

10. Grecu D, Tarniță D, Niculescu D, ș.a. Experiența personală în tratamentul fracturilor cu deplasare ale fundului acetabulului. *Revista de ortopedie și Traumatologie*. 2003;13(1-2):65-68.
11. Helfet DL, Bartlett CS. Acetabular fractures: Evaluation /classification treatment concepts and approaches. In: Reudi T.P., Murphy W.M. ed AO Principals of Fracture Management. New York: Thieme, 2000;419-443.
12. Hufner T. Navigierte reposition von acetabulum quer fracturen. *Unfallchirurg*. 2003;106:968-974.
13. Judet R, Judet J, Letournel E. Fractures of the acetabulum: classification and surgical approaches for open reduction: preliminary report. *J Bone Joint Surg Am*. 1964;46:1615-1646. Downloaded from www.ejbs.org on April 16, 2007. This information is current as of April 16, 2007.
14. Kusturov V. Tratamentul chirurgical al fracturilor oaselor bazinului în leziuni multiple și asociate: Teza de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2009;240.
15. Kusturov V, Gornea F, Darciuc M. Osteosinteza bazinului cu dispozitiv de fixare externă în tratament complex a pacienților cu politraumatism. Materialele Conferinței a XII-a a Asociației Traumatologilor și Ortopezilor din Moldova. Galați, 19-21 mai. 2005;11-12.
16. Laird AD, Keatig JE. Acetabular fractures. A 16-year prospective epidemiological study. *J. Bone Joint Surg*. 2005;87-B(7):969-973.
17. Matos Marcos Almeida, Costa de Viveiros Adriano Moura, Barreto Bruno Garcia, et al. Reproducibility of Tile's classification of acetabular fractures. *Acta Ortop Bras*. 2006;14(5):253-255.
18. Marsh JL, Slongo TF, Angel J, et al. Fracture and dislocation classification compendium 2007. *J Orthop Trauma*. 2007;21(Suppl.10):62-67.
19. Matta JM, Olson SA. Factors related to hip muscle weakness following fixation of acetabular fractures. *Orthopedics*. 2000;23:231-235.
20. Matta Joel M. Operative treatment of acetabular fractures through the ilioinguinal approach: a 10-year perspective. *Lippincott Williams & Wilkins, Inc*. 2006;20(Suppl.1):20-29.

Corresponding author

**Croitor, Petru**, cercetător științific,  
Laboratorul Științifico-Practic Traumatism Urgente  
Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Urgentă  
Chișinău, str. Toma Ciorbă, 1  
Tel.: 079400582  
E-mail: croitor\_petru@mail.md

Manuscript received June 07, 2010; revised manuscript October 05, 2010

## Indicii homeostaziei fierului la pacienții cu hepatită cronică virală C

S. Maev

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

### Homeostatic Indexes of Iron in Patients with Chronic Form of Viral Hepatitis C

The aim of the study was to elucidate the homeostatic peculiarities of iron in patients who suffer from chronic form of viral hepatitis C (CVH C). As a result of the investigation of 102 patients with CVH C it was established a marked hiperferitinemia and a light sideremia that correlated with the activity level of inflammatory process and the viral infection phase. The increased serum concentration of iron and ferritin indicates an iron overload and may serve as prognostic marker of unfavourable evolution to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma at patients with CVH C.

**Key words:** hepatitis C, chronic, homeostasis, iron, Ferritin.

### Показатели гомеостаза железа у больных хроническим вирусным гепатитом C

Цель данного исследования состояла в изучении особенностей обмена железа у больных хроническим вирусным гепатитом C (ХВГ C). На основании исследований, проведенных у 102 больных страдающих ХВГ C, было выявлено выраженное повышение концентрации сывороточного ферритина и незначительное повышение концентрации сывороточного железа, которые коррелируют с фазой вирусной инфекции C и степенью активности воспалительного процесса печени. Увеличение сывороточных концентраций ферритина и железа у больных с ХВГ C свидетельствуют о перенасыщении железом и служит неблагоприятным прогностическим маркером для развития фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

**Ключевые слова:** гепатит C, хронический, гомеостаз, железо, Ферритин.

### Introducere

Infecția virală C este o problemă de sănătate publică la nivel mondial și rămâne a fi una din preocupările prioritare ale hepatologiei contemporane. Din datele epidemiologice ale OMS se poate constata, că la scară mondială infecția virală C afectează 3% din populație, ceea ce constituie aproximativ 170 de milioane subiecți. Hepatitele cronice virale s-au impus categoric printre problemele de valență medico-socială, datorită creșterii incidenței și gravității lor evolutive, severității prognostice și recuperării prelungite a bolnavilor cu această patologie [1].

Patologia hepatică este astăzi una dintre preocupările majore ale serviciului național de ocrotire a sănătății, deoarece datele statistice demonstrează creșterea continuă atât a incidenței, cât și a prevalenței hepatitelor cronice virale în Republica Moldova în ultimii ani. Astfel încât, incidența hepatitei cronice virale C (HCV C) în anul 2005 a constituit 776 de cazuri (21,6 la 100 000 de locuitori), iar în anul 2009 a constituit 1111 de cazuri (31,1 la 100 000 locuitori). Prevalența hepatitelor cronice virale C în anul 2005 a constituit 3824 de cazuri (106,4 la 100 000 locuitori), iar în anul 2009 - 7498 de cazuri (210,0 la 100 000 locuitori) [2]. Deseori HCV C

are o evoluție progresivă, cu consecințe nefavorabile, așa ca scăderea capacității de muncă, invalidizare sau mortalitate precoce a populației generale, inclusiv și a persoanelor apte de muncă, ca urmare a evoluției în ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular. Cercetările efectuate în ultimul deceniu, care au inclus studierea genomului VHC, elaborarea strategiilor de tratament etiologic, au o valoare incontestabilă pentru hepatologia contemporană. Însă, cu toate succesele remarcabile în acest domeniu, apare necesitatea cercetării continue a mecanismelor patogenetice de dezvoltare a hepatitei cronice virale C și depistarea factorilor, care împiedică eradicarea virusului sau obținerea în urma tratamentului etiologic a unui răspuns virologic susținut.

În ultimele decenii, un interes deosebit a fost acordat studierii particularităților metabolismului macro- și microelementelor la bolnavii cu patologie hepatică pentru a preciza mecanismele de implicare a elementelor chimice în evoluția hepatitei cronice virale C. Totuși, datele din literatură, care ar elucida metabolismul elementelor chimice la bolnavii cu hepatită cronică virală C, rămân a fi destul de modeste și reflectă incomplet mecanismele de implicare a acestora în patogenезa și evoluția acestei maladii. Aceste date ar putea contribui la perfectarea strategiilor de diagnostic și tratament al bolnavilor cu HCV C.

Hepatologia modernă este preocupată de rolul metabolismului fierului (Fe) în patologia ficatului și a posibilităților de corecție ale acestuia în cadrul programelor terapeutice la bolnavii cu hepatită cronică și ciroză hepatică. Din punct de vedere istoric, supraîncărcarea cu fier a ficatului a fost asociată cu hemocromatoza ereditară și talasemia sau cu un regim alimentar neobișnuit, însă ulterior, sideremia crescută a fost întâlnită și în hepatita cronică virală C [3].

Fe este un element esențial pentru diferite reacții oxidative, producătoare de energie, aproape la toate speciile. Distribuția Fe în organism este următoarea: 50% în hemoglobina celulelor roșii, 7% în mușchi (sub formă de mioglobină), 30% în depozite sub formă de feritină, restul fiind distribuit în citocromi și în ser. Fe din depozite este localizat în special la nivelul ficatului 25%, la nivelul măduvei osoase 7% și în celulele sistemului reticuloendotelial 7%. Spre deosebire de alte metale asigurate prin aport nutrițional, Fe este foarte bine conservat de către organism (Fe din hemoglobină și mioglobină reintră în circulație când acestea sunt degradate), excreția normală a Fe fiind un proces foarte lent, realizat prin descuamare epitelială și secreție intestinală. Feritina reprezintă principala formă de depozitare a fierului și servește drept indicator al depozitelor de fier în organism. Cea mai mare parte a feritinei existente în plasmă se sintetizează în ficat, iar concentrația feritinei în serul sanguin corelează cu conținutul total de feritină în organism [4].

Fierul este un microelement esențial aproape pentru toate organismele, însă în același timp poate fi toxic din cauza reactivității sporite cu oxigenul molecular, generând radicali liberi. Echilibrul între proprietatea Fe ca fiind un element esențial și, pe de altă parte, fiind un element citotoxic, este menținut de hepcidină, care este un hormon cu structură peptidică și este sintetizat în ficat.

În sindroamele de supraîncărcare cu fier, ficatul reprezintă principalul loc de depozitare. Supraîncărcarea cu fier a ficatului induce stresul oxidativ, cauzează deteriorarea lisosomilor și mitocondriilor, alterarea sistemului antioxidant și stimularea proliferării hepatocitelor. Absorbția excesivă de fier sau administrarea parenterală a unor preparate de fier, care depășesc capacitatea de depozitare a fierului sub formă de feritină, duc la formarea de hemosiderină, un oxid de fier coloidal cuplat cu o proteină. Acumularea excesivă de feritină și hemosiderină în organism determină apariția hemocromatozei. Supraîncărcarea cu fier, în afara hemocromatozei genetice, se întâlnește și în alte boli hepatice: hepatitele cronice virale, porfria *cutanea tarda*, steatohepatita, la pacienții cu șunturi spontane sau chirurgicale porto-sisteme, fierul fiind ca un factor comorbid, care crește severitatea și rata progresiunii bolilor hepatice nonhemocromatozice [5].

### Material și metode

Studiul a fost efectuat în cadrul secției de hepatologie a Spitalului Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova. Lotul de studiu a fost constituit din 102 pacienți cu hepatită cronică virală C din diferite localități ale republicii, cu vârsta medie cuprinsă între  $42,21 \pm 2,04$  ani. Repartizarea bolnavilor în loturi a fost efectuată în conformitate cu următoarele principii: în funcție de faza infecției virale (faza de reactivare, faza latentă); în funcție de gradul activității procesului inflamator hepatic (grad minimal și grad moderat-maximal). Din considerentele numărului mic de bolnavi cu activitate maximală, pentru a spori veridicitatea analizelor statistice, loturile de pacienți cu activitate moderată și maximală au fost reunite, formând lotul de pacienți cu activitate moderat-maximală. Pacienții cu grad minim al activității procesului inflamator hepatic au constituit 74,5% (76), iar cei cu activitate moderat-maximală au constituit 25,5% (26) din lotul de studiu. 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 dereglărilor autoimune și endocrine. Diagnosticul a fost stabilit respectiv sindroamelor hepatice de bază, la efectuarea examenului ecografic și scintigrafiei hepatice. Markerii virali au fost determinați prin aplicarea metodei imunoenzimatică ELISA, generația VI. Investigarea virusului hepatitei C (metoda cantitativă), a fost efectuată prin aplicarea REAL TIME PCR la aparatul ROTOR-GENE 6 000 CORBETT RESEARCH. Dozarea fierului în serul sanguin s-a efectuat prin metoda colorimetrică cu ajutorul seturilor de reagenți ale firmei ELITEH (Franța), conform instrucțiunilor anexate la test. Feritina serică a fost determinată prin metoda analizei imunoenzimatică ELISA cu folosirea seturilor de reagenți „DRG® Ferritin EIA-1872“ ale firmei DRG International Inc (USA), conform instrucțiunilor anexate la test.

### Rezultate obținute

În baza cercetărilor efectuate în lotul de studiu, care a inclus 102 pacienți cu hepatită cronică virală C, s-a stabilit o con-

centrație crescută a fierului –  $12,93 \pm 0,43 \mu\text{mol/l}$ , comparativ cu același indice la persoanele sănătoase ale lotului martor –  $10,20 \pm 0,40 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ). Evaluarea concentrației Fe în funcție de gradul de activitate a procesului inflamator hepatic la pacienții cu HCV C a relevat o concentrație mai înaltă a fierului la pacienții cu grad moderat-maximal de activitate a procesului inflamator hepatic –  $15,44 \pm 1,09 \mu\text{mol/l}$ , comparativ cu pacienții cu grad minim de activitate a procesului inflamator hepatic –  $12,11 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,01$ ) (tab.1).

Aprecierea concentrației serice a *feritinei* la pacienții cu HCV C ( $n = 102$ ) a stabilit valori crescute atât la bărbați ( $n = 44$ ):  $181,19 \pm 15,63 \text{ ng/ml}$ , cât și la femeile ( $n = 58$ ):  $146,3 \pm 13,35 \text{ ng/ml}$  versus nivelul feritinei la persoanele sănătoase (bărbați  $97,71 \pm 13,74 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,001$ ; femei  $68,15 \pm 3,27 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,001$ ) din lotul martor. Nivelul *feritinei* la femeile din grupul pacienților cu grad moderat-maximal de activitate a procesului inflamator hepatic s-a dovedit a fi mai ridicat față de feritina la femeile cu gradul minim al procesului inflamator hepatic ( $p < 0,05$ ) (tab. 1).

Evaluarea concentrației Fe în funcție de faza infecției virale la pacienții cu HCV C a relevat o concentrație crescută a fierului, atât la pacienții cu faza de reactivare a infecției virale C –  $13,36 \pm 0,55 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ), cât și la cei cu faza latentă de  $12,15 \pm 0,70 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,05$ ), comparativ cu indicii respectiv la persoanele sănătoase ale lotului martor (tab. 2). Aprecierea concentrației serice a *feritinei* în funcție de faza infecției virale la pacienții cu HCV C a pus în evidență valori crescute ale *feritinei* atât la bărbați, cât și la femei în ambele faze ale infecției virale versus indicii respectivi ale persoanelor sănătoase. Nivelul *feritinei* la bărbații cu faza de reactivare a infecției virale C s-a dovedit a fi mai ridicat decât nivelul feritinei la pacienții de sex masculin cu fază latentă a infecției ( $p < 0,01$ ) (tab. 2).

### Discuții

Datele prezentate au relevat un dezechilibru în homeostazia fierului la pacienții cu HCV C în ambele faze virale, atât în cea replicativă, cât și în cea latentă.

Evoluția hepatitei cronice virale C(HCV C) poate fi influențată de diverși factori, inclusiv și de nivelul fierului în organism. HCV C se asociază frecvent cu o acumulare ușoară sau moderată de fier în ficat, în special în celulele sinusoidale și Kupffer. Acumularea fierului în ficat poate agrava leziunile tisulare prin generarea radicalilor liberi și eliberarea citokinelor proinflamatoare și profibrogenetice, interferând cu sistemul imun. Rolul nociv al fierului asupra țesutului hepatic a fost confirmat de studiile cu suplimentare parenterală cu Fe a bolnavilor VHC pozitivi, aflați la hemodializă, fapt care a contribuit la apariția alterărilor hepatocelulare [7].

Prezența unei cantități crescute de fier a fost observată la pacienții cu HCV cronică chiar în absența consumului de alcool și a transfuziilor sanguine. Cantitatea de fier acumulată se corelează cu gradul inflamației și al leziunilor hepatocitare, ceea ce sugerează, că hepatocitele lezate reprezintă de fapt sursa fierului, care se acumulează. Mecanismele, prin care fierul contribuie la lezarea celulelor, sunt numeroase: formarea de specii reactive de oxigen cu peroxidarea lipidică și lezarea oxidativă a proteinelor și a acizilor nucleici, scăderea producerii de celule T, care afectează răspunsul celular antigen-specific, perturbarea funcției normale a celulelor NK și a celulelor Th, afectarea clearance-ului mediat imun al VHC de către celulele Kupffer sinusoidale [3].

Un grup de cercetători au studiat indicii metabolismului fierului pe un lot de 206 pacienți cu HCV C, care au administrat tratament antiviral combinat. S-a concluzionat, că creșterea feritinei serice în săptămâna a 12 de tratament, este un criteriu predictor independent pentru răspuns virusologic susținut. Din aceste considerente feritina serică a fost recomandată ca fiind un indice util pentru estimarea duratei maladiei și evoluției ei, înainte de începerea tratamentului și pentru a prognoza răspunsul terapeutic în timpul terapiei. Creșterea feritinei în timpul tratamentului antiviral este în mare parte independentă de hemoliză (indusă de Ribavirină) și, posibil, indică la activarea macrofagelor ca răspuns la antivirale [4].

Tabelul 1

Concentrația serică a fierului și feritinei în HCV C în funcție de gradul activității procesului inflamator hepatic

Indici	Lotul martor N = 30 (bărbați - 15, femei - 15)	Pacienți HCV C, activitate minimală n = 76 (bărbați - 26, femei - 50)	P	Pacienți HCV C, activitate moderat - maximală, n = 26 (bărbați - 19, femei - 7)
Fe ( $\mu\text{mol/l}$ )	$10,20 \pm 0,40$	$12,11 \pm 0,41^{**}$	$p < 0,01$	$15,44 \pm 1,09^{***}$
Feritina (ng/ml): Bărbați: Femei:	$97,71 \pm 13,74$ $68,15 \pm 3,27$	$172,02 \pm 18,52^{**}$ $135,86 \pm 16,17^{***}$	$p < 0,05$	$198,56 \pm 26,56^{***}$ $208,97 \pm 29,20^{***}$

Notă: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  Diferența dintre loturile de bază și lotul martor.

Tabelul 2

Concentrația serică a fierului și feritinei în hepatita cronică virală C în funcție de faza infecției virale

Indici	Lotul martor N = 30 (bărbați - 15, femei - 15)	Pacienți HCV C, faza de reactivare n = 68 (bărbați - 34, femei - 34)	P	Pacienți HCV C, faza latentă n = 34 (bărbați - 11, femei - 23)
Fe ( $\mu\text{mol/l}$ )	$10,20 \pm 0,40$	$13,36 \pm 0,55^{***}$		$12,15 \pm 0,70^*$
Feritina (ng/ml): Bărbați: Femei:	$97,71 \pm 13,74$ $68,15 \pm 3,27$	$193,67 \pm 11,83^{***}$ $154,45 \pm 11,13^{***}$	$p < 0,05$	$140,0 \pm 11,31^{***}$ $132,27 \pm 11,39^{***}$

Notă: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  Diferența dintre loturile de bază și lotul martor.

Hepatita cronică virală C deseori (40-74%) evoluează cu manifestări extrahepatice. Una dintre aceste complicații este porfiriea *cutanea tarda*, care este cauzată de supraîncărcarea cu fier [3].

Excesul de Fe s-a dovedit a fi unul dintre factorii fibrogenetici. Se știe, că stocurile hepatice de Fe în HC virală C accelerează progresia spre ciroză hepatică și cancer hepatocelular. Rolul nociv al fierului asupra țesutului hepatic a fost confirmat de studiile cu suplimentare parenterală cu Fe a bolnavilor VHC pozitivi, aflați la hemodializă, fapt care a contribuit la alterări hepatocelulare [7]. A fost comparat efectul nociv al exceselor de Fe asupra ficatului în steatohepatită și în hepatita cronică virală și, ca urmare, în HC virală (B, C) s-au constatat sideremii mai înalte, comparativ cu steatohepatita nonalcoolică [10].

Licata și coaut. au relatat, că hiperferritinemia la pacienții cu HCV C non-obezi și non-alcoolici, reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice și are relevanță clinică, fiind asociată cu nivelul scăzut al trombocitelor [11].

În vederea corecției sideremiei ca factor terapeutic, aplicat complementar tratamentului antiviral, s-a demonstrat, că flebotomia, reducând concentrația de Fe seric, aplicată în paralel cu dieta săracă în Fe, poate diminua nivelul transaminazelor, reduce gradul de inflamație și al severității fibrozei, scade nivelul  $\alpha$ -fetoproteinei și, posibil, a riscului de dezvoltare a carcinomului hepatocelular, dar nu contribuie la scăderea nivelului ARN-HCV [9].

Ca obiect de studiu al interdependenței dintre tratamentul antiviral și conținutul Fe, există preocuparea savanților de posibilitatea corecției statutului Fe în cursul interferonoterapiei, conducându-se de ipoteza, că hipersideremia este rezultatul procesului patologic în ficat. S-a constatat, că IFN $\alpha_2$ +ribavirin cauzează creșterea receptorilor transferinici solubili, ceea ce duce la scăderea valorilor Fe seric și ale feritinei, contribuind la reducerea stocajelor intracelulare de Fe în ficat [6].

Rigamonti C. și coaut. consideră, că în hepatita cronică virală C, sexul masculin poate fi predictiv pentru fibroză hepatică la pacienții cu vârsta < de 50 de ani. Supraîncărcarea cu fier este unul dintre factorii fibrogenetici, care corelează cu sexul pacientului [12].

Studiile din ultimii ani poziționează supraîncărcarea cu fier ca pe un factor predictor nefavorabil pentru obținerea unui răspuns virusologic susținut în cazul pacienților, supuși tratamentului cu peginterferon alfa combinat cu ribavirină [8].

Supraîncărcarea cu fier este un factor de risc pentru fibroză, ciroză și carcinom hepatocelular și apariția acestei dereglări agravează tabloul clinic, evoluția și prognosticul HCV C.

### Concluzii

1. În rezultatul studiului s-au determinat concentrații sporite ale fierului seric la pacienții cu hepatită cronică virală C:  $12,93 \pm 0,43 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,001$ ) versus persoanele sănătoase

din lotul martor:  $10,20 \pm 0,40 \mu\text{mol/l}$ , fapt care poate favoriza dezvoltarea fibrozei hepatice și evoluția spre ciroza hepatică.

2. La pacienții de sex masculin cu faza de reactivare a infecției virale C s-a determinat nivelul feritinei mai ridicat față de nivelul feritinei la pacienții de sex masculin cu faza latentă a infecției ( $p < 0,01$ ), ceea ce sugerează implicarea VHC în dezechilibrul microelementelor la pacienții cu HCV C.

3. La pacienții cu grad moderat-maxim de activitate a procesului inflamator hepatic s-a determinat o concentrație mai înaltă a fierului -  $15,44 \pm 1,09 \mu\text{mol/l}$  ( $p < 0,01$ ), comparativ cu pacienții cu grad minim de activitate a procesului inflamator hepatic -  $12,11 \pm 0,41 \mu\text{mol/l}$ , ceea ce dovedește o acțiune citopată a sideremiei.

4. Nivelul concentrației serice a feritinei la pacienții cu HCV C a relevat valori crescute atât la bărbați:  $181,19 \pm 15,63 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,001$ ), cât și la femei:  $146,3 \pm 13,35 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,001$ ) versus nivelul feritinei la persoanele sănătoase (bărbați  $97,71 \pm 13,74 \text{ ng/ml}$ , femei  $68,15 \pm 3,27 \text{ ng/ml}$ ) din lotul martor, ceea ce indică o supraîncărcare cu fier și poate servi drept marker de evoluție și prognostic nefavorabil la acești pacienți.

### Bibliografie

- Dumbrava V-T, Balan V. Hepatita cronică C. În: Medicina internă. Vol. II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie / sub. red. C. Babiuc, V. Dumbrava. Chișinău, 2007;309-320.
- Anuarul statistic al Republicii Moldova. Chișinău, 2009.
- Isom HC, McDevitt EI, Moon MS. Elevated hepatic iron: A confounding factor in chronic hepatitis C. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790(7):650-662.
- Ferrara F. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):605-616.
- Iwai K. Regulation of iron metabolism and its involvement in diseases. *Rinsho Byori*. 2008;56(6):517-524.
- Mozer-Lisewska I, Mania A, Kowala A. Alterations of soluble transferrin receptor level in children with chronic hepatitis C during treatment with recombinant IFN-alpha and ribavirin. *Hepatol. Res*. 2005;33(1):19-23.
- Ozdemir A, Yalinbas B, Selamet U, et al. Relationship between iron replacement and hepatic functions in hepatitis C virus -positive chronic haemodialysis patients. *Nephrology*. 2005;10(5):433-437.
- Lin TJ. Hepatic iron influences responses to combination therapy with peginterferon alfa and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(85):1412-1415.
- Kato J. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2007;42(10):830-836.
- Uraz S, Aygun C, Sonsuz A, et al. Serum iron levels and hepatic iron overload in nonalcoholic steatohepatitis and chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50(5):964-9.
- Licata A. Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2132-2138.
- Rigamonti C. Gender and liver fibrosis in chronic hepatitis: the role of iron status. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(12):1445-51.

Corresponding author

**Maev, Svetlana**, cercetător științific

Catedra Medicină Internă nr. 4

Laboratorul Gastroenterologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 205539

E-mail: maevsvetlana@yahoo.com

Manuscript received May 06, 2010; revised manuscript October 07, 2010