

9. <https://medscape.com> Helicobacter pylori Diagnosis and Treatment Laboratory Investigation. 2009;89 (11):1175-1179. © 2009 Nature Publishing Group
10. Protocolul Clinic Național, Gastrita și duodenita la copii, Chișinău 2011
11. Shavakini A, Rhodadustan M, Zagarghandi M, et al. Seroprevalence of antihelicobacter pylori antibodies in hepatitis B and C patients with cirrosis a case-control study. J. of Research in Medical Scienc. 2007;12(6):293-297.
12. Денисов Н, Ивашкин В, Лобзин Ю, и др. Эффективность эрадикации H. pylori в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфофункциональных изменений слизистой желудка. Росс. Журнал Гастроэнтерол. 2007;73:40-45
13. Сафонова, М.В. Гастропатии при хронических диффузных заболеваниях печени: клиника, диагностика / М.В. Сафонова // Молодежь и наука: итоги и перспективы: Сб. науч. трудов осенней научно-практической конференции. – Саратов, 2005 – С. 116-117.

**EVALUAREA COMPARATIVĂ A TEHNICILOR NONINVAZIVE ȘI INVAZIVE ÎN
DIAGNOSTICUL FIBROZEI HEPATICE (revista literaturii)
Nicolae Bodrug, Doina Barba, Valentin Calancea, Irina Coșciug
Natalia Antonova, Svetlana Nichita
Catedra Boli Ocupaționale USMF „Nicolae Testemițanu”**

Summary

Comparative evaluation of invasive and noninvasive techniques in diagnosis of liver fibrosis

The problem requires further studies of liver fibrosis due to multilateral and difficult diagnosis and requires the implementation of new techniques in invasive and noninvasive early diagnosis of liver diseases. More accurate diagnosis of liver fibrosis is necessary to assess the prognosis and to institute the treatment of the liver.

Rezumat

Problema fibrozei hepatice necesită studii aprofundate și multilaterale grație diagnosticului dificil și necesită implementarea noilor tehnici invazive și noninvazive în diagnosticul precoce a maladiilor hepatice. Diagnosticarea cât mai precisă a fibrozei hepatice este necesară pentru aprecierea prognosticului și instituirea tratamentului în hepatopatii.

Actualitatea

Amploarea epidemiei hepatopatiilor a declanșat, mobilizarea resurselor intelectuale, administrative, politice pentru implementarea la toate nivelele a strategiei operaționale, precum și stabilirea unor linii de acțiune precoce în diagnosticarea bolilor hepatice. Una din direcțiile prioritare ale Uniunii Europene se referă la îmbunătățirea stării de sănătate și implementarea noilor tehnici invazive și neinvazive în diagnosticul precoce a hepatopatiilor.

Indiferent de natura agresiunii hepatice: virală, toxică, imunologică, consecința din punct de vedere histologic este dezvoltarea fibrozei, proces caracterizat de creșterea matricei extracelulare și de modificarea arhitecturii normale a ficatului conducând în final la apariția cirozei. Însa fibroza este un proces dinamic ce implică atât sinteza matricei extracelulare (fibrogenză) cât și degradarea ei (regresia fibrozei).

Materiale de cercetare - sinteza materialelor diferitor autori, datelor literaturii și surselor de internet), a tehnicilor imagistice de ultima oră (biopsia ficatului, tomografia computerizată, ultrasonografia abdomenului, rezonanța magnetică și elastografia ultrasonografică).

Principalele obiective ale studiului includ:

- extensia volumului de cunoștințe în ceea ce privește evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice;
- evaluarea utilității metodelor imagistice recente (elastografie, ultrasonografie și rezonanței magnetice) în cuantificarea fibrozei hepatice;
- analiza comparativă a metodelor imagistice recente.

Scopul studiului de cercetare este stabilirea valorii elastografiei ultrasonografice în comparație cu rezonanța magnetică cu substanță de contrast și a biopsiei hepatice ca metodă standard de aur pentru diagnosticul și stadializarea fibrozei hepatice.

Sensibilitatea și specificitatea testelor serologice se situează în prezent între 50 și 80% (Actitest), și, respectiv, 35 și 80% (Fibrotest). Așadar dezvoltarea noilor metode imagistice pentru evaluarea activității necroinflamatoare și fibrozei la pacienții cu hepatită cronică, va fi cu siguranță utilă pentru evaluarea pacienților și totodată pentru individualizarea tratamentului.

Una dintre metodele noninvazive de apreciere a fibrozei hepatice este reprezentată de determinarea markerilor serologici de fibroză. Un dezavantaj este acela, că gradul de fibroză (matricea extracelulară) nu este o determinare lineară, care se corelează cu stadiile F de la PBH. Astfel, stadiul F4 (ciroza) reprezintă de 4 ori mai mult țesut fibrotic decât stadiul F3. Valorile markerilor serologici nu se pot corela într-un model liniar cu stadiul fibrozei.

Există două categorii de markeri serologici. Markerii indirecti reflectă modificările funcției hepatice și constau în determinarea nivelului transaminazelor (AST și ALT), a numărului de trombocite și a testelor de coagulare. S-a constatat, că o valoare supraunitară a raportului AST/ ALT are o specificitate mare pentru prezența cirozei la pacienții cu infecția HCV. Un alt marker indirect al fibrozei este APRI ce reprezintă raportul dintre AST și numărul de trombocite, ce arată turnover-ul matricei extracelulare. Deși necesită determinarea doar a două variabile, performanța APRI este similară cu cea a altor markeri indirecti (*indexul Forns* și *Fibrotest*), putând preciza dacă pacientul are sau nu fibroză semnificativă sau ciroză.

Indexul Forns este un alt marker indirect de fibroză ce utilizează 4 variabile: vârsta pacientului, numărul de trombocite, nivelul de colesterol, valoarea gama glutamil transpeptidazei (GGT). Este util pentru diferențierea pacienților care au fibroză incipientă de cei cu fibroză semnificativă. Dezavantajul major al acestui marker (indexul Forns) este includerea nivelului de colesterol ca variabilă, acesta având variații semnificative, în funcție de genotipul VHC cu care pacientul este infectat.

Fibrotestul (Fibrosure în USA) constă în determinarea a mai multor parametri: alfa-globulina, gamma-globulina, alfa-2 macroglobulina, apolipoproteina A1, GGTP, bilirubina totală. Acești parametri sunt utilizați pentru clasificarea fibrozei în una din cele 3 categorii: ușoară (F0-F1 Metavir), severă (F2-F4 Metavir), indeterminată.

În practică, fibrotestul permite: diferențierea fibrozei ușoare (F0-F1) de cea severă (F2-F4); comparativ cu indexul Forns. Fibrotestul nu este genotip dependent, dar sunt posibile reacții fals pozitive datorate colestazei, sindromului Gilbert, hemolizei acute sau proceselor inflamatorii.

Actitestul - reprezintă o variantă modificată a fibrotestului ce include și determinarea ALT și reflectă atât fibroza, cât și activitatea necroinflamatorie. În practică, markerii indirecti de fibroză pot fi utili pentru diferențierea pacienților cu fibroză semnificativă (F2-F4) și care au indicație de tratament antiviral de cei cu fibroză ușoară sau absentă.

Indicii direcți denotă turnover-ul matricei extracelulare. Markerii direcți de fibroză hepatică includ produși de sinteză sau de degradare a colagenului, enzime implicate în remodelarea matricei extracelulare, glicoproteine, proteoglicani și glicozaminoglicani. Ei permit o apreciere dinamică a matricei extracelulare întrucât unii reflectă procesul de fibrogeneză, iar alții pe cel de regresie.

Acidul hialuronic este un component esențial al matricei extracelulare și valorile lui sunt frecvent crescute la pacienții cu fibroză hepatică. Creșterea acidului hialuronic poate fi apreciată

însă și în procesele inflamatorii cronice (artrita reumatoidă) sau pot fi determinate de consumul anumitor alimente.

Colagenul este sintetizat de către celulele stelate sub forma unui precursor (procolagen), ce este ulterior transformat enzimatic în fracțiuni carboxi și aminoterminal peptidice. Una din aceste fracțiuni peptidice pot fi majorate atât în hepatitele acute cât și în stadiile avansate de fibroză.

Metaloproteinazele (MMP) și inhibitorii tisulari (TIMPS) sunt enzime ce hidrolizează matricea extracelulară produsă în exces și sunt inhibate de factori solubili tisulari denumiți TIMPS. Întrucât atât nivelele de MMP cât și cele ale TIMP pot fluctua în timpul injuriei și al regenerării hepatice, au fost folosiți drept markeri de fibroză.

YKL-40 reprezintă o glicoproteină ce acționează ca și factor de creștere pentru fibroblaști, celule endoteliale și condrocite. A fost propusă ca marker de fibroză întrucât s-a observat că nivelul de YKL-40 a scăzut la pacienții cu hepatită C, ce au urmat tratament antiviral (concomitent de cele ale altor markeri serologici de fibroză MMP, TIMP, precolagen).

TGF-B (transforming growth factor-B) este considerat un activator al celulelor stelate contribuind astfel la sinteza matricei extracelulare. Studiile efectuate până în prezent sugerează existența unei corelații între nivelul seric al acesteia.

S-au evaluat diverse combinații ale markerilor direcți și indirecti pentru aprecierea fibrozei. Fibroaspect utilizează trei parametri: acidul hialuronic, alfa-2 macroglobulină, TIMP 1. Indicele ELF (European Liver Fibrosis) a fost propus în urma unor studii multicentrice și include vârsta pacientului, determinarea acidului hialuronic, a TIMP1 și a PIII NP (fracțiunea peptidică aminoterminală a neocolagenului). SHASTA include dozarea acidului hialuronic, AST și albuminei. Toate aceste combinații de markeri serologici de fibroză, apreciază dacă un pacient are fibroză ușoară sau avansată, având cea mai mare sensibilitate și specificitate pentru studiile F0 și F4.

Actualmente standartul de aur în evaluarea fibrozei hepatice este *biopsia hepatică (PBH)*. De peste 50 ani, *biopsia hepatică percutană (PBH)* a rămas principala metodă invazivă de diagnostic și standardizare a bolilor hepatice, pentru stabilirea cu exactitate a gradului de activitate necroinflamatorie și stadiului de fibroză. Prin intermediul PBH se poate cu certitudine de stabilit diagnosticul, se poate evalua severitatea necroinflamației și fibrozei și se evidențiază posibilele afecțiuni concomitente hepatice. Dar caracterul invaziv al procedurii, posibilele efecte secundare (hemoragie, peritonita biliară, penetrația viscerelor abdominale, pneumotorace, deces), posibilitatea erorilor de eșantionare (fie datorită fragmentării specimenului, fie datorită mărimii neadevate), metoda PBH poate oferi o rată de screening fals negativă a cirozei de 24%.

În cazul hepatitelor cronice virale, PBH este frecvent utilizată pentru stabilirea severității afectării hepatice, dar și a indicației de inițiere a tratamentului sau răspunsului terapeutic.

Pacienții cu infecție cronică cu VHC la care PBH demonstrează inflamație minimă fără fibroză au un prognostic favorabil de lungă durată, ciroza apărând la mai puțin de 20 % dintre aceștia, după un interval de timp de aproximativ 20 ani. Această categorie de pacienți, la care testele neinvazive nu dau rezultate concludente, se monitorizează prin PBH, putându-se amâna instituirea tratamentului cu Interferon și Ribavirina fără ca prognosticul lor pe termen lung să fie afectat.

În cazul pacienților cu infecție cronică VHB, PBH aduce informații utile în mod special pentru cei cu transaminaze normale. Dacă PBH arată modificări minime (sau chiar aspect normal), decizia inițierii tratamentului pe termen lung cu compuși nucleozidici se ia punându-se în balanță riscul dezvoltării rezistenței la tratament pe de o parte și riscul progresiei maladiei, pe de alta parte.

În prezent, majoritatea experților consideră, că această categorie de pacienți nu necesită tratament antiviral. PBH poate fi utilizată și pentru a urmări răspunsul terapeutic, această indicație fiind frecvent folosită în cazul hepatitei autoimune și al reiectului ficatului transplantat.

Pentru pacienții cu hepatită cronică cu VHC și fibroză avansată și care nu au obținut răspuns virusologic susținut după un tratament inițial cu PegInterferon și Ribavirina, aspectul

PBH poate constitui un argument suplimentar în favoarea unei terapii de menținere cu PegInterferon. Dacă în cursul tratamentului inițial, ARN-VHC a înregistrat o scădere semnificativă, iar PBH evidențiază o îmbunătățire a modificărilor histologice, pacientul poate beneficia de terapie de menținere.

O altă indicație a PBH o constituie *existența bolilor asociate* de tipul *overlap syndrome*: ciroză biliară primitivă cu colangită sclerozantă, cu hepatită autoimună sau hepatite cronice cu VHB/VHC asociate cu hemocromatoză sau cu steatoză hepatică non alcoolică. În aceste cazuri PBH poate clarifica diagnosticul și aduce informații utile pentru stabilirea schemei terapeutice. Pentru o serie de afecțiuni nu există încă teste serologice de diagnosticare. PBH poate stabili diagnosticul (pozitiv sau diferențial) pentru steatoză hepatică și steatohepatită non alcoolică sau pentru cea indusă de alcool. De asemenea prin PBH se poate face diagnosticul diferențial între reiectul acut sau cronic posttransplant și recurența bolii inițiale sau o infecție oportunistă.

Deși rata de complicații semnificative post - PBH este redusă (între 1 și 5%), iar mortalitatea variază între 1/1000 - 1/10000 cazuri, PBH rămâne o procedură invazivă. Riscul de apariție al complicațiilor este mai mare pentru pacienții cu afectare severă a funcției hepatice, cu trombocitopenie sau tulburări de coagulare și la cei cu sepsis. De asemenea, riscul de complicație crește proporțional cu numărul de pasaje intrahepatice. Una din principalele limite ale biopsiei hepatice rămâne dimensiunea prea mică a fragmentului recoltat. În prezent, se consideră că pentru o apreciere optimă a activității necroinflamatorii și a fibrozei în cazul hepatitelor cronice virale, fragmentul de țesut hepatic trebuie să fie de minimum 25 mm, nefragmentat și să conțină minimum 11 spații porte complete.

Se consideră, că o singură PBH poate rata ciroza în 10% - 30 % dintre cazuri și că în jumătate din cazuri pot exista discrepanțe între modificările observate la cei doi lobi hepatici. Ținându-se cont de faptul, că interpretarea PBH de către anatomopatologi este subiectivă, variabilitatea dintre observatori constituie o altă limită a PBH. În plus, biopsia hepatică este o metodă invazivă cu complicații posibile, cu severitate variabilă: complicații amenințătoare de viață de 3 la 1000 biopsii și chiar mortalitate de 3 la 10 000 de biopsii.

Deși biopsia hepatică este considerată "*standardul de aur*" pentru stadializarea fibrozei, caracterul invaziv al procedurii, riscul de complicații și dificultatea de standardizare au dus la elaborarea unor metode mai puțin invazive de diagnostic.

A doua categorie de tehnici non-invazive de apreciere a fibrozei hepatice sunt cele imagistice: tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, elastografia ultrasonografică.

Rezonanța magnetică (RM) este o tehnică imagistică, ce folosește protonii de hidrogen din organism pentru producerea imaginilor. Imaginile obținute sunt caracterizate de un contrast foarte bun și au diferențiere tisulară excelentă. De la introducerea în practica medicală, această tehnică imagistică a devenit o metodă de elecție în diagnosticul și caracterizarea patologiei hepatice de tip tumoral sau difuz. Cuantificarea neinvazivă a fibrozei hepatice prin rezonanța magnetică a devenit în ultimul timp un domeniu de interes, stimulând căutarea unor noi metode de evaluare. Cele mai utilizate tehnici RM de evaluare a modificărilor parenchimotoase difuze din hepatita cronică și ciroză se bazează pe analiza cantitativă și calitativă a caracteristicilor morfologice după administrarea diferitelor tipuri de agenți de contrast (extracelulari sau reticulo-endoteliali specifici). Particularitățile încărcării cu contrast a parenchimului hepatic în diferite faze vasculare, analizate pe baza examenului dinamice RM după administrarea de agenți de contrast nespecifici (gadolinium), au evidențiat că hipercaptarea parenchimotoasă arterială difuză indică arii de distrucție hepatocelulară și necroză, în timp ce leziunile liniare, care se încarcă tardiv nu concordau cu prezența fibrozei.

Particulele superparamagnetice de oxid de fier (superparamagnetic iron oxide particles - SPIO) fac parte din clasa agenților de contrast RM reticulo-endotelial specifici, cu un mecanism de acțiune total diferit. SPIO este preluat de celulele Kupffer hepatice și acționează prin scurtarea timpului T2 de relaxare. Consecutiv, intensitatea semnalului parenchimului hepatic scade, excepție fiind ariile în care nu se găsesc celule Kupffer. Țesutul fibros apare astfel hipersemnal

pe secvențele T2 comparativ cu parenchimul înconjurător, datorita absentei celulelor Kupffer din regiunea respectiva. Conform studiilor recente bazate pe analiza calitativa a fost demonstrată existența unei relații între stadiile avansate de fibroză și modificările intensității semnalului RM după administrarea SPIO. Cu toate acestea, până la momentul actual, nu s-a reușit încă stabilirea unei relații cantitative între intensitatea semnalului parenchimului hepatic după administrarea SPIO și gradul de fibroză la pacienții cu hepatita cronică și ciroză. Luând în considerare aceste observații, există premise că pe baza examenului RM cu SPIO să fie posibilă stabilirea unei corelații cantitative între variația semnalului parenchimului hepatic după administrarea SPIO și gradul fibrozei evaluat prin examen histologic.

Pentru că proprietățile mecanice ale țesuturilor normale și afectate au importanță patologică, dezvoltarea unei măsurători directe a elasticității tisulare ar fi foarte importantă pentru caracterizarea țesuturilor, în completarea informațiilor deja obținute prin metodele imagistice convenționale. Imagistica elasticității cuprinde în mod curent o serie de tehnici care descriu un răspuns sau o proprietate mecanică a țesuturilor, oferind informații complementare imaginilor ecografice.

Elastografia este o metodă noninvasivă utilă pentru determinarea prezenței fibrozei hepatice, cât și cuantificarea ei, fiind elaborată ca o modalitate alternativă de diagnostic. Recent, elastografia a fost folosită cu rezultate promițătoare în evaluarea fibrozei în bolile cronice ale ficatului, măsurând duritatea ficatului. Cuantificarea fibrozei hepatice are o valoare prognostică, astfel, permițând aprecierea riscului de progresiune spre ciroză și contribuind la stabilirea conduitei terapeutice, respectiv la urmărirea eficacității tratamentului antifibrotic. Este important de reamintit, că fibroza este un proces dinamic, cu potențial de reversibilitate, fiind un element important din lanțul, ce se dezvoltă după modelul următor, ca răspuns la agresiune asupra ficatului: inflamație-necroză-vindecare (fibroză)-regenerare (ciroză)-displazie-carcinom hepatocelular.

Dezvoltarea vizualizării tridimensionale a elasticității (elastografia 3D) ar putea adăuga informații suplimentare, conferind abilitatea de a explora regiuni ale corpului inaccesibile în mod normal prin palpare directă. Validarea elastografiei ar putea reprezenta probabil pasul inițial către *imagistica tactilă*, cu vizualizarea și reconstrucția distribuției elasticității tisulare pe suprafațe explorabilă la distanță.

Elastografia ultrasonografică (US) a fost de asemenea recent dezvoltată pentru aplicații clinice, permițând analiza în timp real a comportamentului dinamic al țesuturilor, în timp ce procesarea semnalului este foarte similară cu metodele Doppler. Metoda dezvăluie proprietățile fizice ale țesuturilor, caracterizând diferența de duritate între țesuturile patologice și normale. Aceste informații pot fi obținute în timpul scanării în timp real, rezultatele fiind relevate prin suprapunerea color peste imaginea alb-negru a ecografiei convenționale.

Elastografia țesutului hepatic poate fi apreciată prin următoarele metode:

- *Elastografie tranzitorie unidimensională;*
- *Elastografie ultrasonoră în timp real;*
- *Elastografie prin rezonanță magnetic.*

Elastografia tranzitorie unidimensională (ETU)-ultima achiziție tehnologică în evaluarea fibrozei hepatice este Fibroscanul, un ecograf special adaptat, care utilizează principiul elastografiei tranzitorii unidimensionale pentru măsurarea rigidității hepatice. Aparatul dispune de un transductor special, care este montat în axul unui vibrator mecanic. Vibratorul generează o vibrație care dă naștere unui tren de unde elastice, ce vor fi transmise prin tegument, țesut celular subcutanat, până în ficat. În paralel cu activarea vibrației, transductorul realizează o serie de achiziții de ultrasunete, cu o frecvență de 4kHz. Prin compararea semnalelor ultrasonore succesive obținute în acest fel, se pot configura rapoartele de deformare a țesuturilor, determinate de propagarea undei elastice și în final se poate măsura rigiditatea ficatului. Cu cât mediul este mai rigid, cu atât va fi mai mare viteza de propagare a trenului de unde. Rezultatele sînt exprimate în kiloPascali (kPa) și corespund valorii medii 10 măsurători valide. Valorile pe care le poate determina echipamentul sunt cuprinse între 2,5 și 75 kPa. Tehnica de evaluare a

elasticității fiind idedentic unui volum echivalent cu un cilindru cu diametrul de 1 cm și lungimea de 4 cm, reprezentând cca1/500 din volumul ficatului, deci de cel puțin 100 ori mai mare decât cel obținut prin intermediul unei PBH și ca urmare este mult mai reprezentativ pentru întregul parenchim.

ETU s-a dovedit a fi reproductibilă, operator-independentă și bine corelată cu gradul fibrozei. Analiza multivariată a relației dintre valoarea rigidității hepatice și fibroză, activitatea necroinflamatorie și respectiv steatoză arată o corelație semnificativă cu gradul de fibroză.

Primele afecțiuni, care au beneficiat de ETU au fost hepatitele cronice de etiologie virală C (HCV). Utilizarea practică a metodei se bazează pe stabilirea unor valori prag ale rigidității hepatice pentru fiecare stadiu de fibroză. Diagnosticul stadiului $F \geq 2$, $F \geq 3$ și respectiv $F=4$ de fibroză (luând în considerație sistemul Metavir) se face pe baza valorilor rigidității hepatice de 7,1-8,8 kPa, 9,5-9,6 kPa și respectiv 12,5-14,6 kPa. În general, atât timp cât valoarea rigidității hepatice este sub 7kPa se poate considera, că nu există fibroză sau că fibroza este minimă (stadiul F0-F1 după scorul Metavir). La valori mai mari de 10kPa, fibroza este cu probabilitate severă (F3-F4), iar peste 14kPa, existența unei ciroze este certă.

Este menționabil faptul, că în alte hepatopatii cronice virale și de alte etiologii (alcoolism, steatohepatită nonalcoolică, hemocromatoză, ciroză biliară primitivă, colangită sclerozantă primitivă etc) la utilizarea ETU s-au obținut rezultate similare cu cele din hepatita cronică C, fapt care a demonstrat utilitatea metodei pentru cuantificarea fibrozei în orice tip de afecțiune a ficatului.

Un alt domeniu de aplicare a elastografiei este diagnosticul imediat, noninvasiv al cirozei. La pacientul cirotic, indiferent de etiologie, rigiditatea ficatului variază între 12,5/14,5 și 75,5kPa. ETU reprezintă o metodă rapidă, noninvasivă pentru detectarea cirozei, importanța practică fiind reprezentată de faptul, că uneori ciroza compensată este subdiagnosticată, dacă se folosesc doar criteriile clinice sau ecografice. Însă combinația dintre ultrasonografia convențională și ETU crește acuratețea diagnosticului de ciroză până la 94,4%, cea ce constituie practic o înlocuire a PBH. Pe de altă parte, utilizând ETU se poate verifica, dacă o ecostructură inomogenă, de tip „dezorganizare structurală” are ca substrat real ciroza sau orientează spre căutarea altei patologii, cum ar fi de exemplu o infiltrație în cadrul unei afecțiuni hematologice.

În practica clinică riscul de ciroză decompensată poate fi exclus la pacienții cu rigiditatea ficatului < 27 kPa. În cea ce privește corelația dintre rigiditatea hepatică determinată prin ETU și prezența varicelor esofagiene, s-a constatat, că la pacienții cu ciroză confirmată histologic valoarea rigidității hepatice crește odată cu creșterea gradului varicelor esofagiene. O valoare a rigidității sub 19kPa se corelează cu lipsa varicelor esofagiene de grad mare.

ETU și-a găsit aplicație și în monitorizarea efectelor adverse ale medicației hepatotoxice, ce permite aprecierea corectă a raportului cost-beneficiu al tratamentului și în plus la toate în domeniul cercetărilor permite corelarea dozei de medicament eficace și doza la care apar efecte adverse, cum ar fi fibroza hepatică.

ETU și-a găsit aplicație și în domeniul pediatric pentru evaluarea fibrozei hepatice indiferent de etiologia bolii (boala Wilson, atrezie biliară, fibroză chistică, hepatite autoimune etc). Măsurătoarea s-a efectuat cu același sistem ca la adulți, dar la adâncimea de 15-45 mm subtegumentar.

Avantajele ETU în evaluarea fibrozei hepatice sunt: utilizarea rapidă, noninvasivă, indoloră, nu necesită anestezie sau spitalizare, fiind implicit ușor acceptată de pacient, timpul necesar examinării fiind foarte scurt, nu este influențată de mișcările cardiace sau respiratorii, nu este influențată de afecțiuni concomitente, este operator independentă volumul hepatic din care se evaluează fibroza este de 150-400 ori mai mare decât cel obținut prin intermediul unei PBH.

Limitări tehnice: Metoda ETU (Fibroscan®) la 5-8% din cazuri nu poate evalua fibroza hepatică, prezența obezității (eșec în 4,5% cazuri la pacienți cu $IMC \geq 28$), prezența spațiului intercostal îngust, prezența ascitei (în acest caz prezența ascitei demonstrează deja o ciroză decompensată), calitatea parenchimului hepatic și structurilor intrahepatice, prezența structurilor vasculare largi

în fereastra de achiziție (pot da rezultate false). Pentru depășirea limitelor tehnice se caută soluții pentru construcția sondei, ce ar permite la rândul său aplicarea mai pe larg a ETU.

Elastografia ultrasonoră în timp real - apreciază elasticitatea tisulară urmărind gradul de deformare al parenchimului hepatic înainte și după exercitarea unei presiuni asupra acestuia. Pentru examinare elastografică sunt utilizate transductoare obișnuite, conectate la un ecograf, care are posibilitatea software de prelucrare specifică a informației ultrasonore în scopul obținerii imaginii elastografice. Transductorul utilizat este fixat într-un stabilizator, care are rolul de a permite efectuarea compresiunii uniforme pe o suprafață mare. Vizualizarea elasticității tisulare presupune reprezentarea imaginilor elastografice în mod color transparent, suprapuse pe imaginile convenționale ecografice în scală gri, fiecărei valori obținute (în scala de la 1 la 255), fiindu-i atașată o culoare. Sistemul folosește o hartă a culorilor, unde țesuturile foarte dure sunt marcate cu albastru închis, cele intermediare cu nuanțe de verde, cele moi cu galben, iar cele foarte moi cu roșu. În funcție de aceste culori se calculează anumite scoruri ale elasticității, care corelează cu gradul de fibroză. Folosind această tehnică, s-au putut diagnostica 80% din pacienți cu fibroză semnificativă, în absența PBH. Limitele metodei: sunt obezitatea și ascita.

Elastografia prin rezonanță magnetică - se bazează pe transmiterea unor unde mecanice cu frecvența joasă (65 Hz) cu ajutorul unui transductor plasat la spatele pacientului. Secvențele RM se procesează în vederea obținerii valorii rigidității hepatice. Elastografia RM este o metodă viabilă pentru evaluarea stadiului fibrozei la 05/10/200805/10/2008 pacienții cu hepatopatii cronice. Metoda este foarte utilă în stabilirea conduitei terapeutice prin diferențierea pacienților cu fibroză semnificativă și cei fără fibroză. *Avantajele* metodei sunt: rezultatul este obținut dintr-o hartă tridimensională și poate fi aplicat la pacienți cu ascită sau obezitate. *Dezavantajele* metodei: costisitoare, necesitatea posprocesării pentru a deduce valoarea rigidității hepatice din secvențele RM și consumatoare de timp.

Elastografia tranzitorie unidimensională poate fi o metodă de alternativă la PBH în cazul când parametrul dorit spre evaluare este fibroza.

Elastografia tranzitorie unidimensională:

- efectuează stadializarea maladiei (diferențiere a pacienților fără fibroză sau cu fibroză ușoară față de cei cu fibroză importantă);
- nu formulează diagnostice diferențiale subtile (steatoză și steatohepatită nonalcoolică);
- nu gradează activitatea necroinflamatorie și este o metodă cu un grad înalt de acuratețe diagnostică;
- poate fi utilizată cu scop de screening cirozei în populației generală și în evaluarea eficacității tratamentului antifibrotic.

Bibliografie

1. S. Mukerjee, M.F. Sorrell. Noninvasive tests for liver fibrosis. *Sem. Liver Diseases* 2009; 26, no. 4:337-347.
2. M. Ghany, E. Doo. Assessment of liver fibrosis: palpate, poke or pulse? *Hepatology*, 2009; 42, no. 4: 759-761.
3. N.H. Afdhal, M. Curry. Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis. *J.Hepatology* 2009; 46: 543-545.
4. A.K. Burroughs, E. Cholongitas. Noninvasive tests for liver fibrosis: encouraging or discouraging results? *J.Hepatology* 2007; 46: 751-755.
5. Anna Wieckowska, A.J. McCullough, A. Feldstein. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2009; 46, no. 2: 582-589.
6. Z.D. Goodman. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J. Hepatology*, 2010; 47:589-607.
7. Giada Sebastiani, A. Vario, Maria Guido et al. Stepwise combination algorithms of noninvasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J hepatology* 2009; 44:686-693.

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,