

loci for Crohn's disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. In: Nat. Genet., 2007, 39, p. 596-604.

29. Lakatos P.L., Fischer S., Lakatos L. et al., *Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"?* In: World J. Gastroenterol., 2006, 12, 1829-1840.

30. Makharia G.K., Sood A. Midha V., *A randomized double blind, placebo-controlled trial of a probiotic preparation, VSL#3, for the treatment of mild to moderate active ulcerative colitis.* In: Gastroenterol., 2008, 701, p. 861-866.

31. Hafner S., Timmer A., Herfart H. et al., *The role of domestic hygiene in inflammatory bowel disease: hepatitis A and worm infestation.* In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, 20, p. 561-566.

32. Buening J., Homann N., von Smolinski D. et al., *Helmints as governors of inflammatory bowel disease.* In: Gut, 2008, 57, p. 1182-1183.

33. Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. et al., *Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial.* In: Gastroenterol., 2005, 128, p. 825-832.

34. Bach J.F., *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.* In: N. Engl. J. Med., 2002, 347, p. 911-920.

35. Russel M.G.V.M., Engels L.G., Muris J.W. et al., *"Modern life" in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors.* In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2008, 10, p. 243-249.

36. Bernstein C.N., Rawsthorne P., Cheang M. et al., *A population-based case control study of potential risk factors for IBD.* In: Am. J. Gastroenterol., 2006, 101, p. 993-1002.

37. Dubinsky M., *What is the role of serological markers in IBD? Pediatric and adult data.* In: Dig. Dis., 2009, 27(3), p. 259-268.

38. Бочков Н.П., *Генетические основы болезней кишечника.* В: Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999, 6, с. 7-13.

Rezumat

Articolul reflectă opiniile moderne privind mecanismele patogenice ale bolilor inflamatorii intestinale. Sunt analizate ipotezele patogenetice actuale și rolul factorilor genetici și imunologici, inclusiv caracteristicile de imunitate înăscută și adaptivă. Sunt descrise mecanismele posibile de influență a dereglărilor de microfloră intestinală și a factorilor mediului asupra apariției și progresiei de inflamație cronică nespecifică în intestin.

Summary

In the article is reflected current view on the pathogenetic mechanisms of the onset and progression of inflammatory bowel disease. Actual pathogenetic hypotheses are examined and the role of genetic and immunological factors including characteristics of innate and adaptive immunity is analyzed. Possible mechanisms of influence of intestinal microflora and environmental factors on the initiation and progression of chronic nonspecific inflammation of the intestine are described.

Резюме

В статье отражены современные взгляды на патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника. Рассмотрены актуальные патогенетические гипотезы и проанализирована роль генетических и иммунологических факторов, в том числе особенностей врожденного и приобретенного иммунитета. Описаны возможные механизмы влияния изменений микрофлоры кишечника и факторов окружающей среды на возникновение и прогрессирование хронического неспецифического воспаления в кишечнике.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C ȘI STAREA FUNCȚIONALĂ A GLANDEI TIROIDE

Iulianna Lupășco, dr. în medicină, conf. cercet.
USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere.

Hepatitele cronice și cirozele hepatice reprezintă o problemă majoră a hepatologie moderne [4]. O particularitate a infecției cu VHC cronică este dezvoltarea manifestărilor sistemice extrahepatice, care agravează evoluția bolii de bază [5]. Starea funcțională a glandei tiroide în HC de etiologie VHC este importantă, deoarece funcția tiroidiană determină, în mare parte, starea echilibrului imunologic al întregului organism și prin mecanisme indirecte influențează evoluția bolii hepatice. După datele diferitelor autori frecvența afecțiunilor tiroidiene în HC de etiologie VHC variază de la 9.3% până la 25% [1, 7] până la administrarea tratamentului antiviral și crește pe parcursul interferonoterapiei.

Scopul studiului: studierea particularităților clinice și de laborator la pacienții cu hepatită cronică virală C cu diferit statut tiroidian.

Material și metode. Au fost investigați 127 pacienți cu hepatită cronică virală C și 30 de persoane sănătoase. La toți pacienții s-au determinat markerii serologici pentru infecțiile VHC și VHB prin metoda imunoenzimatică, folosind seturi ELISA. Activitatea infecției virale a fost apreciată prin determinarea încărcăturii virale VHC prin metoda PCR în timp real. Starea funcțională a ficatului a fost studiată prin determinarea complexului de teste ce reflectă sindroamele de citoliză, colestată, hepatodepresiv. Funcția glandei tiroide a fost apreciată prin testarea tiroxinei (T4), triiodotironinei (T3), hormonului tireotrop (TSH), cu testarea concomitentă la anticorpi antitiroidieni: antitireoperoxidază și antitireoglobulină (prin metoda ELISA).

Rezultatele obținute. Au fost investigați 127 de bolnavi cu HC VHC, cu vârsta cuprinsă între 16 și 60 de ani, inclusiv 84 (66.14%) bărbați și 43 (33.86%) femei. În majoritatea cazurilor – 86.61% (110) – infecția VHC s-a depistat în faza de reactivare, iar la 13.39% (17) bolnavi – în faza latentă. După rezultatele studierii stării funcționale a glandei tiroide la pacienții cu HC VHC s-a determinat eutiroidie în 58.27% (74) cazuri (grupul 1); hiperfuncție tiroidiană – la 22.83% (29) bolnavi (grupul 2); hipotireoidie – în 18.90% (24) cazuri (grupul 3). Starea funcțională a glandei tiroide s-a reflectat asupra apariției simptomelor. În caz de hipertireoidie au fost mai frecvente: transpirații – 31.03% (9), hiperhidroza – 44.83% (13), palpitațiile – 48.28% (14), diareea – 55.17% (16), comparativ cu simptomele similare la bolnavii cu hipotireoidie – 8.33% (2), 4.17% (1), 4.17% (1) și 4.17% (1) respectiv. În eutiroidie simptomele menționate s-au înregistrat în 0% (0), 2.7% (2), 1.35% (1), 10.81% (8) cazuri. Hipotireoidia în aspect clinic a avut o pondere mai mare a următoarelor simptome: piele uscată – la 45.83% (11), bradicardie – la 12.50% (3), constipații – la 41.66% (10) persoane. Frecvența insomniilor a fost aproximativ similară în hiperfuncție tiroidiană 55.17% (16) și în hipotireoză 50% (12), dar mai rară în caz de eutiroidie – 9.46% [7].

Cercetarea indicatorilor sindroamelor biochimice hepatice de bază a constatat că la pacienții cu HC VHC și hipertireoidie mai frecvent a fost apreciată activitatea moderată – 62.07% (18) – și maximală a procesului hepatic – 13.79% (4), comparativ cu hipotireoidia – 45.94% (34) și 9.46% (7) și cu eutiroidia – 45.83% (11) și 4.17% [1].

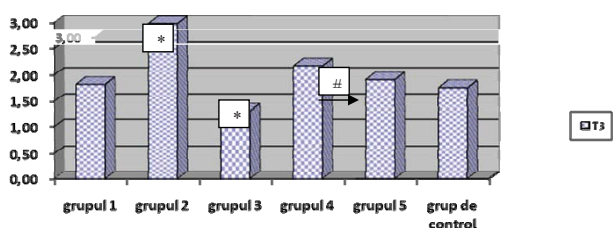


Figura 1. Concentrația triiodotironinei în grupurile de bolnavi cu HC VHC.

Notă: * – $p < 0.01$ comparativ cu grupul de control, # – $p < 0.01$ compartie între grupuri de studiu, ## – $p < 0.05$ compartie între grupurile de studiu.

După rezultatele determinării concentrației în sânge a triiodotironinei (T3) nu s-au determinat modificări semnificative ale acesteia: 1.82 ± 0.04 nmol/l la majoritatea bolnavilor – 58.27% (74 – grupul 1), comparativ cu grupul de control 1.76 ± 0.03 nmol/l. Numărul de pacienți cu hiperfuncție tiroidiană (grupul 2) a constituit 22.84% (29), iar cu hipotireoidie – 18.89% (24) (grupul 3). În grupurile de pacienți cu hiper-

hipotireoidie concentrația T3 a avut valorile medii de 2.98 ± 0.06 nmol/l și 1.31 ± 0.07 nmol/l respectiv, comportând diferențe statistice versus grupul de persoane sănătoase ($p < 0.01$).

În faza activă a infecției virale (grupul 4) a fost depistată creșterea concentrației de T3 – 2.18 ± 0.07 nmol/l (93), comparativ cu parametrul similar apreciat la persoanele în faza latentă a infecției virale (grupul 5) – 1.91 ± 0.06 nmol/l ($p < 0.01$). Prezența anticorpilor anti-TPO nu a influențat concentrația T3. La majoritatea bolnavilor cu HC VHC – 61.42% (78) – concentrația triiodotironinei (T3) de 105.16 ± 4.19 nmol/l nu s-a deosebit de valorile apreciate în grupul de control – 101.17 ± 2.16 nmol/l ($p < 0.05$). Cele mai înalte concentrații de T4 s-au determinat la pacienții cu hiperfuncție tiroidiană – 159.97 ± 7.14 nmol/l la 24.41% (31) pacienți cu HC VHC, depășind veridic parametrii apreciați la persoanele sănătoase ($p < 0.01$) și la pacienții cu HC VHC cu hipotireoză – 71.19 ± 6.19 nmol/l ($p < 0.01$) în 14.17% (18) cazuri. În faza activă a infecției virale nivelul tiroxinei (T4) 126.31 ± 5.12 nmol/l a depășit veridic concentrația acestuia la persoanele cu HC VHC în faza latentă 86.18 ± 9.17 nmol/l. Concentrația T4 la bolnavii cu HC VHC cu anticorpi TPO pozitivi a fost mai înaltă – 126.03 ± 5.14 nmol/l, versus pacienții cu anti-TPO negativi – 103.29 ± 0.01 nmol/l ($p < 0.01$).

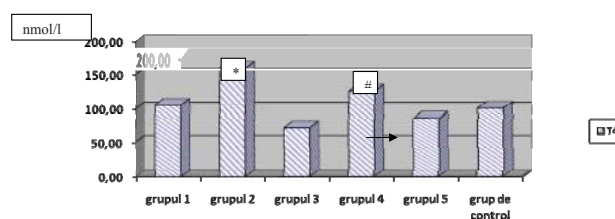


Figura 2. Concentrația tiroxinei în grupurile de pacienți cu HC VHC.

La pacienții incluși în studiu s-a apreciat concentrația hormonului tireotrop hipofizar (TSH). La majoritatea bolnavilor cu HC VHC din grupul 1 – 62.20% (79) – au fost înregistrate valori TSH normale, iar media parametrului la acest contingent de 1.76 ± 0.11 ui/ml nu s-a deosebit semnificativ de indicii similari la persoanele sănătoase – 1.79 ± 0.09 ui/ml.

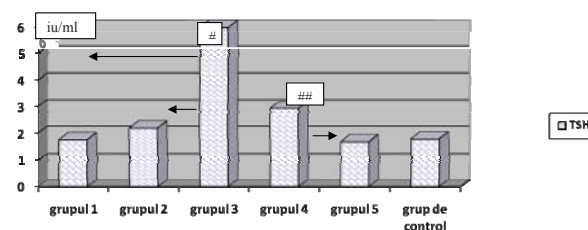


Figura 3. Valorile TSH în grupurile de pacienți cu HC VHC.

Cele mai înalte valori de TSH au avut pacienții din grupul 3 cu hipotireoză, dintre care cifre crescute de TSH s-au determinat la 15.79% (20), iar nivelul mediu pe grup 5.98 ± 0.19 ui/ml a depășit veridic valorile TSH apreciate în grupul 1 ($p < 0.01$) și în grupul 2 (2.19 ± 0.08 ui/ml, $p < 0.01$). Nivelul TSH la bolnavii cu HC VHC s-a deosebit în funcție de faza infecției virale, astfel în faza activă (grupul 4) s-au înregistrat creșteri ale TSH de 2.93 ± 0.14 ui/ml, versus perioada latentă a infecției VHC (grupul 5) – 1.69 ± 0.07 ui/ml ($p < 0.05$). Prezența sau absența anticorpilor anti-TPO nu a influențat concentrația hormonului tireotrop la bolnavii cercetați.

Un argument important, ce confirmă afectarea glandei tiroide prin mecanisme autoimune, este decelarea anticorpilor antitireoglobulină la 18.89% (24) din pacienții examinați. În HC VHC titrul anticorpilor anti-TG a fost mai înalt – 55.17 ± 4.28 ui/ml, în comparație cu persoanele sănătoase – 25.32 ± 2.14 ui/ml. Cele mai înalte titre de anticorpi se determină la pacienții cu hipotireoză, comparativ cu eutireoză și hipertireoză. S-a observat un paralelism între depistarea anticorpilor față de tireoglobulină și a anticorpilor antitireoperoxidază. Bolnavii cu HC VHC cu anticorpi APO+ au avut titre de anti-TG mai înalte (52.87 ± 2.19 ui/ml), comparativ cu pacienții negativi APO- (43.76 ± 1.82 ui/ml) și cu persoanele sănătoase ($p < 0.01$). Titre pozitive anti-TPO s-au depistat la 40.15% (51%), iar anti-TPO negativi au fost 59.85% (76) din pacienții cu HC VHC.

Discuția. În baza rezultatelor cercetării, a fost observat că investigarea complexă prin metode clinice și de laborator a bolnavilor cu HC VHC permite diagnosticarea la un număr mare de pacienți – 41.73% (53) – disfuncție tiroidiană, exprimată prin hiper – 22.83% (29) – sau hipofuncție – 18.90% (24) și însoțită de modificări specifice ale profilului imunologic. Ficatul este organul implicat în sinteza și metabolismul hormonilor tiroidieni. Complexul deiodazic are localizare hepatică și transformă tiroxina (T4) în triiodtironină activă (T3) sau neactivă (rT3) [2]. Matricea hepatocitară conține sectoare capabile să se cupleze cu T3 și, ca urmare, introducerea experimentală a hormonului respectiv potențează activitatea metabolică a acestei structuri celulare. În doze mici T3 și T4 posedă acțiune proteică anabolizantă, pe când dozele mari inhibă sinteza proteinelor. Există opinii că T3 suprimă sinteza proteinelor membranare, condiționând destabilizarea și liza lor. La nivelul ficatului se realizează sinteza proteinelor transportoare pentru hormonii tiroidieni (α_1 , α_2 - globulinelor, albuminei, prealbuminei) [6]. Globulina, de care se leagă T4 (TBG), este sistemul transportor de bază al tiroxinei. Grație acestui fapt, T4 se află preponderent în stare

cuplată și numai 0.03% circulă în sânge în formă liberă. Triiodtironina (T3) are o capacitate de cuplare cu proteinele (TBG) de 10-20 mai joasă, comparativ cu T4, astfel concentrația lui totală depășește concentrația T4 de 8-10 ori. În lipsa patologiei ficatului și la o funcție tiroidiană normală, sinteza T3 și rT3 (forma reversibilă a T3) în proporție de 80% se produce din T4 în țesuturile periferice, preponderent în ficat. Numai 20% din T3 constituie fracția secretată de glanda tiroidă. Triiodtironina de 3 ori depășește T4 după activitatea sa metabolică. La nivelul ficatului se realizează acțiunea sistemelor glucuronidazei și sulfat de metabolizare a T3 și T4. Produsele metabolizării acestor hormoni sunt eliminate cu bila, în intestin sunt supuse reacțiilor de hidroliză și apoi numeresc din nou în patul vascular.

În studiul nostru excesul de hormoni a fost depistat la 22.83% (29) pacienți cu HC VHC fără tratament antiviral. În această situație este posibilă exacerbarea leziunilor morfologice la nivelul ficatului, disfuncția tiroidiană contribuind la dezvoltarea necrozelor centrolobulare focale, colestazei, stazei venoase [3, 9]. Și invers, boala hepatică în infecția cronică cu VHC poate condiționa tulburări ale funcției glandei tiroide [1]. Maladiile hepatice dereglează procesele de deiodare, cuplare a hormonilor tiroidieni cu acizii sulfurici și glucuronic, modificând concentrația lor în sânge, astfel este posibilă agravarea evoluției bolii hepatice de bază.

Concluzii:

1. A fost stabilită disfuncția tiroidiană la 41.73% (53) pacienți cu HC VHC, manifestată prin hipertiroidie în 22.83% (29) cazuri și hipotiroidie la 18.90% (24) bolnavi.
2. La pacienții cu HC VHC au fost diagnosticate manifestări autoimune cu determinarea anticorpilor antitireoperoxidază la 40.15% (51) pacienți și a anticorpilor antitireoglobulină la 18.89% (24).
3. A fost stabilită legătura dintre nivelul hormonilor tiroidieni T3, T4 și TSH cu activitatea procesului hepatic.
4. S-a determinat influența fazei infecției virale C asupra valorilor T3, T4 și depistării titrelor pozitive anti-TPO.
5. Rezultatele obținute vizând frecvența disfuncțiilor tiroidiene la pacienții cu HC VHC impun necesitatea examinării complexe a statutului tiroidian și aprecierea titrelor antitireoperoxidază și antitireoglobulină cu corecția timpurie a modificărilor depistate.

Bibliografie selectivă

1. Antonelli A., Clodoveo F., Pampana A., et al. *Thyroid disorders in chronic hepatitis C*. In: American Journal of Medicine, 2004, 117i, p. 10-13.

2. Bianco A.C., Salvatore D., Gereben B., Berry M.J., Larsen P.R. *Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodthyronine selenodiodinases*. In: *Endocr.Rev.*, 2002, 23, p. 38-39.
3. Bronssolle C., Steineur M.P., Bailly F., Youlim F., Trepo C. *Hepatitis C virus infection and thyroid diseases*. In: *Rev. Med. Intern.*, 1999, 20 (9), p. 766-773.
4. Esteban J.I., Saulea S., Quer J. *The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe*. In: *J. of Hepatol.*, 2008, p. 148-162.
5. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. *Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection*. In: *J. Gastrointestin. Liver. Dis.*, 2006, 16 (1), p. 65-73.
6. Greg K. *Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review*. In: *Altern. Ed. Rev.*, 2000, 5(4), p.306-333.
7. Huang M.J., Tsai S.L., Huang B.G., Sheen I.S., Yeh C.T., Liaw Y.F. *Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study*. In: *Clin. Endocrinol.*, 1999, 50, p. 503-509.
8. Lavan Chy D. *The global burden of hepatitis C*. In: *liver International*, 2010, 29, p. 74-81.

Rezumat

Prin metode clinice și de laborator au fost investigați 127 de pacienți cu hepatită cronică virală C, cu determinarea stării funcționale a glandei tiroide. Lot-martor a inclus 30 de persoane sănătoase. Faza infecției virale a fost apreciată prin testarea încărcăturii virale în sânge (PCR). Disfuncția tiroidiană s-a depistat la 41.73% din pacienți, inclusiv hiperfuncția – la 22.83% și hipotireoidia – la 18.90%. Anticorpi față de tireoperoxidază (TPO) au fost decelați în 40.15% cazuri, față de tireoglobulină – în 18.89%. A fost stabilită influența fazei infecției virale (replicare) asupra creșterii nivelului T_3 și T_4 , detectare mai frecventă a anticorpilor antitireoperoxidază. A fost depistată dependența dintre activitatea procesului hepatic și funcția glandei tiroide.

Summary

It was done a comprehensive clinical-laboratory examination of 127 patients with chronic hepatitis HCV with a detailed assessment of functional state of thyroid gland. 30 healthy people served as a control group. To characterize the viral infection phase we determined the concentration of virus in blood (PCR), a set of liver enzymes. Thyroid dysfunction was found in 41.73%, including its hyperfunction – 22.83%, and hypothyroidism in 18.90%. Presence of antibodies to thyroid peroxidase (TPO) was detected in 40.15% and to thyroglobulin in 18.89%. The levels of T_3 and T_4 in HCV replication phase where higher in comparison to latent phase and more often appeared antibodies to TPO. It was established the dependence of the liver process activity and the functional state of thyroid gland.

Резюме

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 127 больных с хроническим HCV гепати-

том с оценкой функционального состояния щитовидной железы. Контролем послужили 30 здоровых лиц. Для характеристики фазы вирусной инфекции и состояния печени определяли концентрацию вируса в крови (метод ПЦР) и комплекс печеночных проб. Дисфункция щитовидной железы выявлена в 41,73% случаев, в том числе гиперфункция – 22,83% и гипофункция – 18,90%. Наличие антител к тиреопероксидазе (ТПО) обнаружено в 40,15% и к тиреоглобулину – в 18,89% случаев, что свидетельствует о наличии аутоиммунных изменений в щитовидной железе. В фазе репликации HCV уровень T_3 , T_4 выше, чем в латентном периоде и чаще выявляются антитела к ТПО. Установлена зависимость активности печеночного процесса от функционального состояния щитовидной железы.

ANTITROMBINA III ȘI PROTEINA C LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Lucia Cobâlțean, asist. univ.
USMF „Nicolae Testemițanu”

Pentru menținerea hemostazei normale este importantă optimizarea echilibrului dintre stimulării și inhibitorii procesului de coagulare. Calitatea acestui proces în mare măsură depinde de funcția hepatică, deoarece majoritatea factorilor de coagulare sunt sintetizați de celulele parenchimale ale ficatului, iar sistemul reticuloendotelial hepatic joacă un rol important în asigurarea clearanțului și activității acestor produse. Gradul modificărilor din sistemul de coagulare depinde de nivelul afectării funcției hepatice. Patologiile hepatocelulare acute sau cronice pot cauza scăderea factorilor de coagulare dependenți de vitamina K: protrombina; factorii VII, IX, X, precum și proteinele C și S, pe când unii parametri se pot menține în limitele normei timp îndelungat. Pacienții cu insuficiență hepatică uneori pot manifesta și insuficiența întregului spectru al factorilor de coagulare, cu dezvoltarea ulterioară a coagulării intravasculare diseminată [14].

Patologiile hepatice sunt pe larg răspândite pe întreg globul pământesc și în ultimele decenii au o tendință de creștere evidentă a nivelului afectării în populație. Cele mai frecvente cauze de afectare a ficatului sunt virusurile cu tropism față de celula hepatică, precum și alcoolul. Este în creștere numărul persoanelor infectate cu virusurile B și C, astfel crescând și numărul pacienților ciroțici cu această etiologie. Influința alcoolului asupra ficatului este știută încă de pe timpul lui Vesalius, iar mai târziu a fost demonstrată prin studii anatomo-clinice. Este determinat că