

18. Cutier N.L.Ac. How Hepatitis C can affect a Patient Sex Life, 2007. http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2007/03/how_hepatitis_c.html.

19. Piazza M., Tasone G., Borgia G., et al. *Long-term interferon-alpha therapy does not affect sex hormones in males with chronic hepatitis C*. J Interferon Cytokine Res, 1997, Sep; 17(9), p. 525-529.

Rezumat

Ficatul participă activ la metabolismul hormonilor, inclusiv al hormonilor sexuali androgeni și estrogeni, progesteron și prolactină. Există legături reciproce între starea funcțională a ficatului, activitatea centrilor hipotalamo-hipofizari, funcția gonadelor și, respectiv, nivelul hormonilor sexuali în sânge. În bolile cronice difuze ale ficatului are loc tulburarea acestor interrelații, iar modificările hormonale survenite pot afecta funcția sexuală. În același timp, fundalul hormonal optimal posedă efect protectiv asupra ficatului și micșorează riscul dezvoltării hepatocarcinomului. Este necesară diagnosticarea timpurie și corecția oricăror disfuncții sexuale la pacienții cu boli cronice difuze ale ficatului în scopul ameliorării calității vieții acestora.

Summary

Liver participates in hormonal metabolism, including sex hormones such as androgen and estrogen, progesterone and prolactin. The well-known correlation exists between the functional state of the liver, hypothalamic-pituitary activity centers, and gonadal function, namely, the sex hormones. In chronic diffuse liver diseases develops the violation of these interrelations, while occurred hormonal changes can affect sexual function. At the same time, optimal hormonal background has protective effect on the liver and reduces the risk of hepatocellular carcinoma developing. Any sexual dysfunction in patients with chronic diffuse liver diseases required early diagnosis and correction in order to improve the quality of life of these patients.

Резюме

Печень участвует в метаболизме гормонов, в том числе половых гормонов, таких как андрогены, эстрогены, прогестерон и пролактин. Существует корреляция между функциональным состоянием печени, гипоталамо-гипофизарными центрами активности половой функции, а именно половыми гормонами. При хронических диффузных заболеваниях печени нарушаются эти тонкие взаимоотношения, в то же время происшедшие гормональные изменения влияют на сексуальную функцию. Вместе с тем, оптимальный гормональный фон обладает защитным механизмом и снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Любые сексуальные дисфункции у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени требуют ранней диагностики и коррекции с целью улучшения качества жизни у таких больных.

FORMA HBsAg NEGATIVĂ A MALADIEI FICATULUI, CONDIȚIONATE DE VIRUSUL HEPATIC B SAU INFECȚIA CU VHB OCULTĂ

Iulianna Lupașco, doctor în medicină, conferențiar-cercetător USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere. Infecția ocultă VHB se consideră atunci când în sânge nu este detectat HBsAg, dar țesutul hepatic conține ADN VHB (indiferent de prezența sau absența în ser a ADN VHB) [8]. Autorii propun diferențierea noțiunilor *infecție VHB ocultă* (IBO) și *hepatită B ocultă* (HBO) [1]. Se deosebesc două forme de bază ale IBO: a) seronegativă, atunci când lipsește orice marker serologic al infecției VHB, și b) seropozitivă cu anti-HBcore+ sau seropozitivă cu anti-HBcore+ și anti-HBs+[4]. În Republica Moldova publicațiile vizând IBO sunt unice [10].

Scopul cercetării: studierea activității markerilor de citoliză (ALT, AST, fructozo-monofosfataldolaza - F-1-FA) în infecția VHB ocultă și în hepatita VHB ocultă a jeun și în dinamica testului original cu glucoză și eufilină.

Material și metode. Grupul de studiu a fost constituit din 72 de pacienți cu infecție VHB ocultă, depistați (32%) în urma investigării a 225 de persoane cu infecție VHB cronică. În calitate de lot-martor (grupul 1) au fost examinate 31 de persoane sănătoase. Pacienții cu forma VHB ocultă au fost divizați în două grupuri: infecție VHB ocultă (IBO) fără semne de hepatită (grupul 2) și bolnavi cu hepatită VHB ocultă (HBO) (grupul 3). Toate persoanele incluse în studiu au fost testate prin metode serologice de apreciere a markerilor hepatici: HBsAg, antiHBcor, anti-HBs, HBeAg, antiHBe, antiHDV, antiHCV și ADN VHB (metoda calitativă). Particularitatea acestui studiu este că enzimele sindromului de citoliză (ALT, AST, F-1-FA) au fost apreciate nu doar a jeun, dar și în dinamica testului original cu eufilină și glucoză la intervale de 60 și 120 min. după stimulare (patenta № 913).

Infecția VHB ocultă a fost diagnosticată prin decelarea titrelor pozitive de anti-HBcore la persoanele nevaccinate în lipsa anti-HBs și ADN VHB în ser. Persoanele acestui grup (grupul 2) nu au avut simptome clinice caracteristice pentru maladia hepatică, la scintigrafia hepatică și USG abdominală au lipsit semne de afecțiune a ficatului. Hepatita VHB ocultă (grupul 3) a fost diagnosticată folosind metodele clinico-paraclinice complexe.

Rezultatele obținute. Lotul-martor (grupul 1) a fost constituit din 31 de persoane sănătoase. Studierea

cineticii transaminazelor a pus în evidență creștere veridică a activității ALT, AST și F-1-FA la intervalul de 60 min. a probei cu euflină și glucoză (TEG) ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu valorile inițiale a jeun. După 2 ore (120 min.) activitatea transaminazelor revine la valorile inițiale.

Infecția VHB ocultă (IBO) fără hepatită. În grupul 2 au fost incluse 28 de persoane cu IBO fără hepatită. Curbele enzimaticice (ALT și AST) în dinamica testului cu euflină și glucoză (TEG) nu s-au deosebit de cele determinate în lotul-martor (grupul 1). La pacienții cu IBO, de asemenea, s-au înregistrat creșteri ALT ($36,41 \pm 2,38$ iu/l) și AST ($22,63 \pm 1,57$ iu/l) la 60 min. după stimulare, comparativ cu valorile inițiale a jeun ($27,04 \pm 2,11$ iu/l, $15,36 \pm 1,38$ iu/l, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Cu toate că analiza statistică a curbelor F-1-FA nu demonstrează elevări veridice, totuși, se observă o tendință de majorare a activității acestor enzime.

Analiza comparativă a enzimogramelor în IBO și în lotul-martor a pus în evidență unele diferențe de valori a jeun ($27,04 \pm 2,11$ iu/l) și la finele probei ($24,96 \pm 1,89$ iu/l). Activitatea ALT în IBO a fost mai mare decât la persoanele sănătoase ($20,42 \pm 1,35$ iu/l, $p < 0,01$; $20,0 \pm 1,72$ iu/l, $p < 0,05$ corespunzător). În grupul 2 activitatea AST la 60 min. ale TEG a avut valori mai mici față de lotul-martor. Merită atenție faptul că stimularea cu glucoză și euflină în IBO se soldează cu creșteri mai puțin importante ale ALT (de 1,3 ori) și AST (de 1,47 ori), comparativ cu ascensiunile ALT și AST la persoanele sănătoase (de 1,8 și 1,9 ori respectiv). În caz de infecție VHB ocultă, activitatea F-1-FA a fost mai joasă față de lotul-martor la toate intervalele de timp ale TEG, în special la 60 min. după stimulare ($p < 0,01$).

Infecția VHB ocultă și hepatita (HBO). Studiarea enzimogramelor ALT, AST și F-1-FA în dinamica TEG la bolnavii cu infecție ocultă VHB cu hepatită (HBO) a pus în evidență tendința de ascensiune a acestor parametri la 60 min. cu revenirea încetinită a valorilor enzimaticice către finele probei. Ascensiunile enzimelor studiate (ALT – 1,2 ori; AST – 1,29 ori; F-1-FA – 1,24 ori) au fost mai slabe comparativ cu persoanele din grupurile 1 și 2. Nivelul transaminazelor și F-1-FA în toate probele TEG a depășit parametrii similari apreciați în lotul-martor și în grupul IBO ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$).

Datele prezentate sugerează existența unui sindrom de citoliză mai exprimat în HBO, comparativ cu IBO.

Discuții. Investigarea complexă a 225 de bolnavi suspecți pentru hepatita cronică B a permis depistarea infecției VHB oculte în 32% cazuri (72 pacienți), dintre ei date clinico-paraclinice de hepatită au lipsit la

12,44% (28) și au fost prezente la 19,56% (44). La nivel global, prevalența HBO variază în funcție de zona geografică și de caracteristicile grupului investigat [3]. În statele occidentale infecția VHB ocultă a fost apreciată la 0,1-2,4% din donatorii de sânge HBsAg negativi prin decelarea anti HBcore+ (\pm antiHBs). În Asia (China, Coreea) la nivel populațional, printre persoanele cu transaminaze normale prevalența HBO variază între 7,5% și 16% [2; 3]. Datele noastre corespund cu rezultatele publicate de Kim S.M., 2007.

Deseori IBO se depistează la utilizatorii de droguri intravenoase, la bolnavii cu hemofilie (45-50%), la pacienții aflați la hemodializă (36%) [6], la persoanele HIV infectate (8-51%) [8]. Rezultatele unui studiu efectuat în Italia înregistrează HBO la 16,3% din 98 de persoane examinate, fără manifestări clinico-biochimice de boală, iar antiHBcor+ s-au determinat în 62,5% cazuri [8].

Până în prezent încă nu sunt clarificate toate mecanismele patogenetice de apariție a infecției VHB oculte. Dispariția este explicată de majoritatea savațiilor prin complexul de factori dependenți de virusul B, dar și de starea organismului-gazdă (host-factors): mutația în regiunea –S a VHB, localizarea extrahepatică a ADN VHB, răspuns imun neadecvat, interferența cu alte virusuri hepatotrope, genotipul VHB și complexele imune ce conțin VHB [7].

Importanța clinică a infecției VHB oculte. În prezent este demonstrat că persoanele cu IBO pot fi surse de infecție în caz de transfuzii de sânge și transplant de organe (ficat, rinichi, transplant medular), în special, dacă la donatorii HBsAg negativi sunt prezenți antiHBcore+. În aceste situații recipienții pot dezvolta hepatită VHB acută [9].

Cercetarea efectuată de noi, de asemenea, demonstrează că IBO aparent asimptomatică în condițiile stimulării cu euflină și glucoză se manifestă prin modificarea curbelor enzimaticice. În hepatita VHB ocultă s-au înregistrat modificări mai exprimate ale cineticii enzimelor de citoliză, fenomen ce poate fi utilizat în cazurile de diagnosticare diferențială între cele două forme de infecție VHB ocultă. Metoda propusă de noi (aprecierea activității transaminazelor în dinamica TEG) este simplă, minimal invazivă, nu necesită cheltuieli mari și poate fi utilizată în practica clinică.

Concluzii:

1. Investigarea a 225 de pacienți cu suspjecție la hepatita cronică B a depistat prezența infecției oculte VHB în 32% (72), inclusiv infecția ocultă fără hepatită – în 12,44% (28) și cu hepatită VHB – în 19,56% (44) cazuri.

2. Investigarea activității transaminazelor (ALT, AST) și fructozo-monofosfaldolazei (F-1-FA) în dinamica testului euflin-glucozic a depistat dereglarea

formeii enzimogramelor la pacienții cu infecția ocultă VHB, comparativ cu datele corespunzătoare în grupul de control și la persoanele cu hepatita ocultă VHB.

3. La pacienții cu hepatita ocultă VHB a fost determinată creșterea activității transaminazelor și fructofo-monofosfaldolazei în toate etapele testului eufilin-glucozic, comparativ cu pacienții cu infecție ocultă fără hepatită și cu persoanele sănătoase, ceea ce sugerează afectarea severă a capacității de rezervă a hepatocitelor.

4. Investigarea transaminazelor și fructofo-monofosfaldolazei la pacienții cu infecția ocultă VHB în dinamica testului eufilin-glucozic permite depistarea timpurie a disfuncției hepatice și diagnosticul diferențial dintre infecția ocultă VHB fără hepatită și infecția ocultă VHB cu hepatită.

Bibliografie selectivă

1. Dancygier H., Susser S., Dragan A., Zedem S., Sarrazin Ch., Lefkowitz J.H. *Viral Infections by Hepatotropic Viruses*. In: Clinical Hepatology, vol. 2. Springer Heidelberg. London, New York, 2010, p. 671-788.
2. Fang Y., Shang Q.L., Liu J.Y., et al. *Prevalence of occult hepatitis B virus infection among hepatopathy patients nad healthy people in China*. In: J. Infect., 2009, 58, p. 383-388.
3. Hollinger F.B. *Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult*. In: Transfusion, 2008, 48, p. 1001-1026.
4. Hollinger F.B., Sood G. *Occult hepatitis B virus infection: a covert operation*. In: J. Viral Hepat., 2010, 17(1), p. 1-15. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/715052>
5. Kim S.M., Lee K.S., Park C.J., et al. *Prevalence of occult hepatitis B virus infection among subjects with normal serum ALT levels in Korea*. In: J. Infect., 2007, 54, p. 185-191.
6. Minuk G.Y., Sun D.F., Greenberg R., et al. *Occult hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population*. In: Hepatology, 2004, 39, p. 51-57.
7. Oproiu A. *Occult Viral Hepatitis B Infection*. In: Romanian Journal of Hepatology, 2007, 3(3), p. 41-47.
8. Raimondo G., Navarra G., Mondello S., et al. *Occult hepatitis V virus in liver tissue of individuals without hepatic disease*. In: J.Hepatol., 2008, 48, p. 743-746.
9. Samuel D., Forns X., Berenguer M., Trautwein C., Burroughs A., Rizetto M., et al. *Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis* (Paris, France, January 12-14, 2006), In: J. Hepatol., 2006, 45, 127-143.
10. Spănu C., Iarovi P., Holban T., Cojuhari L. *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008, p.199.

Rezumat

Au fost investigați 225 de bolnavi cu infecție cu virus hepatic B (VHB). Infecția B ocultă fără hepatită (OBO) a fost depistată în 12,44% cazuri, infecția ocultă B cu hepatită (HBO) – la 19,56% pacienți. Lotul-martor a fost constituit din 31 de persoane sănătoase. Particularitatea studiului constă în cercetarea activității ALT, AST și fructofo-monofosfaldolazei (F-1-FA) în dinamica testului original cu eufilină și glucoză (TEG). În grupul cu HBO a fost stabilită modificarea enzimogramelor ALT, AST și F-1-FA, în comparație cu parametrii similari din lotul-martor. În HBO activitatea transaminazelor și a F-1-FA în dinamica TEG se deosebește veridic de curbele enzimactice dinamice apreciate în HBO și la persoanele sănătoase. Este justificată propunerea de a folosi această metodă pentru diagnosticarea timpurie a dereglărilor funcției ficatului în caz de infecție VHB ocultă.

Summary

We examined 225 patients with HBV infection. Presence of occult HBV infection without hepatitis (OBI) was revealed – in 12.44%, and with hepatitis B (OHB) – in 19.56%. 31 practically healthy persons served as a control group. A feature of this study was the examination of the ALT, AST and fructose-1-mono-phosphataldolase (F-1-FA) activity in the dynamics of the original euphylline-glucose test (GET). A significant change of ALT, AST, and F-1-FA enzymogramms was found in the OBI group in comparison with similar data in control group. The transaminase and F-1-FA activity was significantly different in OHB in the dynamics of GET from the enzymogramms in OBI and control group. The proposed method is useful for early diagnosis of liver function in occult HBV infection.

Резюме

Обследовано 225 больных с HBV инфекцией. Окультная инфекции без гепатита (ОБИ) была выявлена в 12,44% и окультная инфекция с HBV гепатитом (ОHB) – в 19,56% случаев. Контролем служили практически здоровые лица (31). Особенностью данного исследования является изучение активности АЛТ, АСТ и фруктозо-монофосфатальдолазы (Ф-1-ФА) в динамике оригинального глюкозо-эуфиллинового теста (ГЭП). В группе ОБИ выявлено значимое изменение ферментogramм АЛТ, АСТ и Ф-1-ФА в сравнении с аналогичными данными группы контроля. При окультном HBV гепатите (ОHB) активность трансаминаз и Ф-1-ФА в динамике ГЭП достоверно отличается от показателей ферментogramм при ОБИ и от соответствующих значений в группе контроля. Предложенный метод целесообразно использовать для своевременной диагностики нарушения функции печени при окультной HBV инфекции.