hepatită autoimună versus pacienții cu hepatită cronică virală. La fel s-a determinat o creștere semnificativă a nivelului limfocitelor T-tfr și diminuare a limfocitelor T-tfs comparativ cu lotul martor.
- Cercetarea markerilor autoimuni la pacienții cu hepatita autoimună a relevat predominarea nivelului crescut al anticorpilor antinucleari (54,5%), anti-LKM (43%), anti-ANCA, anticorpi antifosfolipidici, anticorpi anticardiolidici (aprox. 30%) ceea ce a contribuit la argumentarea diagnosticului.
- Tratamentul imunosupresiv cu prednizolon la pacienții cu hepatită autoimună a exercitat un efect benefic în evoluția sindroamelor clinice, a markerilor de citoliză (reducerea activității ALT, AST) și de coleastăză (micșorarea nivelului γ -GT, bilirubinei totale) și ameliorarea indicilor hepatopriv.

Bibliografie

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, *et al.* International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929-938
2. Bittencourt PL, Farias AQ, Porta G. Frequency of concurrent autoimmune disorders in patients with autoimmune hepatitis: effect of age, gender, and genetic background. *J Clin Gastroenterol.* 2008, 42(3): 300-5
3. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology* 2002; 36(2): 479-97
4. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis in Sleisenger and Fordtran's. *Gastrointestinal and Liver diseases.* 8-th edition. Saunders ELSEVIER. Philadelphia 2006:1869-1884.
5. Czaja AJ. Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(3): 298-305
6. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
7. Dumbrava V, Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Chișinău, 2005, 334 p.
8. Dumbrava V. Bazele hepatologiei. Hepatita autoimună. Berliba E., Dumbrava V., Lupașco Iu. Volumul II. Chișinău, 2010. p.6-36.
9. Grigorescu Mircea. Hepatitele autoimune in *Tratat de hepatologie.* București. 2004. p. 539-553.
10. Ishibashi H, Komori A, Shimoda S. Guidelines for therapy of autoimmune liver disease. *Semin Liver Dis* 2007, 27(2): 214-26
11. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, *et al.* Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunopathol* 1997; 84:223-243.
12. Larsen FS. Treatment of patients with severe autoimmune hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54(1): 57-63
13. Lohse AW, Hennes E. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatol Res.* 2007, 37 (3): 509
14. Manns M. P. Autoimmune hepatitis // In: Schiff's diseases of the liver. 8 th ed. – Lippincott-Raven. – 1999. – P. 919-935.
15. Rrawitt E.L. Clinical features and management of autoimmune hepatitis // *World J. Gastroenterol.* 2008, vol. 14. p. 3301-3305
16. Soloway RD, Hewlett AT. The medical treatment for autoimmune hepatitis through corticosteroid to new immunosuppressive agents: a concise review. *Ann Hepatol.* 2007, 6(4): 204-7
17. Stanciu Carol. Boli cronice hepatice, ghid de diagnostic și tratament. Hepatitele autoimune – Diculescu M. și coaut. Editura Junimea, Iași, 2008, p. 9-20.
18. Takahashi H. Current topics relating to autoimmune hepatitis diagnosis and therapy. *Hepatol Res.* 2007, 37 (3): 510-4
19. Wolf C. David. Autoimmune Hepatitis . *Dig Dis Sci,* 2009, 54:2519-2522.
20. Буеверов А.О., Долмагамбетова Е.С. Аутоиммунный гепатит с аномальновысоким уровнем сывороточного альфафетопротеина. *РЖГГК.* 2010. Т XX, N 1, 69-74.

HEMODINAMICA PULMONARĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ
Olga Corlăteanu, Eugen Tcaciuc, Diana Medvețchi-Munteanu, Serghei Matcovschi
Clinica medicală nr.1, Departamentul Medicină Internă,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Summary

Pulmonary circulation in patients with liver cirrhosis

Major vascular pulmonary complications of chronic liver diseases are hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. We determined with echocardiography