

## DIAGNOSTICUL HEPATITELOR CRONICE ȘI ALTOR FORME DE BOLI CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI, DETERMİNATE PRIN EXAMEN PROFILACTIC AL POPULAȚIEI SĂNĂTOASE

Iulianna LUPAȘCO,

Laboratorul Gastroenterologie,  
Universitatea de Stat de Medicină  
și Farmacie Nicolae Testemițanu

### Summary

#### Diagnosis of chronic hepatitis and other forms of chronic diffuse liver diseases in preventive examination of healthy people

The 1451 individuals (who considered themselves healthy people) have been evaluated. Chronic liver diseases were detected in 41,00% (595), including: hepatopathy – 51,60%, chronic hepatitis (CH) – 26,72%, steatosis – 18,32%, liver cirrhosis – 3,36%. In chronic hepatitis, hepatopathies, steatosis and cirrhosis were found increased IgM and CIC levels. Increased IgG data were more noticeable in liver cirrhosis. In chronic hepatitis, hepatopathies and liver steatosis was noticed the decreased pseudocholinesterase activity, more significant in liver cirrhosis, concomitant with a decreased level of total protein. Patients with chronic hepatitis, hepatopathy and especially liver cirrhosis had marked decrease of ceruloplasmin concentration. It was found the influence of gender, age, weight of the patients at the level of the studied markers on studied syndromes of immune inflammation and hepatic depression. Patients with changes in immunological and hepatic functional tests require detailed examination with following monitoring.

**Keywords:** chronic hepatitis, chronic diffuse liver disease, immune inflammation, syndrome of hepatic depression

### Резюме

#### Диагностика хронических гепатитов и других форм хронических диффузных заболеваний печени, выявленных в ходе профилактического осмотра здоровых лиц

Обследовано клинично-параклинически 1451 человек, считающих себя здоровыми. Хроническая патология печени выявлена в 41,00% (595) случаев, в том числе: гепатопатия – 51,60%, хронический гепатит (ХГ) – 26,72%, стеатоз – 18,32%, цирроз печени (ЦП) – 3,36%. При ХГ, гепатопатиях, стеатозе и циррозе печени обнаружено повышение IgM и ЦИК. Увеличение IgG заметнее при ЦП, а IgE – при гепатопатиях. При ХГ, гепатопатиях, стеатозе наблюдается снижение активности псевдохолинэстеразы, более значимое при ЦП, сочетающееся с уменьшением содержания общего белка. У больных ХГ, гепатопатиями и особенно при ЦП отмечено уменьшение концентрации церулоплазмينا. Установлено влияние пола, возраста, массы пациентов на уровень маркеров печеночных синдромов иммунного воспаления и гепато-депрессии. Больные с изменениями

иммунологических показателей, данных отражающих функциональное состояние печени, нуждаются в детальном обследовании и последующем динамическом наблюдении.

**Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, хронический гепатит, основные печеночные синдромы

### Introducere

Conform datelor OMS, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroză hepatică este în creștere continuă. În țările economic dezvoltate, ciroza hepatică reprezintă una dintre cele 6 cauze principale de deces.

În Republica Moldova, situația este și mai gravă. Mortalitatea prin bolile aparatului digestiv se plasează printre principalele cauze de deces în structura mortalității, ocupând locul 3 – după maladiile cardiovasculare și tumori – în structura mortalității generale printre populația adultă. După indicii mortalității prin ciroză hepatică, țara noastră ocupă un loc de frunte în lume (WHO, 2008).

În pofida perfecționării permanente a metodelor de diagnosticare și tratament al bolilor hepatice cronice, morbiditatea prin aceste maladii în țara noastră rămâne destul de înaltă. Totuși, se observă o tendință de micșorare a mortalității prin ciroze hepatice în perioada 2002 (86,6 la 100.000 populație) – 2012 (81,6 la 100.000 populație). În acelaș timp, printre populația din mediul rural reducerea a mortalității nu se înregistrează. În anul 2011, mortalitatea prin maladii ale ficatului în localitățile rurale constituia 91,1 la 100.000 populație, pe când în localitățile urbane – 46,2 la 100.000 populație. În 2012 acești indici au crescut până la 96,0 și 41,8 la 100.000 populație, respectiv.

În contextul celor expuse, a fost pus scopul de a studia frecvența și caracterul celor mai răspândite forme ale bolilor cronice difuze hepatice (inclusiv ale hepatitelor cronice), în contingentul de persoane care se consideră practic sănătoase, prin screening clinic și de laborator.

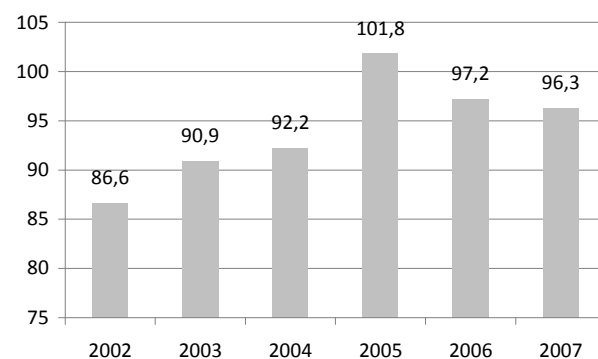


Figura 1. Dinamica indicilor mortalității prin hepatite cronice și ciroze hepatice la 100.000 populație în Republica Moldova, în perioada 2002-2012

**Material și metode**

A fost efectuată examinarea profilactică a 1451 persoane din diverse regiuni ale Moldovei, ce se considerau practic sănătoase. Pentru aceasta a fost elaborată o anchetă-protocol specială, care conținea informații despre locul de trai al persoanelor examinate, profesie, sex, vârstă, masa corpului, noxe casnice și profesionale, maladii suportate, predispoziție către bolile hepatice sau ale altor sisteme. Au fost la fel studiați factorii de risc implicați în dezvoltarea patologiei hepatice, anamneza obstetricală (la femei). În protocol au fost introduse simptomele și sindroamele clinice caracteristice atât pentru maladiile hepatice, cât și extrahepatice.

Cu scop de evaluare a stării funcționale hepatice la toți bolnavii cu BCDF au fost determinați indicatorii sindromului de citoliză (ALT, AST, histidaza serică). Pentru evaluarea sindromului de colestază, au fost examinate bilirubina și fracțiile acesteia, colesterolul, trigliceridele, gama-glutamiltanspeptidaza.

Sindromul imunoinflamator a fost apreciat în baza următorilor parametri: cantitatea de imunoglobuline IgG, M, A (prin metoda imunodifuziei radiale în gel după Mancini, 1965), IgE (metoda radioimună), cu folosirea seturilor-standard *Phadebas IgE Prist*. Metoda este bazată pe reacția dintre IgE cu anticorpi specifici, marcate cu radionuclid. La pacienții sănătoși, concentrația IgE nu depășește limita 100 un/ml. Nivelul complexelor imune a fost circulant prin metoda precipitării cu soluție de polilitenglicol (metoda Grivenici I.A.). Prezența (absența) sindromului hepatopriv a fost stabilită prin indicii: proteina generală (totală) (metoda biuretă), colinesteraza (metoda după Sveșnikov V.A., Beker, 1965), ceruloplasmina (metoda după Ravin H.A., 1961 în modificarea Скуя H., 1976).

**Rezultatele cercetării**

În contingentul (1451 de persoane) examinat predominau femeile – 67,84% (979). Vârsta majorității persoanelor era mai mare de 40 de ani – 91,38% (1326). Printre cei investigați predominau oameni cu masa corporală normală sau scăzută – 58,82% (868).

Bolnavii cu maladii cronice difuze ale ficatului în structura generală a persoanelor examinate au constituit 41,00% (595) – număr mai mic decât cel al bolnavilor cu patologia extrahepatice (PEH) – 49,83% (723). Printre bolnavii cu BCDF predominau persoanele cu hepatopatii – 51,60% (307) și HC – 26,72% (159), mai rar era diagnosticată steatoza hepatică – 18,32% (109) și ciroza hepatică – 3,36% (20) (figura 2).

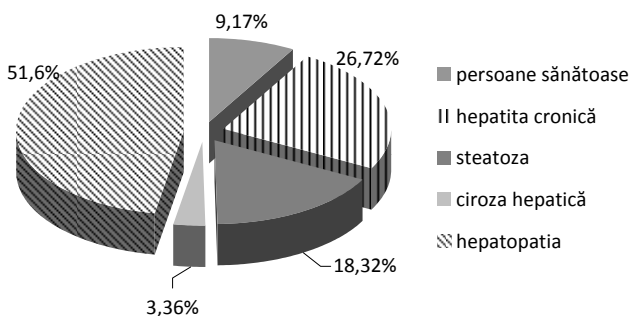


Figura 2. Boli cronice difuze ale ficatului și persoanele practic sănătoase

A fost studiată influența sexului, vârstei și masei corpului asupra caracterului maladiilor hepatice. Printre bărbații cu BCDF (209) mai frecvent se întâlneau bolnavi cu hepatite cronice (HC), 31,58% (66), comparativ cu frecvența acestei patologii la femei – 24,09% (93) (figura 3). În grupul persoanelor cu vârsta mai mică de 40 ani (45), predominau bolnavii cu HC – 53,33% (24), comparativ cu datele respective în grupul celor cu vârsta mai mare de 40 ani – 24,55% (135) (figura 4). Printre persoanele examinate cu vârsta peste 40 de ani (550) predominau hepatopatiile – 52,55% (289), comparativ cu numărul celor până la 40 ani cu această patologie – 40,00% (18).

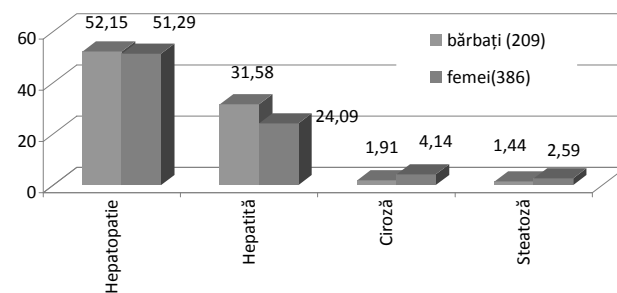


Figura 3. Caracterul patologiei hepatice în funcție de sex

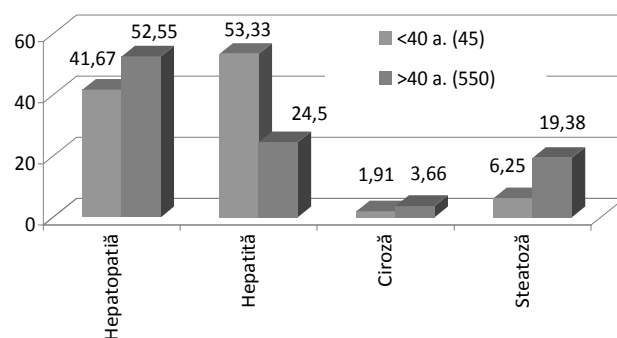


Figura 4. Caracterul patologiei hepatice în funcție de vârstă

A prezentat interes determinarea caracterului maladiei hepatice în funcție de masa corporală. În grupul de bolnavi cu greutate corporală normală sau scăzută (319), erau diagnosticate cu o frecvență mai mare hepatopatiile – 65,83% (210) și hepatitele

cronice – 30,09% (96). Răspândirea acestor maladii printre bolnavii supraponderali a constituit 35,14% (97) și 22,83% (63) respectiv. Totodată, steatoza hepatică mai des – 38,77% (107) cazuri – se depista la persoanele cu masa corporală excesivă (276), comparativ cu răspândirea acesteia printre bolnavii fără prezența supraponderiei – 0,63% (2).

Procentul persoanelor practic sănătoase a fost relativ mic – 9,17% (133). Acestea au servit drept grup de control la compararea indicatorilor sindroamelor de citoliză, coleastăză, imunoinflamator și hepatoprov în toate formele de BCDF menționate anterior.

**Sindromul imunoinflamator.** La pacienții cu HC a fost diagnosticată creșterea IgM ( $1,94 \pm 0,04$  g/l,  $p < 0,01$ ) comparativ cu lotul-martor ( $1,40 \pm 0,07$  g/l). În HC a fost depistată și majorarea complexelor imunocirculante ( $234,20 \pm 5,70$  un în comparație cu datele în grupul de control ( $104,00 \pm 1,02$  un,  $p < 0,01$ ). La bolnavii cu hepatopatii și ciroză hepatică (CH) de asemenea a fost descoperită creșterea IgM ( $1,84 \pm 0,06$  g/l,  $p < 0,01$ ) (figurile 5, 6, 7).

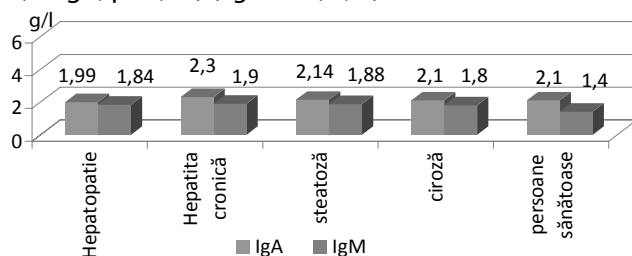


Figura 5. Indicii IgA, IgM în BCDF ale ficatului și lotul-martor

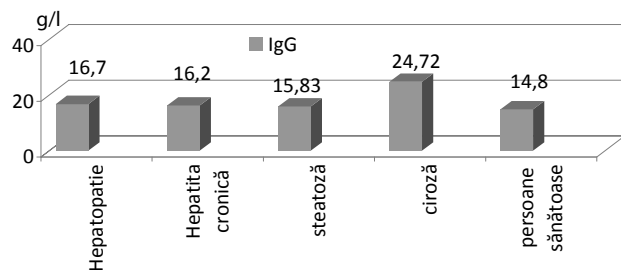


Figura 6. Indicele IgG în BCDF ale ficatului și lotul-martor

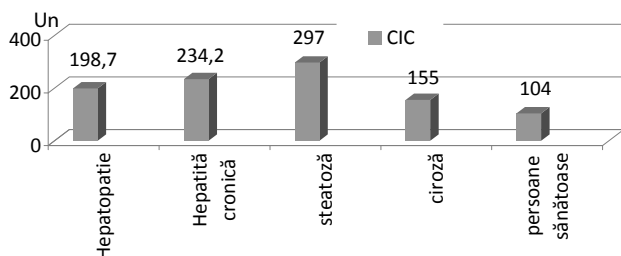


Figura 7. Indicele CIC în BCDF ale ficatului și lotul-martor

Analiza comparativă a indicilor imunității umorale a arătat unele diferențe în funcție de sexul pacienților (figurile 8, 9). În HC la femei, IgM a avut valori mai mari ( $2,20 \pm 0,19$  g/l) versus da-

tele la bărbați ( $1,49 \pm 0,15$  g/l,  $p < 0,05$ ). În același timp, la bărbați concentrația CIC a fost mai mare ( $390,67 \pm 87,51$  un,  $p < 0,05$ ) comparativ cu indicele la femei ( $184,79 \pm 30,12$  un).

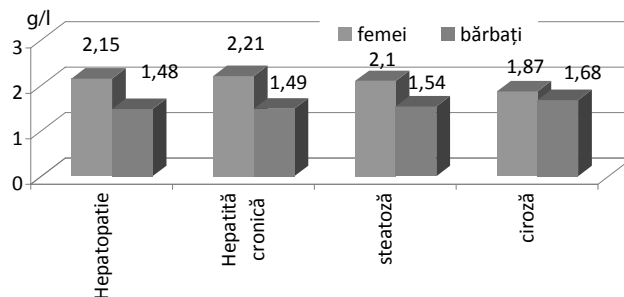


Figura 8. Activitatea IgM în BCDF în funcție de sexul pacienților

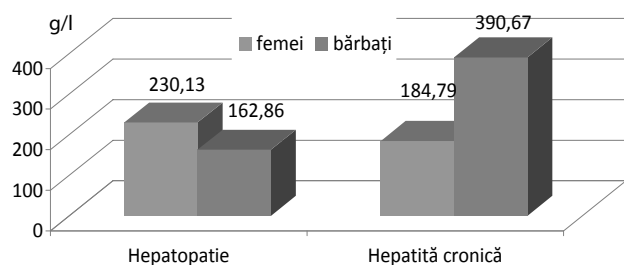


Figura 9. Activitatea CIC în BCDF în funcție de sexul pacienților

Vârsta, de asemenea, a influențat concentrația imunoglobulinelor. La pacienții cu HC, nivelul IgM printre persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani ( $1,97 \pm 0,05$  g/l,  $p < 0,01$ ) a depășit indicii similari la pacienții sub 40 de ani ( $1,37 \pm 0,08$  g/l), iar IgG au fost majorate la bolnavii mai tineri ( $18,50 \pm 0,43$  g/l,  $p < 0,01$ ) versus contingentului cu vârsta peste 40 de ani ( $16,02 \pm 0,57$  g/l,  $p < 0,01$ ) (figura 10).

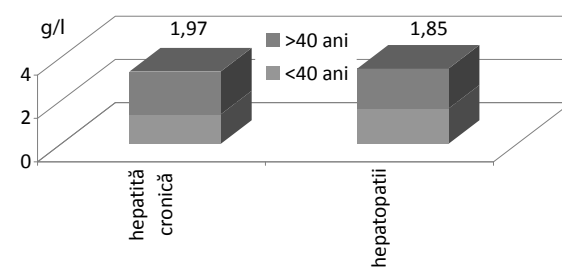


Figura 10. Activitatea IgM în BCDF în funcție de vârsta pacienților

Surplusul de masă corporală a avut impact asupra indicilor studiați la pacienții cu HC. IgE a fost majorat la bolnavii supraponderali ( $194,41 \pm 24,80$  un/ml,  $p < 0,01$ ) versus pacienții fără exces de masă corporală ( $164,61 \pm 6,79$  kiu/l). Concentrația CIC a fost mai mare la persoanele HC cu masa corporală normală ( $275,00 \pm 8,16$  un) versus cei supraponderali ( $161,67 \pm 9,86$  un,  $p < 0,01$ ). La pacienții cu hepatopatii, CH IgM ( $1,84 \pm 0,06$  g/l,  $p < 0,01$ ;  $1,82 \pm 0,06$  g/l,  $p < 0,01$ )

și IgG ( $16,67 \pm 0,53$  g/l,  $p < 0,01$ ;  $24,73 \pm 0,94$  g/l,  $p < 0,01$ ) sunt ridicate versus lotul de control.

La bolnavii cu hepatopatii, cu vârsta după 40 de ani, a fost depistată creșterea concentrației de IgA ( $2,02 \pm 0,09$  g/l,  $p < 0,01$ ) și IgE ( $245,22 \pm 4,49$  un/ml,  $p < 0,01$ ), în comparație cu persoanele până la 40 ani (IgA –  $1,68 \pm 0,06$  g/l,  $p < 0,01$ ; IgE –  $56,50 \pm 5,20$  un/ml,  $p < 0,01$ ). La pacienții supraponderali din această grupă de asemenea a fost diagnosticată creșterea IgA ( $2,09 \pm 0,06$  g/l,  $p < 0,05$ ) și IgE ( $334,25 \pm 38,83$  un/ml,  $p < 0,01$ ) fără surplus ponderal (IgA –  $1,94 \pm 0,05$  g/l,  $p < 0,05$ ; IgE –  $200,32 \pm 8,68$  un/ml,  $p < 0,01$ ). La persoanele cu steatoză a fost depistată majorarea IgM ( $1,88 \pm 0,002$  g/l,  $p < 0,01$ ), îndeosebi la sexul feminin ( $2,11 \pm 0,19$  g/l,  $p < 0,01$ ) versus lotul de control ( $1,43 \pm 0,08$  g/l,  $p < 0,05$ ) și bărbații ( $1,55 \pm 0,09$  g/l,  $p < 0,01$ ) din această grupă.

La pacienții cu ciroză hepatică de asemenea a fost constatată creșterea IgM ( $1,83 \pm 0,07$  g/l,  $p < 0,01$ ) și IgG ( $24,74 \pm 0,95$  g/l,  $p < 0,01$ ), care a fost mult mai mare în comparație cu alte forme BCDF ale ficatului și lotul-martor. La femeii cu CH, IgA și IgM (IgA –  $2,16 \pm 0,11$  g/l,  $p < 0,01$ ; IgM –  $1,88 \pm 0,05$  g/l,  $p < 0,05$ ) sunt majorate, în comparație cu indicele la bărbați (IgA –  $1,69 \pm 0,12$  g/l,  $p < 0,01$ ; IgM  $1,68 \pm 0,08$  g/l,  $p < 0,05$ ). Totodată, la bărbați IgG este mai mare ( $28,67 \pm 1,37$  g/l,  $p < 0,01$ ) versus datele la femeii cu CH ( $23,25 \pm 1,78$  g/l).

**Sindromul hepatopriv.** La pacienții cu HC nu există diferențe semnificative în concentrația proteinei totale comparativ cu persoanele sănătoase. Însă s-au depistat scăderi ale activității colinesterazei ( $150,04 \pm 5,86$  mmol/l,  $p < 0,01$ ) versus lotul-martor ( $184,68 \pm 6,41$  mmol/l,  $p < 0,01$ ). În HC se determină valori mai scăzute ale ceruloplasminei ( $326,21 \pm 4,08$  mg/l,  $p < 0,05$ ), comparativ cu cele din lotul de control ( $336,85 \pm 2,99$  mg/l,  $p < 0,05$ ).

La bolnavii cu hepatopatii activitatea colinesterazei ( $143,24 \pm 5,74$  mmol/l,  $p < 0,01$ ) și ceruloplasmina sunt scăzute ( $326,44 \pm 2,96$  mg/l,  $p < 0,05$ ) comparativ cu persoanele sănătoase (colinesteraza –  $184,68 \pm 6,41$  mmol/l,  $p < 0,01$ ; ceruloplasmina –  $336,85 \pm 2,99$  mg/l,  $p < 0,05$ ) (figurile 11, 12).

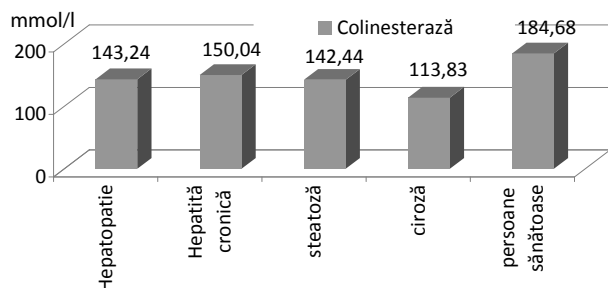


Figura 11. Activitatea colinesterazei în BCDF ale ficatului și lotul-martor

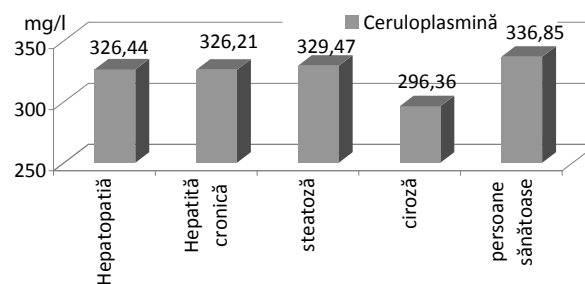


Figura 12. Activitatea ceruloplasminei în BCDF ale ficatului și lotul-martor

La bolnavii cu steatoză hepatică și, îndeosebi, în CH ( $113,83 \pm 4,04$  mmol/l,  $p < 0,01$ ), activitatea colinesterazei ( $142,44 \pm 6,38$  mmol/l,  $p < 0,01$ ) și a ceruloplasminei ( $296,36 \pm 4,47$  mg/l) sunt scăzute versus aceste valori în lotul-martor. În ciroza hepatică a fost depistată diminuarea proteinei totale ( $74,45 \pm 0,95$  g/l,  $p < 0,01$ ) și ceruloplasminei ( $296,36 \pm 4,43$  mg/l,  $p < 0,01$ ) versus lotul-martor și grupele cu CH ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) și hepatopatii ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). Activitatea colinesterazei este mai scăzută la bolnavii cu hepatopatii de sex feminin ( $p < 0,01$ ). La femeii cu steatoză hepatică a fost stabilită scăderea proteinei totale comparativ cu bărbații.

Cercetarea a pus în evidență diferențe ale activității colinesterazei și ceruloplasminei în funcție de sexul pacienților în HC. Astfel femeile au avut valori de colinesterază ( $137,23 \pm 5,99$  mmol/l) mai scăzute, comparativ cu bărbații ( $173,00 \pm 11,14$  mmol/l,  $p < 0,05$ ) (figurile 13, 14).

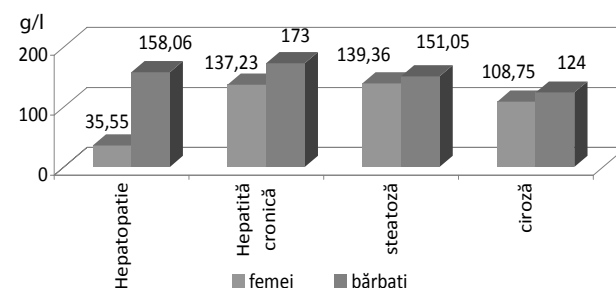


Figura 13. Activitatea colinesterazei în BCDF în funcție de sexul pacienților

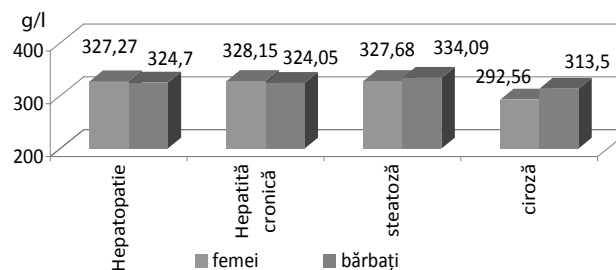


Figura 14. Activitatea ceruloplasminei în BCDF în funcție de sexul pacienților

Concentrația proteinei totale la bolnavii cu HC cu vârsta mai mare de 40 de ani ( $77,02 \pm 0,85$  g/l) a fost mai joasă versus pacienții mai tineri ( $82,00 \pm 1,38$

g/l,  $p < 0,01$ ), iar ceruloplasmina ( $327,70 \pm 4,19$  mg/l) în grupa de vârstă a avut valori mai înalte versus pacienți sub 40 de ani ( $297,25 \pm 5,13$  mg/l,  $p < 0,01$ ) (figurile 15, 16).

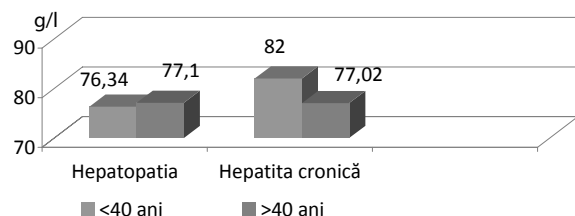


Figura 15. Activitatea proteinei totale în BCDF în funcție de vârsta pacienților

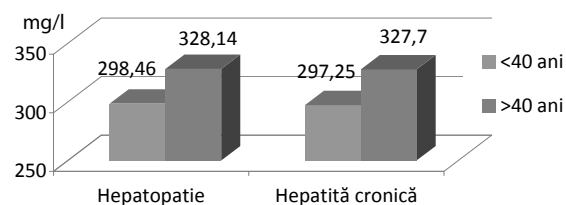


Figura 16. Activitatea ceruloplasminei în BCDF în funcție de vârsta pacienților

Influența masei corporale asupra indicilor sindromului hepatopriv nu a fost depistată în HC. Au fost comparați toți markerii sindromului hepatopriv la bolnavii cu HC în raport cu alte maladii cronice difuze ale ficatului. Analiza minuțioasă nu a arătat diferențe veridice între parametrii determinați în HC și hepatopatiile și steatoza.

La pacienții de sex feminin cu CH a fost depistată scăderea evidentă a concentrației de proteină totală ( $p < 0,01$ ), colinesterazei ( $p < 0,01$ ) și ceruloplasminei ( $p < 0,01$ ) versus datele similare la bărbați.

## Discuții

Datele prezentate au permis evidențierea unui șir de factori de risc prezenți la persoanele examinate, care ar putea favoriza progresarea maladiilor hepatice. Aceștia sunt, în primul rând, sexul masculin și vârsta mai înaintată. Printre bărbații cu BCDF destul de frecvent era diagnosticată hepatita cronică, pe când steatoza hepatică ceva mai des era depistată la femei. La persoanele cu vârsta mai mare de 40 de ani s-a determinat creșterea frecvenței hepatopatiilor și steatozei hepatice. Respectiv, printre bolnavii cu surplus ponderal, foarte frecvent era depistată steatoza hepatică.

În Moldova, dintre factorii de risc care influențează substanțial dezvoltarea diferitor boli cronice difuze ale ficatului se evidențiază masa corporală excesivă, nivelul înalt de colesterol, alcoolul, fumatul, hipertensiunea arterială etc. [12].

Majoritatea autorilor evidențiază sexul masculin și vârsta înaintată printre factorii de risc ce favorizează progresarea HC spre ciroză hepatică [7, 27].

Există publicații ce comunică o frecvență a depistării HBsAg în populația sănătoasă mai mare la bărbați decât la femei [Nagoshi S., 2008].

Prezintă interes examinarea donatorilor primari, efectuată de un grup de cercetători din Japonia [16]. Autorii au demonstrat o depistare mai frecventă a HBsAg la bărbați (0,73%), comparativ cu femeile donatoare (0,53%). Acest fapt a fost confirmat și în lucrarea lui Rashiwagi S. (1983), în care determinarea HBsAg la bărbați s-a înregistrat în 9,7% cazuri, comparativ cu 5,4% la femei. La bărbați de asemenea deseori se depista nu doar HBsAg, dar și HBeAg, ponderea depistării atingând adesea la 19,1%.

Examinarea muncitorilor sănătoși, realizată în Europa, a confirmat faptul că sexul masculin trebuie privit drept factor de risc pentru infectarea cu virusul hepatitei C [18]. În studiul realizat de Bakr J. et al. (2006) s-a demonstrat că femeile bolnave cu HC C elimină rapid virusul sub acțiunea tratamentului antiviral.

Sexul masculin condiționează nu doar răspândirea mai mare a HC de etiologie HBV și HCV, dar și o frecvență mai mare a morbidității prin patologie nealcoolică a ficatului, în special prin steatoză hepatică în Asia. O examinare a 3175 adulți în Shanghai (China) a arătat că la bărbați steatoza hepatică apare mai devreme (cu un maxim la 40-49 ani), comparativ cu femeile.

În studiul nostru, însă, s-a observat tendința de predominare a steatozei hepatice printre femeile din grupul cu vârsta mai mare, iar la bărbații mai tineri de 40 de ani predomină HC.

Determinarea concomitentă a unor markeri ai sindromului imunoinflamator în BCDF a depistat o serie de modificări semnificative în concentrația de imunoglobuline și complexe imune circulante. În grupurile bolnavilor cu HC, hepatopatii și ciroză a ficatului este atestată creșterea considerabilă a IgM și IgG, în comparație cu valorile la persoanele sănătoase. În steatoza ficatului se remarcă doar creșterea IgM versus grupa de control.

Anticorpii clasei IgM se referă la anticorpii timpurii, produși de organismul nou-născutului după infecție sau vaccinare. Partea IgM în celelalte imunoglobuline este  $\leq 10\%$ . În organismul uman sănătos, IgM se depistează înainte de întâlnirea cu antigenul. De obicei, componența IgM în normă variază de la 0,4-2,2 g/l, perioada de înjumătățire în medie durează 4-5 zile.

Anticorpii clasei IgM activează complementul pe calea clasică, protejează organismul de viruși (ai hepatitei B, C, D, CMV, EBV, HSV) și alte bacterii [1].

Monomerul IgM servește ca receptor de recunoaștere a antigenului pentru limfocitele B. Limfocitele T nu participă la sinteza IgM, care atrag

spre zona leziunii (infecării) celule ce participă la fagocitoză. De obicei, la 4-6 zile după imunizare, sinteza anticorpilor se reorientează de la IgM la producerea IgG. Concomitent cu creșterea titrului de IgG scade sinteza IgM. Persistența de durată a IgM este un indice indirect al tulburării funcției reglatorii a limfocitelor T helperi, ca urmare a lipsei pentru ei a ligandului C<sub>40</sub>. Astfel, se dereglează transmiterea semnalului co-stimulator de către B limfocite pentru transferarea sintezei de la IgM la anticorpi de clasa IgG [21, 25].

IgG constituie 70% din imunoglobuline. Sinteza lor se realizează doar cu participarea limfocitelor T. Nivelul IgG se află sub control dublu: stimularea antigenică induce sinteza IgG și distrugerea lor. Sinteza maximală a IgG se produce în caz de introducere repetată a antigenului la un interval de 30-35 de zile. IgG activ participă în răspunsul imun al organismului, influențând activitatea imunității, atât humorală, cât și celulară, prin răspuns imun adecvat.

În HC, mai ales în ciroza ficatului, se depistează majorarea considerabilă a componentei IgG. Faptul dat confirmă prezența schimbărilor imunității humorale, celulare, din cauza prezenței virusului și, eventual, antigenelor toxice [3, 5, 10, 14, 22]. În hepatopatii a fost depistată, de asemenea, o creștere semnificativă a IgE ( $p < 0,01$ ), mai ales la bărbați ( $p < 0,05$ ) și la pacienții supraponderali ( $p < 0,01$ ), în comparație cu cele ale persoanelor sănătoase, pacienților de sex masculin și celor normoponderali.

În practica clinică, determinarea IgE în ser este folosită pentru diagnosticarea bolilor alergice atopice la copii. IgE este, de asemenea, implicată în imunitatea antiparazitară [21, 24]. IgE este produs de celulele plasmatiche ale splinei, migdalelor, adenoidelor, membranelor mucoase ale tractului respirator, stomac, intestin.

Agenții infecțioși, substanțe străine, trecând prin prima linie de apărare imunitară (furnizată de IgA) se leagă cu IgE specific pe suprafața țesutului de bazofile și eozinofile. În același timp, sunt produse substanțe vasoactive, kininele, cu activitate chemotactică. În zona deteriorată este sporită migrația de neutrofile, eozinofile, IgG, a complementului și a altor factori de imunitate. S. Țurcan, în lucrarea sa efectuată la baza Departamentului № 4 în 1995, a relevat un nivel înalt de IgE la persoanele sănătoase ce au contactat cu pesticide pe termen lung. O creștere mai importantă a IgE a fost detectată la pacienții cu hepatită cronică ce au avut contact profesional cu pesticidele.

Autorul presupune că IgE trebuie analizat ca marker toxico-alergic al deteriorării ficatului. Este posibil ca în grupul bolnavilor cu hepatopatii din cercetarea noastră mulți au avut alterarea toxică a ficatului.

În toate formele de BCDF a fost depistat un nivel crescut de CIC (în ser), în special în steatoza hepatică și HC ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), comparativ cu indivizii sănătoși, pacienții cu hepatopatie ( $p < 0,01$ ) și ciroză hepatică ( $p < 0,01$ ). Creșterea concentrației CIC este mai evidentă la bărbați ( $p < 0,05$ ) și la pacienții cu greutate corporală normală ( $p < 0,01$ ).

Complexe imune circulante sunt cele formate din antigen, anticorpi și componentele complementului C3, C4, C1q legate de el. De obicei, la persoanele sănătoase CIC formate în sânge sunt distruse cu fagocite și ficat. Cu toate acestea, prin creșterea lor sau prin exces de antigen, prezența în cadrul structurii lor a IgM, C1q componentei complementului sau boli hepatice difuze, CIC în sânge sunt în exces. Ele pot fi depozitate în spațiul perivascular, cortexul renal, la rândul lor contribuie la activarea complementului și agravarea procesului inflamator, incluzând ficatul [9, 11, 13].

Determinarea CIC este importantă pentru detectarea multor boli: reacții alergice de tip III, procese inflamatorii acute și cronice (bacteriene, parazitare, fungice și virale). CIC modelează imunitatea umorală și cea celulară. Ele induc în concentrații scăzute proliferarea limfocitelor B, iar în cantități mari promovează inhibarea acestora. CIC activează limfocitele T-supresori, inhibă celulele-killeri naturali. În așa fel, determinarea CIC în BCDF are o valoare semnificativă de diagnostic, deoarece acestea reprezintă tulburări ale imunității umorale și indirect celulare în patologia hepatică. O creștere semnificativă a CIC în steatoza hepatică, cu majorare simultană a IgM indică prezența nu numai a ficatului gras, ci și a steatohepatitei în acest grup de pacienți.

Pentru a evalua sindromul hepatopriv, au fost aleși trei indicatori de bază: proteine totale, activitatea pseudocolinesterazei, ceruloplasminei. În mod normal, proteina totală este constituită din 90% albumină, imunoglobuline, lipoproteină, fibrinogen, transferină. Sinteza totală de proteine are loc în principal în ficat și în sistemul reticulo-endotelial. În boli hepatice severe, și în acest studiu la pacienții cu ciroză hepatică sinteza proteinelor a fost încălcată.

Unul dintre cei mai sensibili markeri al capacității sintetice ai ficatului este pseudocolinesterază (tip II). În cazul cirozei ficatului, sensibilitatea pseudocolinesterazei (pentru diagnosticarea stării de afectare hepatică) ajunge la 88% [24]. În alte forme ale BCDF, sensibilitatea enzimei este de 49%, specificitatea 61%. Se presupune că sinteza pseudocolinesterazei este corelată cu sinteza albuminei, proteinei totale [26]. Din aceste rezultate se vede că pentru toate formele studiate de BCDF se observă o scădere semnificativă a activității pseudocolinesterazei, comparativ cu persoanele sănătoase. Cu toate acestea,

cea mai semnificativă scădere se observă în ciroza hepatică, comparativ cu datele din grupul de control și în comparație cu alte forme de BCDF.

Următorul indicator care a fost utilizat pentru a evalua sindromul hepatopriv este ceruloplasmina, sintetizată în principal în ficat și în măsură mai mică în creier, rinichi, mușchi cardiac. Ea este principalul antioxidant intracelular nonenzimatic [4, 8, 19, 20]. În HC, hepatopatii este diagnosticată reducerea ceruloplasminei, în comparație cu persoanele sănătoase. Cu toate acestea, cele mai mici valori de ceruloplasmină au fost detectate în ciroza ficatului, mai ales la femei. Datele de mai sus indică faptul că utilizarea unor indicatori care să reflectă în mod adecvat și cuprinzător pot determina prezența dereglării funcției hepatice de sinteză în diferite forme BCDF.

Sintetizând datele expuse, menționăm faptul că printre populația sănătoasă a Republicii Moldova numărul bolnavilor cu BCDF este mult mai mare față de datele rapoartelor oficiale prezentate în Ministerul Sănătății. Pentru diagnosticarea la timp a BCDF este necesară o vigoare permanentă pentru depistarea acestora nu doar de către gastroenterologi, hepatologi și infecționiști, dar, în primul rând, de către medicii din asistența medicală primară, paralel unei informări largi a populației privind cauzele apariției BCDF.

În cazul unei anamneze agravate (intervenții chirurgicale, nașteri, donatori, injecții frecvente, piercing, tatuaj, relații sexuale întâmplătoare), la bolnavi este necesară examinarea transaminazelor și USG organelor cavității abdominale. Această abordare medico-socială complexă poate micșora morbiditatea prin BCDF și progresarea lor spre CH, fapt ce ar permite în viitor reducerea indicelui mortalității prin maladii hepatice în populație.

## Concluzii

1. La examinarea a 1451 de persoane din diverse regiuni ale Republicii Moldova, maladii cronice ale ficatului au fost depistate la un număr impunător de indivizi – 41,00% (595).

2. Printre bolnavii cu maladii cronice difuze ale ficatului predominau persoanele cu hepatopatii (51,60%) și hepatite cronice (26,72%).

3. A fost stabilită relația dintre frecvența și caracterul patologiei hepatice depistate și sexul, vârsta și masa corporală a bolnavilor. Printre bărbații cu BCDF predominau bolnavii cu hepatite cronice. Printre persoanele examinate, la cei cu vârsta mai mare de 40 de ani mai frecvent se diagnosticau hepatopatii.

4. În HC, hepatopatii, steatoză și ciroză hepatică a fost determinată creșterea veridică a IgM și CIC. Cele mai crescute valori de IgG s-au apreciat la bol-

navii cu ciroză hepatică. IgE a cescut cel mai mult în hepatopatii, iar concentrația CIC a fost cea mai înaltă în steatoza hepatică.

5. A fost determinată influența sexului, vârstei și masei corporale a pacienților asupra concentrației imunoglobulinelor (A, M, G, E) și CIC:

a) În HC, hepatopatii, steatoză și ciroză hepatică, concentrația IgM a fost mai crescută la femei. Concentrația CIC a avut valori mai mari la bărbații cu HC versus femeile.

b) La bolnavii cu HC și în hepatopatii cu obezitate a fost mai crescută IgE la bărbați, iar IgG s-a majorat în ciroza hepatică cu exces de masă corporală.

c) În HC concentrația IgM a fost mai înaltă la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani, iar IgG a fost mai înaltă la bolnavii mai tineri de 40 ani. În hepatopatii s-a determinat creșterea IgA și IgE la pacienții mai tineri de 40 de ani versus contingentul de vârstă mai mare.

6. În HC, hepatopatii, steatoză și ciroza hepatică, la bolnavii de sex feminin s-a diagnosticat scăderea activității pseudocolinesterazei. Scăderea proteinei totale și a pseudocolinesterazei este mai semnificativă în ciroza hepatică, comparativ cu persoanele sănătoase și cu alte forme de BCDF.

7. În HC, hepatopatii și ciroză hepatică s-a înregistrat scăderea valorilor de ceruloplasmină (comparativ cu persoanele sănătoase), mai exprimată la femeile cu ciroză hepatică versus alte forme de BCDF. În HC și hepatopatii, scăderea ceruloplasminei este mai exprimată la pacienții mai tineri de 40 ani. În ciroza hepatică reducerea concentrației antioxidantului este mai accentuată la femei comparativ cu bărbații.

8. La supravegherea în dinamică a bolnavilor cu BCDF necesită o atenție deosebită pacienții cu creșterea concentrației IgM, IgG, IgE, CIC, scăderea valorilor proteinei totale, a pseudocolinesterazei și ceruloplasminei.

## Bibliografie

1. Andrieș L., Olinescu L. *Compendiu de imunologie fundamentală*. Chișinău: Știința, 1992, 476 p.
2. Bakr I., Rekecewicz C., El Hosseiny M. et al. *Higher clearance of hepatitis C virus infection in females compared with males*. In: Gut, 2006, nr. 55, p. 1183-1187.
3. Bertolino P., Klimpel G., Lemon S.M. *Hepatic inflammation and immunity: a summary of a conference on the function of the immune system within the liver*. Hepatology, 2000; nr. 31, p. 1374-1378.
4. Bhardwaj P. *Oxidative stress and antioxidants in gastrointestinal diseases*. In: Tropical Gastroenterology, 2008, p. 1-5. www.tropicalgastro.com.
5. Dancygier H. *The liver as an Immune organ*. In: Clinical Hepatology, Springer, 2010; nr. 1, p. 142-152.
6. Dumbrava V.-T., Proca N., Lupașco Iu., Harea Gh. *Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova*. În: Sănătatea

- Publica, Economie și Management în Medicină, 2013, vol. 5(50), p. 7-12. Congresul III Național de Gastroenterologie cu participarea internațională.
7. Fattovich G., Pasina M., Cusumano C. *Natural history of chronic hepatitis B. Ceska a slovenska gastroenterology a hepatologie*. Abstracts of Prague Hepatology Meeting, 2008, September 18-th – 20-th, suppl. 2, p. 72-74.
  8. Görenek L., Acar A., Aydin A. et al. *Oxidative stress and antioxidant defenses in patients with chronic hepatitis C patients before and after pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin. Therapy*. In: J. Translat. Med., 2006; nr. 4: p. 25, doi: 10.1186/1479 5876-4-25.
  9. Herkel J., Schuchmann M., Tiegs et al. *Immune mediated liver injury*. In: J. Hepatol., 2005; nr. 42, p. 920-923.
  10. Hobe K., Janssen E., Beutler B. et al. *The interface between innate and adaptive immunity*. In: Nature Immunol, 2004; nr. 5, p. 971.
  11. Kuntz E., Kuntz H.-D. *Hepatology (principles and practice)*. In: Springer, 2002, 825 p.
  12. Mazur M., Revenco V., Ciocanu M., Dumbrava V., Chicu V. et al. *Prevention and control of non-communicable disease in Republic of Moldova*. Chișinău, 2009, 44 p.
  13. Recanelli V., Rehmann B. *The liver as an immunological organ*. In: Hepatology, 2006; nr. 43, p. 952-962.
  14. Selmi C., Mackay I.R., Gershwin M.E. *The immunological milieu of the liver*. In: Semin. Liver Dis., 2007; nr. 27, p. 129-139.
  15. Sumiko Nagoshi. *Sex – or gender – specific medicine in hepatology*. In: Hepatology Research, 2008, nr. 38, p. 219-224.
  16. Tanaka J., Kumagai J., Katayama K. et al. *Sex and age – specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3485648 first time blood donors during 1995-2000*. In: Intervirology, 2004, nr. 47, p. 32-40.
  17. Țurcan S. I. *Particularitățile clinico-imunologice în hepatite cronice ale bolnavilor din diferite zone ecologice ale Moldovei*. Autoreferat d.ș.m. Chișinău, 1995, 22 p.
  18. Yazdanpanah Y., De Carli G., Miguères B. et al. *Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study*. In: Clin. Infect. Dis., 2005, nr. 41, p. 1423-1430.
  19. Белая О.Л., Фомина И.Г., Байдер Л.М., Куроптева З.В., Тюкавкина Н.А. *Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией*. В: Клин. Мед., 2006; № 7, с. 46-50.
  20. Буеверов А.О. *Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2002; № 4, с. 21-25.
  21. Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. Киев: Изд-во ООО «Полиграф Плюс», 2006, 481 с.
  22. Ивашкин В.Т. *Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; № 6, с. 4-10.
  23. Ивашкин В.Т. *Механизмы иммунной толерантности и патология печени*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; № 2, с. 8-13.
  24. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. Москва: Изд. Медицина, 2000, 540 с.
  25. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Иммунология* (перевод с английского). Москва: Изд. «Мир», 2000, 581 с.
  26. Хмелевский Ю.В., Усатенко О.К. *Основные биохимические константы человека в норме и при патологии* (2-ое изд.). Киев: «Здоровье», 1987, 160 с.
  27. Яхонтова О.И., Шубина М.Э., Валенкевич Л.Н., Баранова Л.В., Вунш Н.В., Луковникова С.Ф. *Значимость факторов риска в развитии хронических вирусных гепатитов В и С*. В: РЖГК, 2002, № 5, с. 29-34.