

Hepatita cronică virală C și steatoza hepatică

V.-T. Dumbrava, Iu. Lupașco, S. Țurcan, Gh. Harea

Catedra Medicină Internă nr. 4, Laboratorul Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Chronic Viral Hepatitis C and Liver Steathosis

It has been investigated hepatic function and lipid metabolism at 65 patients with chronic viral hepatitis C genotype 1b with and without liver steathosis. Liver steathosis was found in 55.4% of patients according to ultrasonographic findings. The higher cholesterol levels were found in patients with chronic hepatitis C associated with liver steathosis (31%), total cholesterol/HDL ratio > 4.5 - in 38.5%, ApoB/ApoA > 1 - in 26.9% in comparison to the same indices in patients without liver steathosis (11.5%, 18.5% și 9% respectively). ALT and GGTP serum levels could be used as a predictors of liver steathosis in chronic viral hepatitis C.

Kew-words: chronic viral hepatitis C, lipid metabolism, liver steathosis.

Хронический вирусный гепатит С и стеатоз печени

Функция печени и показатели липидного обмена были изучены у 64 пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, генотип 1b в ассоциации со стеатозом печени и без таковой. В соответствии с данными ультразвукографии стеатоз печени был диагностирован у 55,4% обследованных больных. У пациентов с хроническим гепатитом С и стеатозом печени чаще определялись: более высокий уровень холестерина (31%), соотношение общий холестерин/липопротеиды высокой плотности > 4,5 (38,5%), соотношение аполипопротеиды В/аполипопротеиды А > 1 (26,9%) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без признаков стеатоза печени (11,5%, 18,5% și 9% соответственно). Уровень АЛТ и гаммаглутамилтранспептидазы могут служить предикторами стеатоза печени при хроническом вирусном гепатите С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, липидный обмен, стеатоз печени.

Introducere

Hepatita cronică virală C (HC HCV) este una dintre cele mai stringente probleme în ocrotirea sănătății pe plan mondial. Actualmente pe globul pământesc se înregistrează mai mult de 200 mln de pacienți, infectați cu virusul hepatic C. Anual se depistează 3-4 mln cazuri noi de HC HCV, dintre care în 70% se dezvoltă cronicizarea procesului. HC HCV în 20-30% dintre cazuri progresează și peste 20-30 de ani se dezvoltă ciroza hepatică (CH) [1]. Infecția cu virusul hepatic C este responsabilă de dezvoltarea a 76% din cazuri de carcinom hepatocelular, 65% din cazuri de transplant hepatic.

În Moldova bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF) reprezintă a 3-a cauză de mortalitate în populația generală adultă, îndeosebi printre persoanele de vârstă aptă de muncă. În țara noastră în ultimele decenii a crescut prevalența și incidența hepatitelor cronice (HC), inclusiv și a celor virale (fig. 1, 2). Timp de 5 ani acești indici s-au majorat de la 418,8

și 50,33 (a. 2004) până la 732,1 și 95,9 (a. 2008) la 100 mii de locuitori, corespunzător.

Evoluția hepatitelor cronice virale C în Republica Moldova este mai agresivă și termenul de dezvoltare a cirozei hepatice este mai scurt în comparație cu țările dezvoltate. În prezent savanții hepatologi studiază minuțios factorii, care influențează negativ asupra evoluției HC HCV și a răspunsului adecvat la tratamentul antiviral. La cauzele principale, care accelerează transformarea hepatitelor cronice în ciroze hepatice, se referă factorii virali și cei de gazdă [2]. Printre factorii virali cei mai importanți sunt: genotipul virusului (genotipul 1b prezintă un factor nefavorabil pentru evoluția rapidă a HC în CH), încărcătura virală, existența tulpinilor atipice. La factorii individuali, de gazdă, se raportează: vârsta tânără a pacientului, sexul masculin, folosirea medicamentelor și/sau a altor substanțe hepatotoxice, dereglările metabolismului glucidic și lipidic, diabetul zaharat. În acest aspect un interes deosebit prezintă asocierea HC HCV cu steatoza hepatică sau cu steatohepatita nonalcoolică.

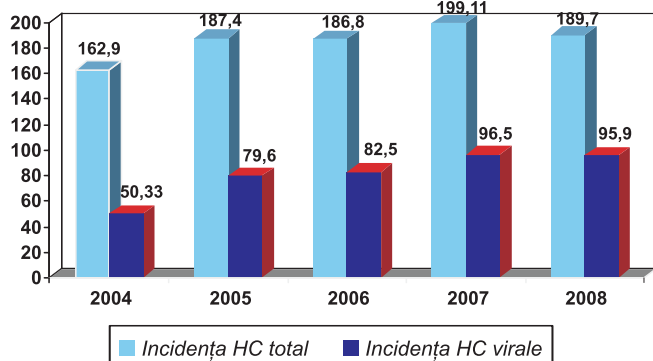


Fig. 1. Incidența hepatitelor cronice virale în raport cu totalul incidenței hepatitelor cronice în Republica Moldova (aa.2004-2008).

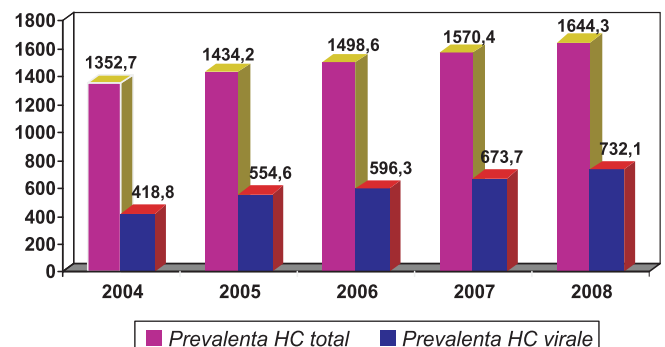


Fig. 2. Prevalența hepatitelor cronice virale în raport cu totalul prevalenței hepatitelor cronice în Republica Moldova (aa. 2004-2008).

În Moldova până în prezent, nu au fost efectuate cercetări științifice, care ar studia asocierea hepatitei cronice virale C (genotipul 1b) cu steatoza hepatică.

Scopul studiului - studierea funcției hepatice și a metabolismului lipidic la pacienții cu hepatită cronică virală C, cu și fără steatoză hepatică.

Material și metode

Au fost examinați 65 de pacienți cu hepatită cronică virală C, genotip 1b, dintre care 32 bărbați (49,2%) și 33 femei (50,8%). Steatoza la pacienții cu hepatită cronică virală C a fost depistată, primar, în 55,4% cazuri la ultrasonografia organelor cavității abdominale, efectuată în Centrul Medical „Excellence”. Pacienții au fost divizați în 2 grupe: I grup - 36 pacienți (55,4%) cu steatoză hepatică, al II grup de studiu - 29 bolnavi (44,6%) fără patologia dată și grupul III. Lotul martor (grupul I de studiu) a fost constituit din 29 persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată și în lipsa dereglărilor metabolice. În grupele cercetate vârsta a fost similară, în grupul II a constituit $46,76 \pm 12,20$ ani, în grupul III - $46,80 \pm 12,20$ ani. În hepatita cronică virală C, asociată cu steatoza hepatică, raportul bărbați/femei (17/19 - 47,2%/52,8%) nu diferă de raportul în grupa III (14/15 - 48,3%/51,7%). În lotul martor repartizarea bărbați/femei (14/15 - 48,3%/51,7%) este similară cu grupele studiate. Masa corporală la pacienții cu patologie asociată HCV și steatoză a constituit $88,00 \pm 21,78$ kg versus datele corespunzătoare ($76,79 \pm 13,62$ kg) în grupul III.

În toate grupele cercetate au fost determinați markerii virali ai infecțiilor cu virusuri hepatice B și C. Probele de sânge au fost recoltate dimineața la dejun, după 12 ore de post alimentar. La pacienții, care au avut anticorpi pozitivi la virusul HCV, a fost determinat ARN HCV, calitativ sau cantitativ. Pentru evaluarea funcției ficatului s-a cercetat: activitatea transaminazelor (ALT, AST), fosfatazei alcaline (FA), gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP), nivelul bilirubinei și al fracțiilor ei, proteinei generale, albuminei, protrombinei, glucozei și cantitatea trombocitelor (prin metode standardizate în Moldova). Pentru caracterizarea metabolismului lipidic s-au realizat următoarele teste: colesterolul total, colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă (HDL-col), colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL-col), trigliceridele (TG) cu ajutorul testelor speciale („DiaSys” Diagnostic systems GmbH, Germania) efectuate la un analizator biochimic automat (Hitachi 902, Japonia). Aprecierea apolipoproteinelor A, B (ApoA, ApoB) a fost efectuată prin metoda imunoturbodimetrică la analizatorul automat de imunoturbodimetrie (Falcor 300, Italia). Investigațiile de laborator au fost efectuate în laboratoarele IMSP, Spitalul Clinic Republican și ale Centrului Republican de Diagnostic Medical.

Materialul a fost prelucrat statistic, s-au calculat: mediile aritmetice (M), erorile mediei (m) și deviațiile mediei pătrate (σ). Veridicitatea diferenței mediilor aritmetice (p) a fost comparată cu ajutorul criteriului Student (t).

Tabelul 1

Indicii metabolismului lipidic la pacienții cu HC HCV cu și fără steatoză hepatică

| Indicele studiat | Grupul I (lotul martor) | Grupul II (cu steatoză) | Grupul III (fără steatoză) | p (dintre II și III) |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| HDL-col, mmol/l | $1,50 \pm 0,25$ | $1,30 \pm 0,44$ | $1,18 \pm 0,37$ | NS |
| LDL-col, mmol/l | $2,55 \pm 0,57$ | $1,97 \pm 0,79$ | $1,66 \pm 0,62$ | NS |
| Colesterol total, mmol/l | $4,95 \pm 0,99$ | $4,77 \pm 1,24$ | $3,87 \pm 1,00$ | NS |
| Colesterol total/HDL | $3,28 \pm 0,27$ | $4,07 \pm 1,58$ | $3,46 \pm 1,04$ | NS |
| TG, mmol/l | $0,70 \pm 0,14$ | $1,37 \pm 0,75^{**}$ | $1,21 \pm 0,18^{**}$ | NS |
| ApoA, mg/dl | $134,23 \pm 18,1$ | $156,01 \pm 27,31$ | $160,69 \pm 24,08$ | NS |
| ApoB, mg/dl | $112,16 \pm 18,78$ | $123,99 \pm 34,37$ | $114,32 \pm 33,26$ | NS |
| ApoB/ApoA | $0,85 \pm 0,21$ | $0,83 \pm 0,30$ | $0,72 \pm 0,24$ | NS |

NS - nesemnificativ. * - diferența dintre grupele cercetate și lotul martor $p < 0,05$; ** - diferența dintre grupele cercetate și lotul martor $p < 0,001$.

Tabelul 2

Problele funcționale hepatice la pacienții cu HC HCV cu și fără steatoză hepatică

| Indicii studiați | Grupul I (lotul martor) | Grupul II (cu steatoză) | Grupul III (fără steatoză) | P (dintre II și III) |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------|
| ALT, U/l | $29,52 \pm 1,8$ | $72,54 \pm 15,48^{**}$ | $61,35 \pm 14,64^{**}$ | NS |
| AST, U/l | $20,62 \pm 1,7$ | $48,89 \pm 6,89^{**}$ | $49,35 \pm 7,78^{**}$ | NS |
| Bilirubina totală, mcmmol/l | $11,14 \pm 1,93$ | $14,72 \pm 4,29$ | $16,12 \pm 5,57$ | NS |
| Bilirubina conjugată, mcmmol/l | $1,30 \pm 0,71$ | $2,01 \pm 1,93$ | $2,99 \pm 3,29$ | NS |
| Bilirubina neconjugată, mcmmol/l | $9,84 \pm 1,44$ | $12,70 \pm 3,00$ | $13,12 \pm 2,92$ | NS |
| FA, U/l | $151,11 \pm 3,46$ | $223,11 \pm 26,60^{**}$ | $229,72 \pm 23,46^{**}$ | NS |
| GGTP, U/l | $21,35 \pm 1,71$ | $86,43 \pm 16,17^{**}$ | $46,03 \pm 8,12^{**}$ | $< 0,05$ |
| Proteina totală, g/l | $74,28 \pm 1,05$ | $75,02 \pm 5,51$ | $75,69 \pm 5,84$ | NS |
| Albumina, g/l | $44,91 \pm 5,10$ | $39,98 \pm 5,99$ | $40,03 \pm 7,40$ | NS |
| Glucoza, mmol/l | $3,91 \pm 0,09$ | $5,10 \pm 2,11$ | $4,85 \pm 1,99$ | NS |
| Protrombina, % | $91,57 \pm 1,08$ | $90,49 \pm 8,59$ | $89,00 \pm 8,83$ | NS |
| Trombocite, x10 ⁹ /l | $243,47 \pm 14,76$ | $227,99 \pm 80,05$ | $241,74 \pm 77,88$ | NS |

NS - nesemnificativ, * - diferența dintre grupele cercetate și lotul martor, $p < 0,05$; ** - diferența dintre grupele cercetate și lotul martor $p < 0,001$.

Analiza rezultatelor obținute

Rezultatele studiului demonstrează, că activitatea AST, FA, nivelul protrombinei, proteinei totale, albuminei practic nu diferă în grupul pacienților cu steatoză hepatică (grupul II) de datele corespunzătoare în grupul III. Nivelul ALT a fost majorat mai frecvent în HC HCV, asociată cu steatoză hepatică – 65,4% cazuri (17/26) versus HC HCV fără steatoză – 46,2% cazuri (12/26). Hipercolesterolemia a fost depistată mai frecvent la pacienții cu HCV, asociată cu steatoza hepatică (în 31% din cazuri – 9/29) versus rezultatele în grupul III (11,5% din cazuri – 3/26). Raport colesterol total/HDL - col mai mare de 4,5 a fost determinat în grupul II, în 38,5% din cazuri (10/26) comparativ cu 18,5% din cazuri (5/27) în grupul III. În hepatita cronică HCV și steatoza hepatică majorarea nivelului ApoB a fost depistată în 50,0% din cazuri (13/26) versus 40,9% din cazuri (9/22) în HC HCV fără steatoză hepatică. Dintre pacienții grupului II, raport ApoB/ApoA >1 a fost determinat la 26,9% dintre bolnavi (7/26), comparativ cu 9,1% (2/22) la cei din grupul III (tab. 1).

La pacienții cu patologie asociată, activitatea GGTP are tendință spre creștere – $86,43 \pm 16,17$ U/l, comparativ cu aceste rezultate la bolnavii fără steatoză $46,03 \pm 8,12$ U/l. Nivelul trombocitelor are tendința spre scădere în grupul II - 28,6% (6/21) versus datele obținute în grupul III – 15,4% (4/26) (tab. 2).

Discuții

În eșantionul studiat steatoza hepatică a fost depistată în 55,4% din cazuri. Date similare a demonstrat K. Jarmay, 2005 [3]. Creșterea ALT și GGTP mai frecvent a fost determinată la bolnavii cu patologie asociată, fapt care concordează cu cercetările efectuate de către L. E. Adinolfi, 2001 [4], M. Ekstedt, 2007 [5], care au descoperit majorarea enzimelor hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală C, asociată cu steatoza hepatică. Rezultatele obținute confirmă prezența dereglărilor metabolismului lipidic la pacienții cu hepatită cronică virală C, mai evidente în asociere cu steatoza hepatică. Date similare raportează majoritatea savanților străini [6, 7].

La pacienții cu HC HCV, genotip 1b predomină „steatoza metabolică”, care precedă sau se dezvoltă independent de procesul infecțios viral. Steatoza hepatică la pacienții cu hepatită cronică virală C, netratată la timp accelerează progresarea fibrozei prin mecanisme patogenetice complexe: activarea stresului oxidativ, activarea factorului TGF- β , creșterea nivelului citokinelor pro-inflamatorii (TNF- α), leptinei, a factorului de creștere a țesutului conjunctiv, diminuarea nivelului adiponectinei [8, 9]. La pacienții cu HC HCV, asociată cu steatoză, se dezvoltă insulinorezistența, se accelerează apoptoza și hepatita cronică, se transformă mai rapid în ciroză hepatică [10].

Pentru depistarea precoce a steatozei hepatice este necesar de efectuat examinări încă la nivelul medicului de familie: aprecierea colesterolului, activității ALT, AST și efectuarea ultrasonografiei organelor abdominale la toți pacienții cu HC HCV. La indicațiile specialiștilor (gastroenterolog, hepatolog) se recomandă aprecierea activității GGTP și examinarea spectrului lipidic (TG, ApoA, ApoB, HDL-colesterolului, LDL-colesterolului, raportului colesterol total/HDL-colesterol, raportului ApoB/ApoA).

Concluzii

1. În eșantionul studiat, în hepatita cronică virală C, cu genotipul 1b, steatoza hepatică a fost depistată, conform datelor ultrasonografice, în 55,4% dintre cazuri.

2. Detreminarea indicilor metabolismului lipidic a demonstrat prezența hipercolesterolemiei la 31% dintre pacienții cu hepatită cronică virală C și steatoza hepatică și doar la 11,5% bolnavi fără steatoză.

3. În hepatita cronică virală C, în asociere cu steatoza hepatică a fost depistată o creștere mai frecventă a raportului colesterol total / HDL colesterol > 4,5 (38,5%), a raportului ApoB/ApoA > 1 (26,9%), versus datele corespunzătoare la pacienții fără patologia asociată (18,5% și 9,09% respectiv).

4. Dintre probele hepatice, care reflectă activitatea proceselor inflamatorii în ficat, numai activitatea GGTP și ALT pot fi folosite pentru prognozarea steatozei la pacienții cu hepatită cronică virală C.

5. Depistarea precoce a steatozei hepatice la pacienții cu hepatita cronică virală C necesită investigații complexe la toate etapele de asistență medicală (primară și specializată) pentru un tratament individual reușit.

Bibliografie

- Dumbrava Vlada-Tatiana. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic Național pentru medici de familie, internști și gastroenterologi. Chișinău, 2005;334.
- Freeman A-J, Law M-G, Kaldor J-M, et al. Predicting progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*. 2003;10(4):285-293.
- Jarmay Katalin, Karascony Gizella, Nagy Andras, et al. Changes in lipid metabolism in chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(41):6422-6428.
- Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology*. 2001;33:1358-1364.
- Ekstedt Mattias, Franzen Lennart E, Mathiesen Ulrik L, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: A histopathological follow-up study. *Journal of Hepatology*. 2007;47(1):135-141.
- Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Association of lipid profiles with hepatitis C viral load in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *Am. J. Gastroenterol*. 2009;104(3):598-604.
- Negro Francesco, Sanyal Arun j. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver International*. 2009;29(s2):26-37.
- Negro Francesco. Steatosis in chronic hepatitis C: friend or foe? *Liver International*. 2008;1478-3223.
- Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology*. 2006;130:1636-1642.
- Gordon Adam, McLean Catriona A, Pederson John S, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis B and C: Predictors, distribution and effects on fibrosis. *Journal of Hepatology*. 2005;43(1):38-44.

Corresponding author

Țurcan, Svetlana, dr., conferențiar
Catedra Medicină Internă nr. 4
Laboratorul Gastroenterologie
USMF "Nicolae Testemițanu"
Chișinău, str. N. Testemițanu, 29
Tel.: 205539, 403519
E-mail: veisa@mail.ru

Manuscript received 29 March 2010; revised manuscript October 07, 2010