

nei, transferinei serice și a coeficientului de saturație a feritinei.

3. Nivelurile majorate ale feritinei serice și ale coeficientului de saturație necesită testare genetică (gena HFE), pentru excluderea hemocromatozei.

Bibliografie

1. Antonello Pietrangelo. *Hereditary Hemochromatosis – A New Look at an Old Disease*. In: The New England Journal of Medicine, June 3, 2004; nr. 350, p. 2383-2397.
2. Bergman J.P., Kemna E.H., Janssen M.C., Jacobs E.M., Stalenhoef A.F., Marx J.J., Swinkels D.W. *Hereditary Haemochromatosis: novel genes, novel diseases and hepcidin*. In: Ned. Tijdschr. Geneesk., 2007, May 19; nr. 151(20), p. 1121-1127.
3. Dumbraва Vlada-Tatiana. *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național*. Chișinău, 2005, p. 319-325.
4. Janssen M.C., Swinkels D.W. *Hereditary Hemochromatosis*. In: Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol., 2009; nr. 23(2), p. 171-183.
5. Hanson E.H., Imperatore G., Burke W. *HFE Gene and Hereditary Hemochromatosis: a HuGE Review*. *Human Genome Epidemiology*. In: Am. J. Epidemiol., 2001, Aug 1; nr. 154(3), p. 193-206.
6. Holmström P., Marmur J., Eggertsen G., Gafvels M., Stal P. *Mild overload in patients carrying the HFE S65C gene mutation: a retrospective study in patients with suspected iron overload and healthy controls*. In: Gut, 2002, Nov; nr. 51(5), p. 723-730.
7. Laborator Synevo. *Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate în 2014*. Ref. Type: Catalog. Laboratory Corporation of America. Directory of Services and Interpretive Guide. Hereditary Hemochromatosis, DNA Analysis. www.labcorp.com 2010. Ref Type: Internet Communication.
8. Lee H. J., Lee J., Lee S. K., Kim E. C. *Differential regulation of iron chelator-induced IL-8 synthesis via MAP kinase and NF-kappaB in immortalized and malignant oral keratinocytes*. In: BMC Cancer, 2007, Sep 13, nr. 7, p. 176.
9. www.mayomedicallaboratories.com. *Test Catalog. Hemochromatosis HFE Gene Analysis, Blood*. Ref. Type: Internet Communication, 2009.
10. Zlocha J., Kovács L., Poygayová S., Kupcová V., Durinová S. *Molecular Genetics Diagnostics and Screening of Hereditary Hemochromatosis*. In: Vnitř. Lek., 2006, Jun; nr. 52(6), p. 602-608.

Natalia Taran,

dr. șt. med., cercetător științific superior,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 079257616
E-mail: natalita_taran@yahoo.com

STUDIAREA NIVELULUI SERIC AL CUPRULUI, CERULOPLAZMINEI ȘI CITOCROMULUI P450 ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C, ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC

Natalia TARAN, Iulianna LUPAȘCO,
Vlada Tatiana DUMBRAVA, Svetlana MAEV,
USMF Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

Copper serum levels, ceruloplasmin and cytochrome P450 evaluation in chronic viral hepatitis C in dependence on the hepatic inflammation activity process

Chronic diffuse liver disease progression caused by hepatitis C virus is modulated by a variety of factors: viral, host factors and external factors. An important role in chronic hepatitis C evolution and progression belongs to the morpho-functional disorders of hepatocytes, caused by activation of lipid peroxidation processes and cascade of metabolic disorders. Increased serum copper, cytochrome P450 and ceruloplasmin levels were found in patients with chronic VHC, versus respective indices in patients from control group. Increasing copper serum levels in patients with chronic viral hepatitis C, with moderate-maximum activity degree of hepatic inflammatory process and its correlation with viral infection phase denotes hypercopperemia involvement in liver damage evolution. A direct correlation between maximum copper level in patients with moderate-maximum activity of hepatic inflammatory process was established in patients with chronic viral hepatitis C, which reflects copper participation in the development of necroinflammatory processes. A direct correlation of cytochrome P450 levels with activity of one of the main liver syndromes was found – cytolytic syndrome, which reflects the immediate reactive response to the liver parenchyma inflammation and the imbalance in the antioxidant protective system of the body.

Keywords: copper, ceruloplasmin, cytochrome P450, hepatic inflammatory process activity, viral infection phase, oxidative stress, lipid peroxidation

Резюме

Изучение сывороточного уровня меди, церулоплазмينا и цитохрома P450 у пациентов с вирусным гепатитом C в зависимости от активности воспалительного процесса

Прогрессирование хронического диффузного заболевания печени, вызванного вирусом гепатита C, обусловлено несколькими факторами: вирусом, иммунным ответом хозяина, экзогенными факторами. Одна из ключевых ролей в прогрессировании вирусного гепатита C принадлежит морфофункциональным нарушениям гепатоцитов, обусловленным активацией перекисного окисления липидов и каскадом метаболических нарушений. У пациентов с хроническим вирусным гепатитом выявлены повышенные уровни меди, цитохрома P450 и церулоплазмينا в крови по сравнению с группой контроля. Повышение сывороточного уровня меди у пациентов с ХВГ C с умеренно-максимальной степенью активности печеночного воспалительного процесса и его корреляция с

фазой вирусной инфекции отражает его участие в поражении печени. У пациентов с ХВГ С выявлена прямая корреляционная связь между максимальным уровнем меди и умеренно-максимальной степенью активности печеночного воспалительного процесса, что отражает его непосредственное вовлечение в развитие воспалительных реакций. Выявлена прямая корреляционная связь цитохрома P450 со степенью активности печеночного воспалительного процесса, что отражает реакцию немедленного ответа на воспалительный процесс в паренхиме печени и дисбаланс в системе антиоксидантной защиты организма

Ключевые слова: медь, церулоплазмин, цитохром P450, активность печеночного воспалительного процесса, фаза вирусной инфекции, оксидативный стресс, перекисное окисление липидов

Introducere

Infecția cu virusul hepatic C (VHC) reprezintă una dintre principalele cauze ale bolilor cronice hepatice la nivel mondial. Se estimează că 3% de populație (circa 170 mil.) sunt infectați cu VHC și la 80-90% din ei se dezvoltă boala cronică a ficatului [1, 5]. HCV C reprezintă 64% din totalul hepatitelor cronice. În funcție de prezența cofactorilor, de la 10% până la 40% din pacienții cu infecție cronică cu VHC vor dezvolta ciroză. Moartea legată de complicațiile cirozei poate avea loc la o incidență de aproximativ 4% pe an, în timp ce carcinomul hepatocelular apare la o incidență de 1-5% pe an.

Principalele variabile ce intervin în evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice sunt vârsta bolnavului, sexul, modalitatea de infectare (mai frecvent posttransfuzional) și prezența cofactorilor (consumul de alcool, starea imună a gazdei).

Progresarea bolii hepatice induse de virusul hepatitic C este modulată de o multitudine de factori: factori *virali* (încărcătura virală și genotipul), factori *ai gazdei* (vârsta de contractare a infecției > 40-55 de ani, sexul masculin, starea imună, factorii genetici) și factori *exogeni* (abuzul de alcool) [1, 5]. De rând cu acestea, un rol important în progresarea hepatitei cronice virale C aparține dereglărilor morfofuncționale ale hepatocitelor, provocate de activarea proceselor de peroxidare a lipidelor, precum și de cascada dereglărilor metabolice, printre care atrag atenția dereglările homeostaziei macro- și microelementelor [3, 4, 6]. Unele microelemente (în special cuprul), fiind esențiale pentru organismul uman, pot avea acțiune prooxidantă și profibrogenetică, în situațiile când depășesc concentrațiile optime [4, 6, 7].

Stresul oxidativ (SO), alături de procesele imunologice, este la etapa actuală din ce în ce mai mult incriminat în patogeneza infecțiilor cu virusuri hepatitice [3, 4, 8]. Implicarea SO în patogeneza hepatopatiilor cronice cu diverse etiologii (virală,

inflamatorie, autoimună, alcoolică, toxică, medicamentoasă, metabolică, ciroza hepatică și transplantul hepatic) este deja bine cunoscută, argumentată prin multiple studii experimentale și clinice [3, 4, 8]. Leziunile hepatice au constituit una dintre primele dovezi ale implicării SO în patogeneza diferitor afecțiuni.

Hepatita cronică virală C se caracterizează printr-un stres oxidativ sistemic, cauzat posibil prin combinarea efectelor inflamației cronice, a supraîncărcării hepatice cu fier, leziunilor hepatice și proteinelor codate ale VHC [2, 9]. Producția crescută de specii reactive ale oxigenului și nitrogenului, împreună cu scăderea apărării antioxidante, promovează dezvoltarea și progresarea complicațiilor hepatice și extrahepatice ale infecției VHC [2, 7, 9, 10].

Mecanismele de apărare antioxidantă la nivel hepatic se bazează pe acțiunea complexă a mai multor factori. Antioxidanții (AO) hepatici intervin în contracararea diverselor verigi fiziopatogenetice hepatice (fagocitoza, apărare nespecifică antimicrobiană, reglarea imună, fibrogeneza și ciroza hepatică, hepatocarcinogeneza, ciroza biliară primitivă și alte boli colestactice).

Cuprul (Cu) are un rol important în organismul uman, fiind indispensabil pentru acțiunea unor enzime implicate în: *respirația celulară, apărarea antioxidantă, sinteza de neurotransmițători, homeostazia fierului, formarea pigmentilor, biosinteza peptidelor și a țesutului conjunctiv*. De asemenea, este cofactor esențial unui număr mare de proteine implicate în reacțiile de oxidoreducere (citocromoxidaza, monoaminoxidaza, tirozinaza și superoxididismutaza) [4, 6, 7].

Hipercupremia poate fi un inductor ai oxidării peroxistice a lipidelor, provocând ruperea ADN-lui, participă în mutageneză și cancerogeneză [4, 6, 7]. Acumularea excesivă sau eliminarea intensă a Cu generează producerea speciilor reactive de oxigen, care crește riscul potențial de afectare a structurii proteinelor tumor-supresive. Din această cauză are loc frânarea apoptozei celulelor supuse mutațiilor, care în consecință favorizează cancerogeneza [7, 8, 9].

Hipercupremia a fost postulată de unii autori ca un criteriu de prognostic nefavorabil în evoluția spre ciroză hepatică. În calitatea sa de prooxidant, hipercupremia catalizează procesul de formare a radicalilor liberi și declanșează procesul de oxidare peroxidică a lipidelor [7, 8, 9]. Aceasta provoacă deteriorarea membranei plasmatică și a membranei mitocondriilor, dereglarea funcționării ADN-ului și a proteinelor, scăderea concentrației de antioxidanți. Dialdehidul malonic, format în urma oxidării peroxistice a lipidelor, stimulează sinteza colagenului, favorizând astfel procesul de fibrogeneză [7, 13, 14].

Ceruloplasmina este o proteină multifuncțională cu rol în *homeostazia cuprului și cu rol de reactant*

de fază acută în procesul inflamator, ce apără membranele lipidice de oxidarea peroxidică [7, 10].

Ceruloplasmina este o alfa 2-globulină ce conține cupru. Aproximativ 70% din cuprul seric total este transportat de ceruloplasmină. Sinteza acesteia are loc în hepatocite, la o rată zilnică de 6 mg/kg corp. Incorporarea cuprului în ceruloplasmină (până la maxim 8 atomi de cupru/moleculă) se produce în cursul sintezei hepatice a acestei proteine. După preluarea cuprului, ceruloplasmina migrează către țesuturile utilizatoare de cupru, unde acesta este eliberat, iar proteina este catabolizată.

Ceruloplasmina are rol de antioxidant ce acționează extracelular, asigurând îndepărtarea speciilor reactive ale oxigenului generate de leucocite, în cadrul proceselor inflamatorii sau degenerative [7, 8, 10]. Concomitent cu alte proteine fixatoare de metale (transferina, lactoferina), ceruloplasmina reduce concentrația metalelor de tranziție, inhibând astfel participarea acestora la catalizarea unor reacții ce generează specii reactive ale oxigenului.

Primele structuri biochimice ce reacționează la prezența sau lipsa oxigenului în celulă sunt citocromoxidaza, **citocromul P450**, Hb și Mb. Anume aceste proteine pretind la rolul de senzori ce determină gradul de hipoxie sau de aprovizionare celulară cu oxigen [7, 8, 10]. Una dintre particularitățile esențiale ale enzimelor citocromului P450 este oxidarea unui număr enorm de substraturi naturale și practic toate xenobioticele. Concomitent cu pătrunderea în organism a xenobioticelor, are loc inducția sistemelor monooxigenazice, cu sporirea concentrației de citocrom P450 în hepatocite și creșterea activității reacțiilor enzimatice [11, 12]. Biotransformarea xenobioticelor îndeplinește un rol-cheie în mecanismele de adaptare a organismului la factorii mediului înconjurător [11, 12, 13]. Xenobioticele, pătrunzând în organismul uman, produc inducția sistemului microzomal monooxigenazic, ca urmare are loc majorarea concentrației citocromului P450 în hepatocite, cu mărirea activității reacțiilor enzimatice [11, 14].

Diverse procese fiziologice și patologice ale organismului influențează nivelul citocromului P450 hepatic [9, 11, 12]. Deoarece reacțiile de oxidare microzomală cel mai activ decurg în ficat, se presupune că pentru organul dat microzomele servesc ca sursă de bază a metaboliților activi de oxigen. Producerea metaboliților activi de oxigen de către citocromul P450 activează procesele de peroxidare lipidică, ce duc la lezarea hepatocitelor [11, 12]. Capacitatea citocromului P450 de generare a metaboliților activi de oxigen permit de a considera această clasă de enzime în calitate de reglatori importanți ai multor funcții celulare și procese patologice. Acțiunea distructivă și reglatoare a monooxigenazelor are un

mare impact în diverse forme de hepatite și fibroze hepatice, procese inflamatoare [11, 12, 13]. În afecțiunile inflamatoare este dereglat echilibrul dintre procesele pro- și antioxidative. Dacă procesul este nedirijat, are loc deprimarea funcției monooxigenazice a citocromului P450, iar adaptarea la hipoxie mărește activitatea sistemelor monooxigenazice care conțin citocrom P450 [11, 13, 14].

Deprimarea acestei funcții este realizată prin mai multe căi: interferoane, interleukine, activarea sistemului reticulo-endotelial, peroxidarea lipidică. Sistemul citocromului P450 are un rol esențial în menținerea homeostaziei chimice a mediului intern al organismului, participând la biotransformarea oxidativă a compușilor chimici și a moleculelor bioreglatoare endogene – a endobioticelor [11, 13, 14]. Actualmente, în condițiile influenței agresive a xenobioticelor asupra organismului uman, această problemă prezintă un interes deosebită.

Patologia hepatică este astăzi una dintre preocupările majore ale serviciului național de ocrotire a sănătății, deoarece datele statisticii demonstrează creșterea continuă atât a incidenței, cât și a prevalenței hepatitelor cronice virale în Republica Moldova în ultimii ani [4, 6, 7, 11]. Aprecierea factorilor ce contribuie la persistența infecției virale VHC și la cronicizarea ei este actualmente o problemă discutată pe larg de către cercetătorii din întreaga lume [1, 3, 4, 5]. Este importantă identificarea factorilor și a criteriilor ce pot să prezică evoluția fibrogenetică în HCV C, pentru a aprecia prognosticul și strategia corespunzătoare de tratament [4, 6, 7].

Scopul lucrării a fost studierea nivelului seric de Cu, citocrom P450 și antioxidanți hepatici (ceruloplasmina) la pacienții cu hepatită cronică virală C, în funcție de gradul de activitate a procesului inflamator hepatic și faza infecției virale.

Material și metode

Materialul clinic a fost selectat în baza secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican (Chișinău, Republica Moldova). Lotul de studiu a fost constituit din 102 pacienți cu hepatită cronică virală C (HCV C) din diferite localități ale republicii: 56,9% (58) femei și 43,1% (44) bărbați, cu vârsta medie de $42,21 \pm 2,04$ ani. Lotul-martor a fost alcătuit din 30 de persoane practic sănătoase – 50% (15) femei și 50% (15) bărbați, cu vârsta medie de $36,19 \pm 2,56$ ani, fără anamneză ereditară agravată, în absența patologiei hepatice și gastrointestinale, a bolilor sistemului cardiovascular și țesutului conjunctiv, a patologiei renale, a dereglărilor autoimune și endocrine.

Repartizarea bolnavilor s-a efectuat în funcție de faza infecției virale și gradul de activitate a procesului patologic hepatic (în baza sindromului

de citoliză). Caracteristica clinică a bolnavilor a fost făcută în baza următoarelor sindroame clinice: astenovegetativ, dispeptic, algic, precum și în baza simptomelor: hepatomegalie, splenomegalie, semne de hipertensiune portală (apreciate prin criterii dopplerografice).

Acest studiu urmărește determinarea concomitentă a concentrației serice de *Cu*, *citocrom P450* și *a antioxidanților hepatici (ceruloplazmina)* la pacienții cu HCV C. Dozarea *cuprului* în serul sangvin a fost determinată prin metoda colorimetrică cu ajutorul seturilor de reagenți ale Firmei *ELITEH* (Franța), conform instrucțiunilor anexate la test. Determinarea concentrației de *citocrom P450* s-a efectuat prin metoda de apreciere a activității p-hidroxilazei după N. Orihovici (1993). Concentrația serică a *ceruloplazminei* a fost determinată prin metoda colorimetrică, descrisă de V. Kolb, V. Kamîșnikov (1984).

Rezultate și discuții

În rezultatul studiului s-au constatat valori semnificativ crescute ale *cuprului* ($39,29 \pm 2,08 \mu\text{mol/l}$), comparativ cu indicii analogici atestați la persoanele sănătoase ($15,96 \pm 0,70 \mu\text{mol/l}$, $t=10,63$, $p<0,001$). Au fost determinate concentrații mai sporite de *cupru* la pacienții cu grad moderat-maxim ($47,52 \pm 4,84 \mu\text{mol/l}$) al activității procesului inflamator hepatic versus indicii respectivi atestați la pacienții cu grad minim ($36,78 \pm 2,23 \mu\text{mol/l}$) de activitate a procesului inflamator hepatic ($p<0,05$). De asemenea, se atestă o concentrație serică crescută de cupru ($41,64 \pm 2,71 \mu\text{mol/l}$) în faza de reactivare a infecției VHC versus indicii similari din lotul-martor ($15,96 \pm 0,70 \mu\text{mol/l}$), ($p<0,001$). Totodată, la pacienții cu faza de reactivare a infecției virale C, valorile *cuprului* seric s-au relevat mai sporite ($41,64 \pm 2,71 \mu\text{mol/l}$), comparativ cu indicii similari atestați la pacienții cu faza latentă a infecției virale ($34,98 \pm 3,15 \mu\text{mol/l}$), $p<0,05$.

Determinarea concentrației de *antioxidanți hepatici* în serul bolnavilor cu HCV C a relevat nivel evident crescut de *ceruloplazmină* ($180,42 \pm 4,50 \text{ mg/l}$) versus datele similare la persoanele din lotul-martor ($116,42 \pm 2,66 \text{ mg/l}$, $t=12,24$, $p<0,001$). Concentrația serică de *ceruloplazmină* atestă valori crescute atât la pacienții cu grad moderat-maxim ($190,66 \pm 11,30 \text{ mg/l}$) de activitate a procesului inflamator hepatic, cât și la cei cu grad minim ($176,30 \pm 4,66 \text{ mg/l}$) de activitate, versus indicii respectivi la persoanele sănătoase ($116,42 \pm 2,66 \text{ mg/l}$, $p<0,001$, $p<0,001$). Cercetarea nivelului de *ceruloplazmină* a relevat valori crescute ale acesteia atât în faza de reactivare virală ($178,66 \pm 5,45 \text{ mg/l}$), cât și în faza latentă a infecției VHC ($183,65 \pm 8,10 \text{ mg/l}$), versus indicii respectivi înregistrați la persoanele sănătoase ($116,42 \pm 2,66 \text{ mg/l}$), ($p<0,001$, $p<0,001$).

Concentrația de *citocrom P450* ($32,56 \pm 1,21 \text{ mu/l}$) de asemenea s-a dovedit a fi mai sporită față de valorile respective înregistrate la persoanele sănătoase ($12,08 \pm 3,34 \text{ mu/l}$, $t=5,76$; $p<0,001$). Au fost determinate concentrații crescute de *citocrom P450* ($33,98 \pm 3,93 \text{ mu/l}$) atât la bolnavii cu grad minim de activitate ($33,98 \pm 3,93 \text{ mu/l}$), cât și la cei cu grad moderat-maxim de activitate ($29,09 \pm 3,87 \text{ mu/l}$), versus datele similare atestate la persoanele din lotul-martor ($p<0,001$, $p<0,01$). La bolnavii cu HCV C, valoarea *citocromului P450* s-a determinat de asemenea majorată, atât în *faza de reactivare* a maladiei ($32,87 \pm 5,72 \text{ mu/l}$), cât și în *faza latentă* a infecției ($32,15 \pm 7,92 \text{ mu/l}$), versus valorile similare atestate la persoanele sănătoase ($p<0,001$, $p<0,01$). Studiul efectuat a relatat interconexiuni directe ale concentrației de *citocrom P450* ($r_{xy}=0,33$) cu gradul de activitate a procesului inflamator hepatic, care, probabil, se explică printr-o reacție compensatoare de adaptare, ca răspuns la acțiunea combinată a virusurilor și a factorilor de mediu.

Sursele din literatura de specialitate relatează că și conținutul majorat de enzime al sistemului de *citocrom P450* în rezultatul inducției cauzează o producere excesivă de metaboliți toxici [8, 9, 11]. Generarea formelor active de oxigen de către *citocromul P450* poate fi o cauză de lezare a hepatocitelor, prin formarea radicalilor liberi și dezvoltarea cirozei hepatice [4, 7, 11]. Așadar, procesele inflamatoare provoacă perturbări în mecanismele de protecție a organismului, dereglând echilibrul dintre procesele pro- și antioxidante [4, 6, 7, 11].

Nivelul crescut de cupru în faza de reactivare a infecției versus pacienții cu faza latentă ($p<0,05$) sugerează că nemijlocit VHC este implicat în dereglarea homeostaziei *cuprului*. Iar determinarea nivelului crescut de cupru la pacienții cu grad moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic, comparativ cu cei cu gradul minim ($p<0,05$), ne permite să considerăm că nivelul sporit de cupru este provocat de procesul necroinflamator la acești pacienți.

O altă disfuncție indusă de *cuprul acumulat* în exces în HCV C este disfuncția mitocondrială. La nivelul hepatocitelor, disfuncția lanțului respirator mitocondrial determină activarea rapidă a mecanismelor care duc la apoptoză [4, 6, 7]. Interceptarea terapeutică a uneia dintre verigile patogenetice ale acestui proces ar putea avea consecințe directe asupra evoluției clinice a pacienților cu HCV C. Mecanismul toxicității *cuprului* este unul complex. *Cuprul* poate spori permeabilitatea celulară, poate inhiba enzimele intracelulare. Totodată, ionii de cupru pot provoca tumefierea mitocondriilor și pot inhiba consumul de oxigen, având drept rezultat degenerarea celulară [4, 6, 7].

Distribuția Cu și activitatea ceruloplasminei în serul sangvin pot fi parametri adiționali cu o valoare predictivă pentru răspunsul la terapia antivirală la pacienții cu HCV C.

Concluzii

1. La pacienții cu hepatită cronică virală C s-au determinat nivele serice crescute de cupru, citocrom P450 și ceruloplasmă, versus indicii respectivi la persoanele din lotul-martor.

2. Creșterea nivelului seric de Cu la pacienții cu hepatită cronică virală C cu grad moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic și corelarea acestuia cu faza infecției virale denotă implicarea hipercupremiei în dezvoltarea leziunilor hepatice

3. La pacienții cu hepatită cronică virală C s-a stabilit o corelație directă între nivelul maxim de cupru și gradul moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic (conform indicilor sindromului citolitic), ceea ce reflectă implicarea Cu în dezvoltarea proceselor necroinflamatorii

4. A fost determinată o corelație directă a citocromului P450 cu gradul de activitate a sindromului patologic hepatic (conform sindromului citolitic), fapt ce denotă răspunsul imediat la procesul inflamator și dezechilibrul din sistemul antioxidant de protecție a organismului.

5. Nivelurile crescute de Cu, ceruloplazmină și citocrom P450 reflectă perturbările ce au loc în sistemul antioxidant de protecție, provocând activarea proceselor de peroxidare a lipidelor, prin aceasta favorizând progresarea procesului inflamator hepatic.

Bibliografie:

1. Bancilă I. *Epidemiologia infecției cu virusul hepatitic C*. În: Actualități în hepatita C. (sub redacția: Gheorghe L., Gheorghe C.). București: Celsius, 2006. p. 1-13.
2. Barera G. *Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy*. In: International Scholar Research Network (ISRN) Oncol., 2012, p. 21
3. Boesecke Gh., Jan-Christian Wasmuth. *Hepatitis C*. In: S. Mauss, Th. Berg et. al. Hepatology, 2015, p. 50-61.
4. Dumbrava V-T., Maev S. *Microelementele și enzimele antioxidante la pacienții cu hepatită cronică virală C*. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Probleme actuale în Medicina internă. Chișinău, 2009, vol. 3. p. 116-120.
5. *EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. In: Journal of Hepatology, 2015, vol. 63. j199–236-<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015>
6. Lupașco I., Maev S., Dumbrava V.T. *Features of copper homeostasis in patients with chronic hepatitis C*. In: Falk Workshop: Liver and Pancreatic Diseases: Consequences of Chronic Alcoholic Consumption. Freiburg (Germany), 2010, p. 41.
7. Maev S. *Dereglările homeostaziei macro- și microelementelor la bolnavii cu hepatită cronică virală C*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2011, 122 p.

8. Marisa Repetto, Jimena Sempine, Alberto Boveris. *Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination*. Cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38477.pdf. 2012.
9. Piccoli C. et al. *HCV infection induces mitochondrial bioenergetic unbalance: causes and effects*. In: Biochim Biophys Acta., 2009, vol. 1787(5), p. 539-546.
10. Shukla N. et al. *Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor?* In: Atherosclerosis, 2006, vol. 32, p. 345-353.
11. Taran N. *Unele particularități clinico-paraclinice în hepatitele cronice virale în dependență de conținutul nitriților și nitraților în organism*. Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2009, 150 p.
12. Арчаков А. И., Лисица А. В. *Цитохромы P450, лекарственная болезнь и персонафицированная медицина*. В: Клиническая медицина, 2008, № 2, с. 4-8.
13. Асанов Э. О., Беликова М. В. *Возрастные особенности интенсивности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы при гипоксическом стрессе*. В: Проблемы старения и долголетия, 2006, том 15, № 4, стр. 285-290.
14. Кузнецова Е.Е. и др. *Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах*. 2007, т. 4(56), с. 170-180. Иркутск: НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН.

Natalia Taran, dr. șt. med., cercet. șt. superior,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 079257616
E-mail: natalita_taran@yahoo.com

APORTUL METODELOR IMAGISTICE NEINVAZIVE ÎN PREDICȚIA EVOLUȚIEI CIROZEI HEPATICE ȘI A HIPERTENSIUNII PORTALE ASOCIATE

Carolina ȚÂMBALĂ,
USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra Radiologie și Imagistică

Summary

Contribution of non-invasive imaging methods in prediction of liver cirrhosis evolution and associated portal hypertension

The diagnosis by non-invasive methods of liver cirrhosis and portal hypertension is a difficult issue and a subject of continuing research of liver pathology. The present study aims to assess the contribution of imaging methods in prediction of liver cirrhosis evolution and associated portal hypertension (PHT) and highlighting the importance of color duplex Doppler ultrasound. In the period 2012-2014 in the Department of Internal Medicine, Gastroenterology discipline, Clinical Republican Hospital were investigated