

RECEȚIONAT:

Ministerul Educației, Culturii și Cercetării

la data: _____

RAPORT ȘTIINȚIFIC

**privind executarea proiectului de cercetări științifice
aplicative/fundamentale (insituționale)
pentru anii 2014-2019**

Proiectul (titlul) ” Rolul dereglărilor hormonale și metabolice în evoluția și manifestările clinico-paraclinice ale hepatitelor cronice virale B, C și opțiuni de tratament”

Cifrul Proiectului 11.817.09.16A

Direcția Strategică 3. Sănătate și Biomedicină

Termen de executare: 31 decembrie 2014

Proiectul (titlu): „Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice”

Cifrul Proiectului 15.817.04.38A

Direcția Strategică Sănătate și Biomedicină

Termen de executare: 27 decembrie 2019

Directorul proiectului Vlada-Tatiana Dumbrava, dr. hab. șt. med., prof. univ

(nume, prenume)

(semnătura)

Rector USMF ”Nicolae Testemițanu” Emil Ceban dr. hab. șt. med., prof. univ

(nume, prenume)

(semnătura)

Președintele Senatului

Emil Ceban dr. hab. șt. med., prof. univ

(nume, prenume)

(semnătura)

Chișinău 2019

CUPRINS:

1. Lista executorilor (Anexa nr.1)
2. Obiectivele și sarcinile proiectului (până la o pagină)
3. Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului
4. Rezumat (până la o pagină)
5. Concluzii
6. Participarea în programe și proiecte internaționale (ORIZONT 2020, SCOPES, JOP, IRSIS, NATO, etc.), inclusiv propunerile prezentate/câștigate în cadrul concursurilor naționale/internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat
7. Lista publicațiilor științifice ce țin de rezultatele obținute în cadrul proiectului (Anexa 2)

8. Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare (Anexa nr.3)

Lista executorilor (funcția în cadrul proiectului, titlul științific, semnătura)

Nr d/o	Numele/ Prenumele	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului	Semnătura
1.	Dumbrava Vlada-Tatiana	dr.hab.șt.med., profesor universitar	Director de proiect	
2.	Lupașco Iulianna	dr.hab.șt.med., conferențiar cercetător	Șef laborator, cercetător științific superior	
3.	Țurcan Svetlana	dr.hab.șt.med., conferențiar cercetător	Cercetător științific oordonator	
4.	Proca Nicolae	dr.șt.med., conferențiar universitar	Cercetător științific superior (<i>pînă în septembrie 2016</i>)	
5.	Sofronii Alexei	dr.șt.med., conferențiar universitar	Cercetător științific superior	
6.	Vengher Inna	dr.șt.med, conferențiar cercetător	Cercetător științific superior	
7.	Taran Natalia	dr.șt.med	Cercetător științific superior	
8.	Jucov Alina	dr.șt.med	Cercetător științific	
9.	Ghelimici Tatiana		Cercetător științific	
10.	Harea Gheorghe		Cercetător științific	
11.	Chirvas Elena		Cercetător științific	
12.	Berezovscaia Elena		Cercetător științific	
13.	Golovatiuc L		Cercetător științific	
14.	Gribiniuc Anatolie		Laborant superior (<i>pînă în septembrie 2016</i>), Cercetător științific stagiar (<i>pînă în decembrie 2018</i>), Cercetător științific	
15.	Znagovan A	dr.șt.farm, conferențiar	Cercetător științific (<i>pînă în decembrie 2018</i>)	

		universitar		
16.	Bagrin Cristina		Cercetător științific stagiar(<i>pînă în septembrie 2016</i>) <u>fără salarizare</u>	
17.	Cumpătă Veronica		Cercetător științific stagiar(<i>pînă în septembrie 2016</i>) <u>fără salarizare</u>	
18.	Tocan Alina		Cercetător științific stagiar(<i>pînă în septembrie 2016</i>) <u>fără salarizare</u>	
19.	Turov Vladimir		Cercetător științific stagiar(<i>pînă în septembrie 2016</i>) <u>fără salarizare</u>	
20.	Vîrlan Diana		Cercetător științific stagiar(<i>pînă în septembrie 2016</i>) <u>fără salarizare</u>	
21.	Lupașco Daniella		Laborant	
22.	Ivanova Natalia		Laborant	
23.	Ciolac Valentina		Laborant (<i>pînă în decembrie 2018</i>)	
24.	Beșleaga Nadejda		Preparator (<i>pînă în septembrie 2016</i>)	
25.	Faramuș Natalia		Preparator (<i>pînă în decembrie 2018</i>)	
26.	Colecnic Galina		Preparator	

Obiectivele și sarcinile proiectului

În cadrul Proiectului Instituțional pentru anii 2011-2014 au fost propuse următoarele obiective:

Obiectivele:

1. Determinarea indicilor biochimici de bază care apreciază funcția hepatică la pacienții cu diferit grad al încărcăturii virale B și C și activitatea procesului hepatic.
2. Aprecierea funcției endocrine a pancreasului (insulina, peptidul-C, glucagon) la pacienții cu HC B și C în funcție de activitatea procesului hepatic și faza procesului viral.
3. Estimarea funcției glandei tiroide (T3, T4, TSH) la pacienții cu HC virală B și C
4. Studierea funcției axei hipofizar-adrenale (ACTH, cortizol, prolactina) la pacienții cu diferite forme ale HC B și C .

Pentru anul 2014

5. Studierea dereglărilor imunologice (IgA, IgM, IgG, CIC, crioglobuline; TNF- α , anticorpi anti-TPO, anti-TG etc.) la pacienții cu HC virală B și C în funcție de activitatea procesului.
6. Precizarea dereglărilor în sistemul POL – SAO la pacienții cu HC virală B și C în funcție de activitatea procesului patologic în ficat.
7. Studierea interrelațiilor dintre activitatea virală în HC de tip B și C și gradul de activitate a procesului inflamator hepatic.
8. Elaborarea algoritmului de diagnostic diferențiat (clinico-paraclinic) al HC virale B și C la diferite etape de investigație a pacientului.
9. Aprecierea clinico-biochimică a eficacității tratamentului cu hepatoprotectoare cunoscute și autohtone la pacienții cu diferite forme de HC B și C.

În cadrul Proiectului Instituțional pentru anii 2015-2019 au fost propuse următoarele obiective:

Obiectivele:

1. Studierea funcției axului hepato-hipofizar-gonadic (coriogonina, hormonul foliculostimulant, hormonul luteinizant, estradiol, progesteron, testosteron) la pacienții cu diferite boli cronice difuze ale ficatului;
2. Aprecierea particularităților metabolismului serotoninei (serotonina, triptofan, acidul oxiindolacetic) la bolnavii cu patologie hepatică în funcție de activitatea bolii și de factorii psihosociali;
3. Determinarea aspectelor de activitate a mesagerilor intracelulari (adenozinmonofosfat, guanozinmonofosfat) în bolile cronice difuze ale ficatului în funcție de forma patologiei și de starea funcțională a ficatului;

4. Studiarea stării sistemului de coagulare (factorul trombocitar, indicele protrombinic, TTPA, TT, antitrombina 3, proteina C specifică) la bolnavii cu patologia ficatului;
5. Precizarea rolului sindromului metabolic în dezvoltarea bolilor cronice difuze ale ficatului (spectrul lipidic, indice de insulinorezistență, măsurări antropometrice, date electrocardiografice, presiunea arterială);
6. Cercetarea capacității funcționale a pulmonilor (spirografia, body-pletismografia) la pacienții cu diferite forme de patologie hepatică;
7. Studiarea manifestărilor din partea tubului digestiv (esofag, stomac, etc.) în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului.

Elementele originale ale proiectului: studiarea interrelațiilor dintre funcția hepatică și profilul hormonal hipofizar-gonadic, determinarea activității mesagerilor intracelulari (AMP, GMP) în funcție de forma BCDF, determinarea capacității funcționale a pulmonilor la pacienții cu patologie hepatică, elucidarea particularităților metabolismului serotoninei în bolile hepatice.

Caracterul interdisciplinar al proiectului: hepatologie, endocrinologie, biochimie, pulmonologie.

Ideile și ipotezele principale: Ficatul datorită funcțiilor sale este implicat în metabolismul și în menținerea homeostazei hormonilor și altor substanțe biologice active (mesageri intracelulari, neuromediatorii (serotonina), factori de coagulare), participă în metabolismul lipidelor; patologia ficatului poate avea impact asupra funcțiilor diverselor organe și sisteme (pulmoni, tub digestiv).

Aplicabilitate: Cunoașterea interrelațiilor dintre starea funcțională a ficatului și manifestările extrahepatice posibile va contribui la diagnosticarea precoce și aplicarea la timp, la etape preclinice, a corecției stărilor disfuncționale în sistemele: endocrin, pulmonar, digestiv, etc.

Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului (2011-2014)

Material și metode: *Biochimice de bază:* ALT, AST, bilirubina, FA, GGTP, albumina, proteina totală; *Sistemul POL-SAO:* aldehida malonică, ceruloplazmina, catalaza, superoxidismutaza, citocromoxidaza. *Imunologice:* IgA, M, G, CIC, anticorpi către TG, TPO, TNF- α . *Hormonale:* T3, T4, TSH, ACTH, cortizol, insulina, glucagon, peptidul-C. *Markerii virali:* HBsAg, anti- HBs, anti - HBcor sumar și anti-HBcorIgM, HBeAg, anti-HBe, anti-HCV, anti-HCV IgM, la necesitate – ARN HCV, ADN HBV. *Instrumentale:* ultrasonografia abdominală, după necesitate scintigrafia sau scanograma hepatosplenică cu Te99m, la necesitate - biopsia ficatului.

Noutatea și originalitatea științifică. Pe un material clinic reprezentativ (1451 persoane practic sănătoase) a fost determinată ponderea reală a HC virale și altor BCDF. Cu ajutorul complexului de metode clinico-paraclinice a fost studiată în dinamica TEG starea funcțională a ficatului în HCVC și HCVB concomitent cu statutul imun și cu profilul hormonal al pancreasului, glandei tiroide, sistemului hipofizar-adrenal. Au fost determinate interrelațiile și influența reciprocă a parametrilor studiați, ce demonstrează implicarea mecanismelor hormonale, imunologice în patogenia HC virale B și C. Particularitățile clinico-evolutive în HC virale B și C evidențiate, au permis elaborarea criteriilor diferențial-diagnostice ale diferitor forme HCVC și HCVB luând în considerație tulburările hormonale, imunologice, ale sistemului POL/AOS.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost determinată răspândirea reală a hepatitelor cronice și altor forme de BCDF în rezultatul cercetării clinico-paraclinice a persoanelor practic sănătoase din RM. A fost demonstrată utilitatea probei originale de stimulare cu eufilină și glucoză (TEG) în diagnosticul precoce a diverselor forme de tulburări funcționale hepatice în hepatitele cronice virale B, C. Au fost elucidate particularitățile modificărilor profilului hormonal în HC virale. Au fost elaborate criterii și shema de diagnostic diferențial al diferitor forme de HC virale (B și C) în baza sindroamelor hepatice de bază, a statutului imunologic și profilului hormonal. Utilizarea TEG în HCVC și HCVB a permis determinarea la etape precoce modificări ale profilului hormonal (hipofizar-adrenal, tiroidian, pancreatic) în funcție de activitatea procesului hepatic, de faza infecției virale inclusiv în infecția ocultă

Studierea cineticii glucozei, insulinei, C-peptidului în HCVC și în HCVB a permis diagnosticarea insulinorezistenței la stadii precoce. Determinarea concomitentă a TSH, T3, T4 în HCVB și HCVC în dinamica TEG a evidențiat diferite tipuri de tulburări funcționale tioidiene în funcția de tipul infecției virale și de activitatea procesului hepatic. Studiarea parametrilor

sistemului POL/AOS în HCVB și HCVC în dinamica TEG este utilă în aprecierea activității bolii.

3.1 Descrierea generală a rezultatelor în lotul de pacienți cu hepatită cronică virală

Sindromul de citoliză. Aprecierea markerilor de citoliză (ALT, AST) s-a efectuat prin compararea acestor indici cu parametrii similari din lotul martor. Se observă creșterea semnificativă a valorilor ALT ($55,41 \pm 5,68$ u/l) și AST ($42,35 \pm 3,97$ u/l) în HC virale comparativ cu indicii atestați la persoanele practic sănătoase din lotul martor (LM): ALT ($25,23 \pm 1,26$ u/l, $p < 0,01$) și AST ($42,35 \pm 3,97$ u/l, $p < 0,01$). Bărbații au prezentat valori ALT mai mari ($69,02 \pm 9,13$ u/l) versus datele similare la femei ($45,75 \pm 5,44$ u/l, $p < 0,05$).

Activitatea histidazei a fost mai înaltă la femeile cu HC ($5,18 \pm 0,03$ un, $p < 0,01$) comparativ cu bărbații ($4,58 \pm 0,79$ un). Activitatea acestei enzime s-a deosebit în funcție de masa corpului. La pacienții cu HC virală cu surplus de masă corporală acest indice a fost superior ($5,23 \pm 0,29$ un) versus la persoanele normoponderale ($4,20 \pm 0,20$ un, $p < 0,01$).

În HC s-au înregistrat activitățile cele mai înalte pentru enzimele de citoliză ALT și AST, comparativ cu alte BCDF: hepatopatii ($p < 0,01$, $p < 0,01$), steatoză ($p < 0,01$, $p < 0,01$) și ciroză hepatică (AST $p < 0,01$).

Valorile ALT și AST au fost semnificativ mai înalte în grupul de pacienți cu HC versus patologia extrahepatică: maladiile biliopancreatice ($p < 0,01$, $p < 0,01$), vertebro-articulare ($p < 0,01$, $p < 0,01$), ale sistemului cardiovascular ($p < 0,01$, $p < 0,01$), endocrin ($p < 0,01$, $p < 0,01$), nervos ($p < 0,01$, $p < 0,01$).

Sindromul de colestază: În grupul de pacienți cu HC concentrația bilirubinei totale și a fracțiilor ei s-a caracterizat printr-o tendință de creștere, comparativ cu parametrii similari, stabiliți în lotul martor, cu toate că atât bilirubina totală, cât și fracțiile în HC au avut valori ce nu depășeau limita acceptată de metoda de apreciere (vezi capitolul „Material și metode”).

Nivelul colesterolului ($6,09 \pm 0,19$ mmol/l) și al GGTP ($30,18 \pm 1,56$ U/l) la pacienții cu HC virală a fost mai mare decât indicii înregistrați la persoanele sănătoase din lotul martor ($5,34 \pm 0,18$ mmol/l, $p < 0,01$, $23,93 \pm 1,24$ U/l, $p < 0,01$).

În acest studiu au fost atestate rezultate în favoarea influenței sexului și a vârstei asupra markerilor de colestază. Astfel, la femei concentrația trigliceridelor a fost ($1,81 \pm 0,31$ mmol/l, $p < 0,05$) mai mare comparativ cu bărbații $0,95 \pm 0,20$ mmol/l. Pe când activitatea GGTP a avut valori mai înalte la bărbați ($32,72 \pm 1,70$ U/l, $p < 0,05$) versus indicele respectiv la femeile cu HC ($28,39 \pm 1,33$ U/l, $p < 0,05$).

Creșterea activității enzimei a fost mai semnificativă în grupul de vârstă mai mare de 40 ani ($31,75 \pm 1,80$ U/l), comparativ cu persoanele mai tinere ($22,94 \pm 2,20$ U/l, $p < 0,01$). Masa corpului nu a influențat rezultatele indicatorilor de colestază la pacienții cu HC în acest studiu.

Concentrația colesterolului în grupul de pacienți cu HC a fost mai mare ($6,09 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,01$) versus datele similare la bolnavii cu ciroză hepatică ($5,25 \pm 0,10$ mmol/l). Activitatea GGTP, cu toate că a avut valori mai înalte în HC ($30,18 \pm 1,56$ U/l) comparativ cu lotul martor, totuși era mai joasă versus indicele respectiv în steatoza hepatică ($39,70 \pm 1,84$, $p < 0,01$). Nivelul trigliceridelor în HC s-a înregistrat mai jos ($1,54 \pm 0,30$ mmol/l) decât în hepatopatii ($3,75 \pm 0,84$ mmol/l, $p < 0,01$) și versus datele similare în steatoza hepatică ($6,69 \pm 0,13$ mmol/l, ($p < 0,01$).

Sindromul imunoinflamator. În grupul de pacienți cu hepatite cronice au fost studiate parametrii sindromului imunoinflamator, ce caracterizează starea funcțională a verigii umorale a imunității. Rezultatele obținute demonstrează creșterea IgM ($1,94 \pm 0,04$ g/l, $p < 0,01$), versus valorile din lotul martor ($1,42 \pm 0,07$ g/l). O tendință similară de majorare a concentrației IgG a fost diagnosticată în HC ($16,17 \pm 0,54$ g/l, $p < 0,01$), versus persoanele sănătoase ($14,82 \pm 0,52$ g/l). În comparație cu persoanele sănătoase ($104,0 \pm 1,02$ Un), în HC au fost mai înalte și concentrațiile CIC ($234,20 \pm 5,70$ Un, $p < 0,01$).

Analiza comparativă a indicilor imunității umorale a indicat unele diferențe, în funcție de sexul pacienților cu HC: la bărbați concentrația CIC a fost mai înaltă ($390,67 \pm 87,51$ Un, $p < 0,05$) comparativ cu aceste date la femei ($184,79 \pm 30,12$ Un); iar IgM a avut valori mai mari printre femei ($2,21 \pm 0,19$ g/l) versus indicii similare la bărbați ($1,49 \pm 0,15$ g/l, $p < 0,05$).

Factorul de vârstă s-a reflectat asupra concentrației imunoglobulinelor la pacienții cu HC: nivelul IgM printre persoanele cu vârsta peste 40 ani a depășit ($1,97 \pm 0,04$ g/l) indicii similari la pacienții sub 40 ani ($1,37 \pm 0,07$ g/l, $p < 0,01$); iar IgG a fost mai mare la bolnavii mai tineri ($18,50 \pm 0,43$ g/l, $p < 0,01$), versus contingentul cu vârsta peste 40 ani ($16,02 \pm 0,57$ g/l).

Surplusul de masă corporală a avut impact asupra indicilor studiați la pacienții cu HC virală: concentrația CIC a fost mai mare la persoanele cu masa corporală normală ($275,0 \pm 8,16$ Un) versus bolnavii supraponderali cu HC ($161,67 \pm 9,86$ Un, $p < 0,01$); iar IgE a avut valori mai ridicate în caz de exces de masă corporală ($194,41 \pm 24,80$ U/ml versus lipsa acestuia ($164,61 \pm 6,79$ U/ml, $p < 0,01$).

Surplusul de masă corporală a avut impact asupra indicilor studiați la pacienții cu HC virală: concentrația CIC a fost mai mare la persoanele cu masa corporală normală ($275,0 \pm 8,16$ Un) versus bolnavii supraponderali cu HC ($161,67 \pm 9,86$ Un, $p < 0,01$); iar IgE a avut valori mai ridicate în caz de exces de masă corporală ($194,41 \pm 24,80$ U/ml versus lipsa acestuia ($164,61 \pm 6,79$ U/ml, $p < 0,01$).

S-a stabilit creșterea mai semnificativă a IgA la pacienții cu HC ($p<0,01$), comparativ cu hepatopatiile, patologia vezicii biliare și a pancreasului ($p<0,01$), maladiile sistemului cardiovascular ($p<0,05$) și a celui nervos ($p<0,01$). Concentrația IgM a fost mai înaltă în HC versus bolile cardiovasculare ($p<0,01$), endocrine ($p<0,01$), ale sistemului nervos ($p<0,01$). Valorile IgG și IgE în HC au fost mai înalte în HC în raport cu indicii similari în grupul de boli ale sistemului nervos ($p<0,05$ și $p<0,01$). Nivelul CIC a fost mai mare în HC, comparativ cu ciroza hepatică ($p<0,01$), bolile cardiovasculare ($p<0,01$), cele endocrine ($p<0,01$) și vertebro-articulare.

Sindromul hepatopriv. Studiarea indicilor ce caracterizează funcția de sinteză hepatică la pacienții cu hepatite cronice a demonstrat lipsa diferențelor semnificative în concentrația proteinei totale, comparativ cu persoanele sănătoase ($184,68\pm 6,41$ mg/l, $p<0,01$). Însă, s-au depistat scăderi ale activității colinesterazei în HC ($150,04\pm 5,86$ mmol/l, $p<0,01$) versus datele respective în lotul martor. La bolnavii cu HC virală se determină valori mai scăzute ale ceruloplasminei ($326,21\pm 4,08$ mg/l) comparativ cu valorile date la persoanele sănătoase ($336,85\pm 2,99$ mg/l, $p<0,05$).

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

Concentrația proteinei totale la bolnavii cu hepatite cronice cu vârsta peste 40 ani ($77,02\pm 0,85$ g/l, $p<0,01$) a fost mai joasă, versus valorile respective la pacienții mai tineri ($82,0\pm 1,38$ g/l). Iar ceruloplasmina în grupul de vârstă mai mare ($327,7\pm 4,19$ mg/l, $p<0,01$) a avut valori mai înalte, versus indicii corespunzători la pacienții sub 40 ani ($297,25\pm 5,13$ mg/l). Influența masei corpului asupra indicilor sindromului hepatopriv nu a fost depistată.

Au fost comparați toți markerii sindromului hepatopriv la pacienții cu HC în raport cu alte boli cronice difuze ale ficatului (hepatopatii, steatoză, ciroză hepatică). Analiza nu a demonstrat diferențe veridice între parametri determinați în HC cu hepatopatiile. S-au atestat concentrații mai înalte de proteină totală în HC comparativ cu ciroza hepatică, dar și cu bolile sistemului nervos ($p<0,01$) și cu cele vertebro-articulare ($p<0,01$). Activitatea colinesterazei în HC a fost mai scăzută la femei ($p<0,05$). Cele mai mici valori de colinesterază s-au înregistrat în grupul de pacienți cu ciroză hepatică ($p<0,01$), comparativ cu HC.

Hormonii axului hipofizar-adrenal (ACTH, cortizol, aldosteron). Studiul prezentat a inclus studierea hormonilor axului hipofizar-adrenal: ACTH (hormon adrenocorticotrop), cortizol, aldosteron. În HC se apreciază creșterea ACTH ($55,79\pm 4,95$ pg/ml), comparativ cu datele din lotul martor ($37,13\pm 3,28$ pg/ml, $p<0,01$) (*figura 4*). Concentrația ACTH la femeile cu HC s-a

deosebit prin creșteri mai importante ($59,95 \pm 4,66$ pg/ml, $p < 0,01$) versus bărbații ($46,91 \pm 3,77$ pg/ml) (figura 5).

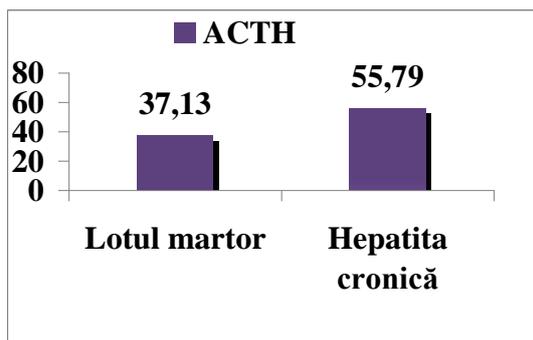


Figura 4. Valorile ACTH la pacienții cu HC virale și în lotul martor

Concomitent, la pacienții cu exces de masă corporală nivelul ACTH ($51,29 \pm 2,24$ pg/ml) este mai scăzut comparativ cu bolnavii cu HC fără obezitate ($59,06 \pm 3,24$ pg/ml, $p < 0,05$) (figura 5).

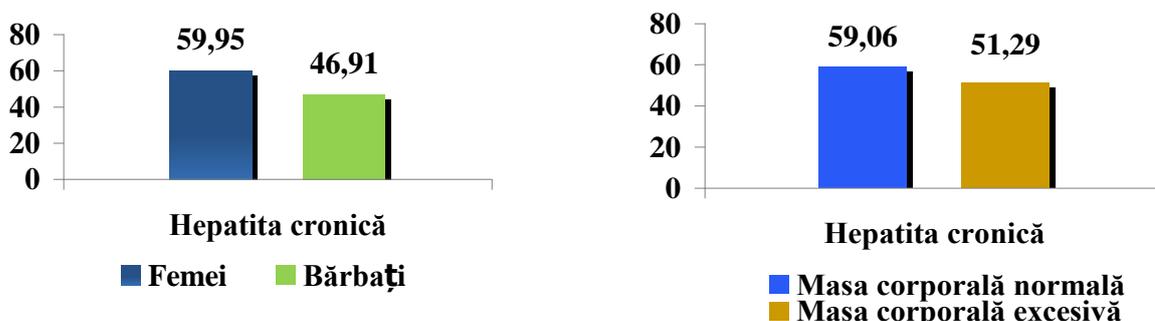


Figura 5. Valorile ACTH în HC virale în funcție de sex și masa corporală

Au fost efectuate studierea concentrației hormonilor suprarenali, cortizolul și aldosterona în HC. În hepatitele cronice nivelul cortizolului ($694,80 \pm 15,33$ nmol/l) a fost mai crescut comparativ cu persoanele sănătoase ($491,0 \pm 5,49$ nmol/l, $p < 0,01$) (figura 6). Femeile cu HC virală au înregistrat valori de cortizol ($774,07 \pm 15,85$ nmol/l, $p < 0,01$.) mai înalte decât bărbații ($564,63 \pm 14,5$ nmol/l. La pacienții cu HC, cu vârsta mai mare de 40 ani, nivelul cortizolului ($716,49 \pm 18,65$ nmol/l, $p < 0,01$) a depășit valorile acestui hormon atestate la persoanele mai tinere ($166,43 \pm 12,88$ nmol/l). Lipsa obezității la pacienții cu HC a fost asociată de concentrații de cortizol mai mari ($777,41 \pm 12,93$ nmol/l, $p < 0,01$) versus bolnavii cu HC normoponderali ($584,56 \pm 14,80$ nmol/l).

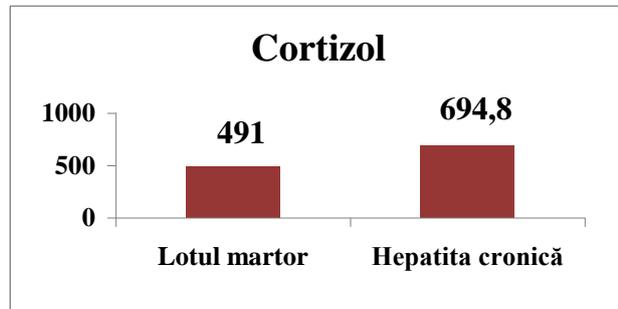


Figura 6. Nivelul cortizolului în HC virală și în lotul martor

În hepatitele cronice a fost stabilit nivelul de aldosteron ($228,4 \pm 2,31$ pg/ml, $p < 0,01$) mai crescut comparativ cu datele obținute în lotul martor ($188,10 \pm 4,29$ pg/ml). Acest hormon a avut valori mai înalte la bărbații cu HC virală ($271,50 \pm 11,49$ pg/ml, $p < 0,01$) versus femeile ($218,83 \pm 10,19$ pg/ml, $p < 0,01$). Surplusul de masă corporală a influențat creșterea aldosteronului ($257,25 \pm 14,37$ pg/ml, $p < 0,01$), comparativ cu pacienții cu HC normoponderali ($193,80 \pm 10,37$ pg/ml).

Statutul tiroidian (TSH, T₃, T₄, anti TPO, anti -TG): Analiza indicilor statutului tiroidian la pacienții cu HC a relevat creșterea ($p < 0,05$) concentrației triiodtironinei ($2,40 \pm 0,11$ nmol/l) în comparație cu valorile T₃ în lotul martor ($2,07 \pm 0,11$ nmol/l), cu toate că nivelul tiroxinei (T₄) la pacienți cu HC virală a fost mai scăzut versus persoanele sănătoase ($117,33 \pm 5,35$, $p < 0,05$).

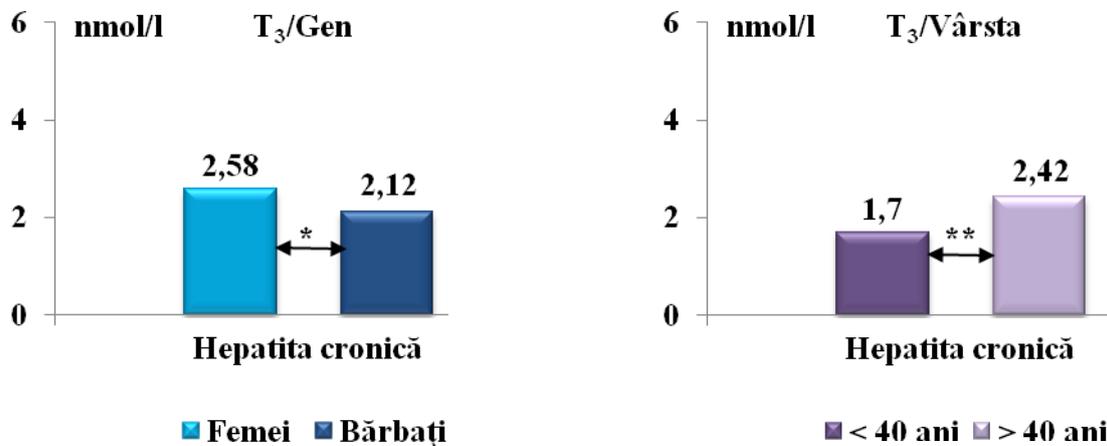


Figura 7. Concentrația T₃ în funcție de sexul și vârsta pacienților cu HC virală.

La femeile cu HC s-a stabilit o concentrație de T₃ mai înaltă ($2,58 \pm 0,15$ nmol/l, $p < 0,05$), comparativ cu bărbații ($2,12 \pm 0,12$ nmol/l, $p < 0,05$) (figura 7). Însă scăderea precoce în HC a T₄ a fost mai evidentă la bărbați ($90,22 \pm 3,93$ nmol/l, $p < 0,01$) versus femeile ($112,43 \pm 4,66$ nmol/l).

Concentrația hormonului tireotrop (TSH) în grupul de bolnavi cu HC ($1,96 \pm 0,34$ μIU/l) a avut o tendință de scădere, comparativ cu valorile persoanelor sănătoase din lotul martor ($2,32 \pm 0,27$ μIU/l). Aceste fenomene au fost mai exprimate la bărbații cu HC ($1,83 \pm 0,37$ μIU/l) versus femeile ($2,11 \pm 0,59$ nmol/l).

Din datele obținute se observă că la pacienții cu HC din grupul de vârstă peste 40 ani concentrația T_3 este mai înaltă ($2,42 \pm 0,11$ nmol/l, $p < 0,01$), comparativ cu persoanele mai tinere ($1,70 \pm 0,22$ nmol/l). Valorile hormonilor tiroidieni la bolnavii cu HC virală nu s-au deosebit în funcție de masa corpului.

Hormonii care reflectă funcția endocrină a pancreasului (insulina, C-peptida) și insulinoresistența - ndicele HOMA IR). În hepatitele cronice s-a determinat un nivel de glicemie ($4,33 \pm 0,13$ mmol/l, $p < 0,01$) mai mare versus persoanele sănătoase ($3,91 \pm 0,01$ mmol/l, $p < 0,01$) și versus ciroza hepatică ($3,50 \pm 0,18$ mmol/ml, $p < 0,01$). Insulina a fost, de asemenea, mai crescută în hepatitele cronice ($48,75 \pm 7,31$ μ U/l, $p < 0,01$) în comparație cu lotul martor ($11,25 \pm 3,14$ μ U/l, $p < 0,01$) (figura 8).

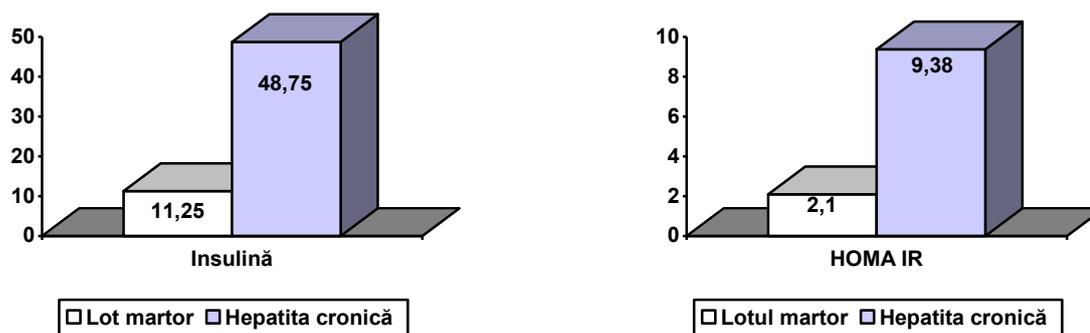


Figura 8. Nivelul insulinei și a indicelui de insulinoresistență HOMA IR în HC virale și în lotul martor

În hepatitele cronice valorile C-peptidului ($1,33 \pm 0,009$ ng/ml) au fost mai ridicate versus grupul de comparație ($0,30 \pm 0,08$ ng/ml, $p < 0,01$) și steatoza hepatică ($0,75 \pm 0,06$ ng/ml, $p < 0,01$).

Totuși, concentrația C-peptidului la bărbații cu hepatite cronice ($1,75 \pm 0,04$ ng/ml, $p < 0,01$) a fost mai ridicată versus femeile acestui grup ($0,50 \pm 0,01$ ng/ml).

Surplusul de masă corporală în hepatitele cronice a avut impact asupra funcției endocrine a pancreasului. S-au determinat niveluri de glicemie ($4,58 \pm 0,19$ mmol/l), insulină ($82,38 \pm 10,13$ μ U/l) și C-peptid ($1,70 \pm 0,01$ ng/ml) mai crescute în hepatitele cronice cu obezitate versus bolnavii normoponderali ai aceluiași grup (glucoza $4,12 \pm 0,16$ mmol/l, $p < 0,01$; insulina $15,12 \pm 3,53$ μ U/l, $p < 0,01$; C-peptid $1,15 \pm 0,05$ ng/ml, $p < 0,01$).

Indicele de insulinoresistență HOMA IR s-a determinat superior valorilor apreciate la persoanele sănătoase din lotul martor (figura 8). Respectiv și indicele de insulinoresistență

HOMA la pacienții cu hepatite cronice supraponderali ($3,77 \pm 0,08$, $p < 0,01$) a fost mai mare în comparație cu bolnavii cu masa corpului normală ($2,77 \pm 0,02$).

3.2. Descrierea rezultatelor în grupele de pacienți cu diferite forme ale hepatitelor cronice virale

3.2.1 Grupul I – HCVB cu HBeAg+ activitate moderat-maximală

Sindromul de citoliză în HCVB forma HBeAg+ activitate moderat-maximală (grupul I). La pacienții grupului I activitatea ALT ($155,17 \pm 13,19$ u/l; $166,18 \pm 19,44$ u/l; $167,41 \pm 11,18$ u/l) și AST ($90,94 \pm 10,28$ u/l; $104,94 \pm 8,30$ u/l; $105,24 \pm 9,07$ u/l) (a jeun și la toate intervalele TEG) a depășit semnificativ valorile acestor parametri apreciate în lotul martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Pe când valorile F-1-FA a jeun și la toate intervalele TEG nu s-au deosebit veridic de cele din lotul martor. Este important de a prezenta caracteristica enzimogramelor ALT, AST și F-1-FA la persoanele sănătoase. Stimularea cu glucoză și eufilină în lotul martor determină o creștere a ALT ($p < 0,01$), AST ($p < 0,01$) și F-1-FA ($p < 0,01$) la intervalul de 60 min ale probei cu scăderea ulterioară a indicilor până la nivelul inițial (la 120 min TEG). Pe când la pacienții cu HCVB forma HBeAg+ curbele dinamicii acestor enzime sunt lipsite de ascensiunea la 60 min TEG, iar activitatea lor crescută s-a păstrat până la finele probei.

A fost determinată influența sexului, vârstei și masei corporale asupra activității transaminazelor la diferite intervale TEG. Valorile ALT au fost mai crescute la femeile acestui grup ($204,20 \pm 15,08$ u/l; $205,00 \pm 18,45$ u/l) versus bărbații ($150,33 \pm 9,10$ u/l ; $151,75 \pm 9,06$ u/l, $p < 0,01$; $p < 0,05$) după 60 și 120 min de la stimulare. Pe când activitatea AST, apreciată a jeun, a fost mai crecută la bărbați $101,15 \pm 8,31$ u/l, $p < 0,01$ comparativ cu femeile.

La persoanele cu surplus de masă ponderală din grupul I activitatea AST la 60 min ale testului a fost mai crecută ($114,00 \pm 3,14$, $p < 0,01$) decât la pacienții normoponderali. În funcție de vârstă s-au determinat valori mai crescute ale transaminazelor ALT ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și AST ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) la toate intervalele TEG la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 ani. Femeile cu HCVB AgHBe+ se caracterizează prin ascensiunea AST la 60 min ale TEG ($101,40 \pm 4,07$ u/l) comparativ cu valorile a jeun ($64,40 \pm 5,49$ u/l, $p < 0,01$) cu păstrarea valorilor crescute până la finele probei ($110,60 \pm 03,55$ u/l, $p < 0,01$). Acest fenomen lipsește la bărbații acestui grup. La pacienții cu obezitate stimularea cu glucoză și eufilină a determinat o creștere veridică a AST la 60 min TEG, valorile crescute s-au menținut până la finele probei.

Sindromul de colestază la pacienții cu HCVB forma HBeAg+ activitate moderat-maximală (grupul I). La pacienții cu HCVB forma HBeAg+ a fost diagnosticată creșterea veridică a bilirubinei totale ($24,14 \pm 4,53$ mcmol/l, $p < 0,05$) și a fracțiilor conjugată ($6,72 \pm 1,60$ mcmol/l, $p < 0,01$) și neconjugată ($17,42 \pm 2,93$ mcmol/l, $p < 0,01$) comparativ cu indicii similari în lotul martor ($11,14 \pm 1,93$ mcmol/l, $1,30 \pm 0,70$ mcmol/l, $9,84 \pm 1,23$ mcmol/l). Cele mai crescute valori s-

au determinat la femei ($47,90 \pm 12,68$ mcmol/l, $p < 0,01$; $20,00 \pm 5,01$ mcmol/l, $p < 0,01$; $27,90 \pm 7,64$ mcmol/l, $p < 0,01$) comparativ cu bărbații acestui grup. La pacienții cu obezitate bilirubina totală ($36,37 \pm 4,48$ mcmol/l, $p < 0,01$) și cea conjugată ($15,33 \pm 1,64$ mcmol/l, $p < 0,05$) au fost mai crescute versus bolnavii normoponderali ($18,03 \pm 2,17$ mcmol/l; $2,41 \pm 0,73$ mcmol/l). Vârsta pacienților nu a influențat rezultatele bilirubinei totale și a fracțiilor ei în acest grup de bolnavi.

În HCVB HBeAg+ s-a determinat creșterea fosfatazei alcaline ($2,75 \pm 0,92$ mmol/s/l, $p < 0,05$) și a concentrației de trigliceride ($1,59 \pm 0,37$ mmol/l, $p < 0,05$) versus valorile persoanelor sănătoase ($1,59 \pm 0,69$ mmol/s/l, $p < 0,05$, $0,83 \pm 0,04$ mmol/l). Curba cineticii trigliceridelor la pacienții grupului I are aspect monoton, lipsește ascensiunea la 60-120 minute ale TEG este semnificativ mai crescută ($1,60 \pm 0,28$ mmol/l, $p < 0,05$) comparativ cu același parametru în lotul martor. Concentrația trigliceridelor a jeun și la 120 min TEG la femeile grupului I este superioară ($2,19 \pm 0,16$ mmol/l, $p < 0,01$; $1,93 \pm 0,09$ mmol/l, $p < 0,01$) nivelului de trigliceride la bărbați ($1,49 \pm 0,22$ mmol/l; $1,54 \pm 0,11$ mmol/l).

A fost analizată concentrația trigliceridelor în funcție de sex la bolnavii supraponderali ai grupului I și s-au determinat valori mai crescute la bărbați cu obezitate a jeun și la 60-120 min TEG ($2,33 \pm 0,61$ mmol/l, $p < 0,05$; $2029 \pm 0,60$ mmol/l, $p < 0,05$; $2,26 \pm 0,50$ mmol/l, $p < 0,05$) versus indicii similari la femeile cu exces de masă corporală ($1,03 \pm 0,18$ mmol/l; $1,04 \pm 0,17$ mmol/l; $1,11 \pm 0,16$ mmol/l). Nivelul colesterolului în grupul I a fost mai crescut la femei ($6,72 \pm 0,63$ mmol/l, $p < 0,05$) și la pacienții supraponderali ($6,41 \pm 0,35$ mmol/l, $p < 0,01$) în comparație cu bărbații și cu bolnavii normoponderali ($5,01 \pm 0,34$ mmol/l; $4,65 \pm 0,35$ mmol/l).

Markerii sindromului imunoinflamator în HCVB forma HBeAg+ activitate moderat-maximală (grupul I). Studiarea parametrilor ce caracterizează sindromul imunoinflamator la pacienții cu HCVB forma HBeAg+ a pus în evidență limfocitoză relativă ($32,44 \pm 1,81$ %, $p < 0,01$) versus persoanele sănătoase din lotul martor ($24,88 \pm 1,77$ %), accelerarea VSH ($32,25 \pm 7,78$ mm/oră) la femei comparativ cu bărbații ($9,92 \pm 1,92$ мм/час). În grupul I de bolnavi a fost diagnosticată hipergamaglobulinemie ($23,82 \pm 1,12$ %, $p < 0,05$) cu o scădere concomitentă a raportului A/G ($0,80 \pm 0,01$, $p < 0,01$) versus parametrii similari din lotul martor ($20,48 \pm 0,85$ %, $1,04 \pm 0,01$). În acest grup de bolnavi s-a înregistrat creșterea concentrației imunoglobulinelor: IgA ($3,68 \pm 0,20$ g/l, $p < 0,01$), IgM ($2,36 \pm 0,15$ g/l, $p < 0,01$), IgG ($22,35 \pm 1,07$ g/l, $p < 0,01$), IgE ($395,00 \pm 129,91$ u/ml, $p < 0,01$) în comparație cu valorile persoanelor sănătoase: IgA ($2,45 \pm 0,10$ g/l, $p < 0,01$), IgM ($0,81 \pm 0,04$ g/l, $p < 0,01$), IgG ($10,66 \pm 0,31$ g/l, $p < 0,01$), IgE ($50,80 \pm 4,28$ u/ml, $p < 0,01$). Creșterea concentrației IgM ($2,45 \pm 0,16$ g/l, $p < 0,01$) și IgG ($22,92 \pm 0,12$ g/l, $p < 0,01$) este mai exprimată la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani versus pacienții sub 40 ani ($1,72 \pm 0,21$ g/l; $17,81 \pm 0,13$ g/l). De asemenea, în grupul de bolnavi HCVb HBeAg+ s-a apreciat creșterea semnificativă a concentrației complexelor imune circulante (CIC) ($544,00 \pm 34,61$ un.d.o,

$p < 0,01$), în special la bolnavii mai mari de 40 ani ($586,06 \pm 69,64$) comparativ cu lotul martor ($70,95 \pm 9,46$ un.d.o) și cu pacienții sub 40 ani ($351,50 \pm 83,09$ un.d.o). Masa corpului nu a influențat indicatorii sindromului imunoinflamator la bolnavii din grupul I.

Markerii sindromului hepatopriv în HCVB forma HBeAg+ activitate moderat-maximală (grupul I). Studiarea indicilor care caracterizează sindromul hepatopriv la pacienții cu HCVB forma HBeAg+ nu a evidențiat modificări de concentrație a proteinei totale, albuminei, protrombinei. Vârsta, sexul, masa corporală nu au influențat rezultatele parametrilor studiați. Totuși, s-a determinat creșterea concentrației fibrinogenului ($3,66 \pm 0,30$ g/l, $p < 0,01$) în acest grup de bolnavi comparativ cu valorile persoanelor sănătoase din lotul martor ($2,41 \pm 0,13$ g/l, $p < 0,01$). Acest fapt nu se datorează reducerii sintezei acestei proteine, dar sugerează existența procesului inflamator la pacienții cu patologie hepatică.

Markerii sistemului POL/AOS în HCVB forma HBeAg+ activitate moderat-maximală (grupul I). La bolnavii cu HCVB HBeAg+ cu activitate moderată-maximală, s-a înregistrat creșterea activității dialdehidei malonice (marker al POL) atât a jeun ($7,71 \pm 0,51$ nmol/ml), cât și la intervalele de 60 ($7,72 \pm 0,54$ nmol/ml, $p < 0,05$) și 120 min ($7,69 \pm 0,52$ nmol/ml, $p < 0,05$) ale probei TEG depășesc semnificativ indicii similari apreciați în lotul martor ($4,53 \pm 0,33$ nmol/ml, $6,21 \pm 0,46$ nmol/ml, $4,96 \pm 0,34$ nmol/ml). creșterea activității enzimei a fost mai exprimată la femeii, - s-a înregistrat creșterea veridică a activității DAM a jeun ($8,93 \pm 0,64$ nmol/ml, $p < 0,05$), la 60 ($8,80 \pm 0,53$ nmol/ml, $p < 0,05$) și 120 ($9,67 \pm 0,89$ nmol/ml, $p < 0,01$) min ale TEG comparativ cu indicii similari la bărbații acestui grup ($7,25 \pm 0,36$ nmol/ml, $7,3 \pm 0,39$ nmol/ml, $6,95 \pm 0,39$ nmol/ml).

A fost diagnosticată scăderea semnificativă a glutathion reductazei (GR a jeun ($5,28 \pm 0,31$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$), la 60 ($5,19 \pm 0,22$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) și 120 min ($5,19 \pm 0,24$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) ale TEG comparativ cu lotul martor ($11,20 \pm 0,21$ mmol/sec/1molHb, $9,16 \pm 0,16$ mmol/sec/1molHb, $8,34 \pm 0,15$ mmol/sec/1molHb).

Concomitent cu aprecierea valorilor GR a fost studiată activitatea catalazei în dinamica TEG. Activitatea catalazei în grupul I la toate intervalele testului este mai scăzută versus valorile din lotul martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). A fost diagnosticată scăderea semnificativă a GR după 60 min de la stimulare cu glucoză și eufilină activitatea acestei enzime a AOS ($296,73 \pm 21,13$ mkmol/min, $p < 0,01$) a fost semnificativ mai crescută versus lotul martor. Concomitent a fost observată scăderea și a SOD la 120 min după stimularea cu glucoză și eufilină ($29,18 \pm 1,81$ mu/mgHb, $p < 0,05$) comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor ($31,27 \pm 0,79$ mu/mgHb, $33,6 \pm 0,94$ mu/mgHb).

A fost stabilită influența sexului asupra scăderii activității enzimelor (catalaza la bărbați la 60 min ale TEG($6,11 \pm 0,56$ mkat/l, $p < 0,05$) comparativ cu femeile ($7,44 \pm 0,28$ mkat/l)) și influența

vârstei pacienților cu HCVB HBeAg+) glutation reductaza și glutation peroxidaza a jeun (activitatea GR și GP a jeun la persoanele cu vârsta mai tânără de 40 ani a fost mai scăzută ($4,17 \pm 0,10$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) și ($223,82 \pm 14,21$ mkmol/min) versus pacienții peste 40 ani ($5,39 \pm 0,32$ mmol/sec/1molHb și $305,10 \pm 32,58$ mkmol/min, respectiv)). La bolnavii cu HCVB HBeAg+ cu vârsta mai mare de 40 ani activitatea CP a fost mai scăzută la toate intervalele TEG ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) versus pacienții mai tineri de 40 ani. Sexul și masa corporală a pacienților nu a influențat valorile CP la toate intervalele TEG în acest grup de bolnavi.

Hormonii axului hipofizar-adrenal în HCVB forma HBeAg+ activitate moderat-maximală (grupul I). La pacienții grupului I au fost determinate modificări importante ale concentrației și cineticii hormonilor care caracterizează faza latentă a stresului (ACTH, cortizol). S-a înregistrat scăderea concentrației ACTH (60 min TEG) ($p < 0,01$) și hormonogramă aplatisată comparativ cu parametrii din lotul martor (figura 9).

Nivelul cortizolului la bolnavii cu HCVB forma HBeAg+ a fost crescut în toate perioadele TEG versus persoanele sănătoase ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) (figura 9).

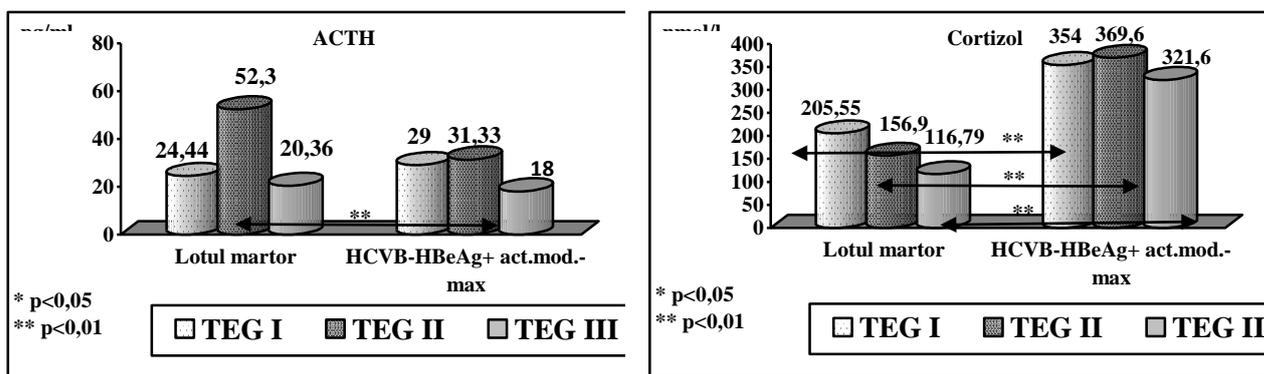


Figura 9. Valorile ACTH și cortizol în dinamica TEG în HCVB cu HBeAg+ activitate moderată-maximală și în lotul martor

Creșterea cortizolului a fost mai evidentă la bărbați ($p < 0,01$) comparativ cu femeile (figura 10). S-a observat o cinetică monotonă a hormonului, fără o scădere adecvată la 60-120 min TEG, caracteristică pentru lotul martor.

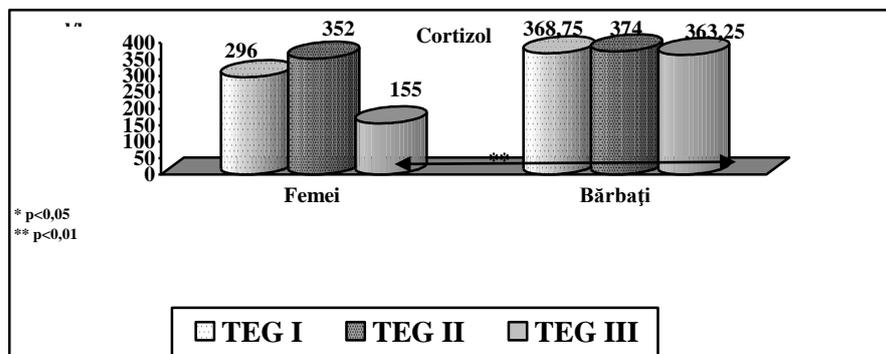


Figura 10. Nivelul cortizolului în dinamica TEG în HCVB cu HBeAg+ activitate moderată-maximală în funcție de sex

Cercetarea nivelului de aldosteron concomitent cu alți hormoni ai axului hipofizar adrenal la acești pacienți a pus în evidență scăderea concentrației lui (60-120 min TEG) versus luotul martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Ascensiunea aldosteronului s-a înregistrat mai târziu (120 min TEG) comparativ cu cinetica hormonului în lotul martor.

Statutul tiroidian în HCVB forma HBeAg+ activitate moderat-maximală (grupul I). Studiarea statutului tiroidian la bolnavii cu HCVB forma HBeAg+ a pus în evidență disfuncție tiroidiană în 30,76% cazuri, dintre care hipofuncția tiroidiană s-a diagnosticat numai la bărbații acestui grup. Concentrația tiroxinei (T4) și a tireotropinei (TSH) au fost scăzute (a jeun) ($p < 0,01$, $p < 0,01$) versus lotul martor, iar triiodtironina (T3) nu s-a deosebit semnificativ de valorile persoanelor sănătoase. Scăderea nivelului TSH după stimularea cu glucoză și eufilină la 60-120 min TEG este mai accentuată la bărbați. Studiarea cineticii T3 în grupul I de pacienți a înregistrat scăderea concentrației hormonului la 60-120 min TEG versus lotul martor. Rezultatele prezentate care reflectă statutul hormonilor tiroidieni și a tireotropinei în HCVB HBeAg+ sugerează necesitatea aprecierii lor atât a jeun, dar și în dinamica TEG pentru diagnosticarea precoce a tulburărilor latente ale funcției tiroidiene.

Funcția endocrină a pancreasului (grupul I). La pacienții cu HCVB forma HBeAg+ au fost studiați parametrii funcției endocrine a pancreasului: glicemia, insulinemia, nivelul C-peptidului. S-a determinat creșterea veridică a insulinei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), C-peptidului ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) la toate intervalele TEG, iar glicemia a fost crescută la 120 min TEG versus persoanele sănătoase. Analiza comparativă a indicilor studiați a determinat influența sexului, vârstei și masei corpului asupra valorilor C-peptidului, insulinei și indexului HOMJA la diferite intervale de timp ale TEG. În grupul I de bolnavi indicelke HOMA a fost crescut la toate intervalele TEG, mai accentuat la bărbați, la persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani și la pacienții supraponderali. În grupul interpretat de pacienți cu HCVB curba cineticii insulinei se deosebește prin ascensiune întârziată a hormonului către minutul 120 ale probei. Nivelul

glucagonului a fost crescut (a jeun și la 60 min TEG), în special la pacienții de peste 40 ani la toate intervalele TEG.

3.2.2 Grupul II– HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală

Markerii sindromului citolitic în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II).

La bolnavii cu HCVB forma anti-HBe+ cu activitate minimală a procesului hepatic s-a determinat creșterea activității ALT ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) și F-1-FA ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) a jeun și în toate intervalele TEG comparativ cu parametrii similari la persoanele sănătoase din lotul martor. Activitatea AST a jeun ($p<0,01$) și la 120 min TEG ($p<0,01$) sunt superioare celor apreciate în lotul martor. Menționă, că în HCVB anti-HBe+ cu activitate minimală cele mai importante creșteri ale activității ALT ($37,23 \pm 3,28$ u/l, $p<0,01$; $62,05 \pm 4,01$ u/l, $p<0,01$; $45,08 \pm 4,24$ u/l, $p<0,05$) au fost apreciate la bărbați versus femeile ($25,25 \pm 2,35$ u/l; $42,33 \pm 5,68$ u/l; $30,40 \pm 5,34$ u/l) a jeun și la 60-120 min după stimularea TEG. În ce privește activitatea AST, valorile acesteia, apreciate a jeun și la 60 min TEG au fost mai crescute la bărbați ($23,28 \pm 2,43$ u/l și $35,61 \pm 2,61$ u/l) versus femeile ($16,00 \pm 1,90$ u/l, $p<0,05$ și $26,40 \pm 2,33$ u/l, $p<0,01$).

În comparație cu grupul I, la bolnavii grupului II cele mai crescute valori ALT s-au determinat la pacienții normoponderali intervalele de 60 ($59,85 \pm 3,92$ u/l, $p<0,01$) și 120 min TEG ($44,80 \pm 4,19$ u/l, $p<0,05$) comparativ cu pacienții supraponderali. Activitatea AST la 60 min TEG la bolnavii normoponderali din acest grup de pacienți este superioară ($34,80 \pm 2,48$ u/l, $p<0,05$) indicelui similar apreciat la persoanele supraponderale ($27,46 \pm 2,11$ u/l). Respectiv, activitatea F-1-FA a jeun ($1,18 \pm 0,03$ un) și la 60 min TEG ($1,40 \pm 0,03$ un) este mai crescută în caz de normopondere versus obezitatea. În grupul de bolnavi cu HCVB anti-HBe+ cu activitate minimală enzimogramele ALT și AST în dinamica TEG se aseamănă la aspect cu cele din lotul martor, deși sunt plasate la valori mai crescute. Activitatea ALT la 60 min TEG ($56,47 \pm 3,57$ u/l) și activitatea AST la același interval ($33,00 \pm 2,17$ u/l) sunt mai elevate comparativ cu valorile lor inițiale (ALT – $33,80 \pm 2,58$ u/l, $p<0,01$; AST – $21,20 \pm 1,87$ u/l, $p<0,01$). Cinetica enzimelor la 120 min se caracterizează prin scădere (ALT – $41,36 \pm 3,52$ u/l; AST – $26,42 \pm 2,34$ u/l). Enzimograma F-1-FA este lipsită de ascensiune la intervalul de 60 min după stimulare. Caracterul prezentat al curbelor transaminazelor (ALT, AST) cu ascensiune la 60 min TEG este similar la ambele sexe.

Markerii sindromului de coleastăz în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II)

Rezultatele studierii markerilor sindromului de coleastăz în lotul de bolnavi cu HCVB anti-HBe+ cu activitate minimală au pus în evidență creșterea activității GGTP ($42,33 \pm 13,85$ u/l, $p<0,05$) comparativ cu lotul martor ($21,35 \pm 1,71$ u/l). Activitatea acestei enzime nu a fost

influențată de sexul și masa corpului pacienților. Alți markeri de colestază: bilirubina și fracțiile, colesterolul, β -lipoproteidele, trigliceridele și fosfataza alcalină în grupul II de bolnavi nu s-au deosebit semnificativ de valorile apreciate la persoanele sănătoase din lotul martor.

Markerii sindromului hepatopriv în HCVB forma anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II)

Studierea markerilor sindromului hepatopriv la bolnavii cu HCVB forma anti-HBe+ cu activitate minimală a pus în evidență creșterea ușoară a ureei la bărbați ($6,62 \pm 0,43$ mmol/l, $p < 0,01$) și la persoanele supraponderale ($9,10 \pm 0,09$ mmol/l, $p < 0,01$). Concentrațiile albuminei, protrombinei, proteinei generale nu s-au deosebit semnificativ de valorile apreciate în lotul martor.

Markerii sindromului imunoinflamator în HCVB anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II)

Datele studierii markerilor sindromului imunoinflamator în grupul II de pacienți prezintă accelerarea VSH la femei ($13,46 \pm 1,49$ mm/oră, $p < 0,01$) comparativ cu bărbații ($6,47 \pm 0,90$ mm/oră) cu HCVB forma anti-HBe+ cu activitate minimală. La bolnavii din grupul II a fost diagnosticată creșterea tuturor fracțiilor de imunoglobuline (IgA– $3,03 \pm 0,18$ g/l, $p < 0,01$; IgM– $1,91 \pm 0,12$ g/l, $p < 0,01$; IgG– $15,74 \pm 0,802$ g/l, $p < 0,01$; IgE– $275,86 \pm 46,21$ g/l, $p < 0,01$) în comparație cu indicii similari în lotul martor (IgA– $2,45 \pm 0,10$ g/l; IgM– $0,81 \pm 0,04$ g/l; IgG– $10,66 \pm 0,31$ g/l; IgE– $50,80 \pm 4,28$ u/ml). Valorile IgE au fost cele mai crescute la pacienții normoponderali ($316,96 \pm 51,58$ u/l, $p < 0,01$) versus supraponderali ($148,00 \pm 29,06$ u/ml).

Concentrația imunoglobulinelor în grupul II a fost aproximativ similară la femei și bărbați. În HCVB anti-HBe+ cu activitate minimală a procesului hepatic nivelul complexelor imune circulante a depășit concentrația CIC în lotul martor ($37,80 \pm 3,46$ un d.o. $p < 0,01$). Sexul și masa pacienților nu a influențat rezultatele CIC în grupul II de pacienți. La bolnavii supraponderali comparativ cu cei normoponderali s-a determinat o deviere mai accentuată spre stânga în formula leucocitară (neutrofile nesegmentate – $3,75 \pm 0,58$, $p < 0,05$)

Markerii sistemului POL/AOS în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II).

La bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală a procesului hepatic a fost studiat markerul oxidării peroxidice a lipidelor – dialdehida malonică (DAM). S-a înregistrat creșterea semnificativă a activității acestei enzime a jeun ($7,93 \pm 0,85$ nmol/ml, $p < 0,01$), la 60 ($8,56 \pm 1,08$ nmol/ml, $p < 0,05$) și 120 min ($8,09 \pm 0,83$ nmol/ml, $p < 0,01$) după stimularea cu glucoză și eufilină comparativ cu valorile apreciate în lotul martor. Cea mai crescută activitate a DAM s-a determinat la bărbații grupului II a jeun ($10,75 \pm 1,03$ nmol/ml, $p < 0,01$), după 60 ($12,75 \pm 0,11$ nmol/ml, $p < 0,01$) și 120 min ale testului ($9,80 \pm 1,13$ nmol/ml, $p < 0,05$), comparativ cu datele obținute la femei ($6,80 \pm 0,59$ nmol/ml, $p < 0,01$, $6,89 \pm 0,56$ nmol/ml; $7,41 \pm 0,90$ nmol/ml).

Studierea concomitentă a markerilor sistemului antioxidant (AOS) a pus în evidență scăderea semnificativă a acestora. Activitatea glutation reductazei (GR) a jeun ($5,78 \pm 0,33$ mmol/sec.mol/1Hb $p < 0,01$), la 60 ($5,97 \pm 0,46$ mmol/sec.mol/1Hb $p < 0,01$) și 120 min ale probei ($5,95 \pm 0,43$ mmol/sec.mol/1Hb $p < 0,01$) a fost veridic mai scăzută versus lotul martor ($11,20 \pm 0,21$ mmol/sec.mol/1Hb; $9,16 \pm 0,16$ mmol/sec.mol/1Hb ; $8,34 \pm 0,15$ mmol/sec.mol/1Hb). În lotul martor stimularea cu glucoză și eufilină contribuie la scăderea veridică a GP la 60-120 min ale TEG ($231,04 \pm 5,84$ mkmol/min, $p < 0,01$; $268,07 \pm 5,84$ mkmol/min, $p < 0,01$) comparativ cu valorile inițiale ale enzimei. Studierea enzimei superoxidismutaza (SOD) în dinamica TEG a pus în evidență scăderea activității acesteia la intervalele de 60-120 min după stimulare ($27,33 \pm 3,83$ mumg/Hb, $p < 0,05$; $25,00 \pm 3,58$ mumg/Hb) versus persoanele sănătoase ($36,08 \pm 1,02$ mumg/Hb; $33,18 \pm 0,34$ mumg/Hb). Valorile scăzute ale SOD în grupul II s-a înregistrat a jeun ($17,25 \pm 2,16$ mumg/Hb, $p < 0,01$) și la 60-120 min după stimulare ($21,00 \pm 1,70$ mumg/Hb, $p < 0,01$; $19,25 \pm 1,60$ mumg/Hb, $p < 0,01$) la persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani, comparativ cu pacienții mai tineri de 40 ani ($38,00 \pm 2,83$ mumg/Hb; $40,00 \pm 0,01$ mumg/Hb; $36,50 \pm 2,47$ mumg/Hb).

Hormonii axului hipofizar-adrenal în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II). În grupul de pacienți cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală a procesului hepatic s-a apreciat scăderea a concentrației ACTH (TEG2, $p < 0,01$) comparativ cu indicele similar din lotul martor. Curba cineticii ACTH în dinamica TEG în acest grup are aspect monoton indiferent de sexul pacienților (figura 11).

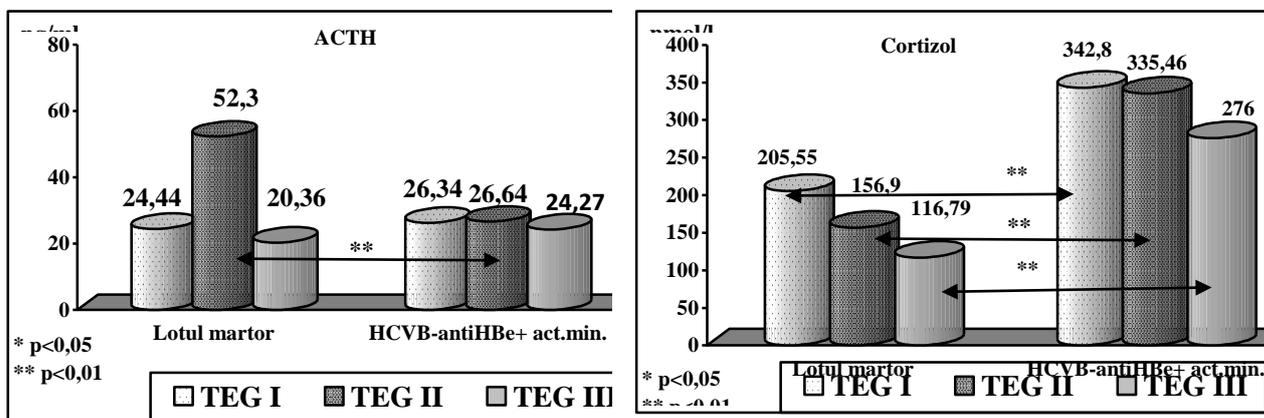


Figura 11. Valorile ACTH și cortizol în dinamica TEG în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II) și în lotul martor

Aprecierea concomitentă a cortizolului în grupul II a evidențiat concentrații de cortizol mai crescute la toate intervalele TEG versus lotul martor (figura 11). Scăderea concentrației de cortizol a fost înregistrată la bărbații cu HCVB anti HBe+ activitate minimală la 60-120 minute ale TEG, iar la femeii la 120 minute ale probei (figura 12).

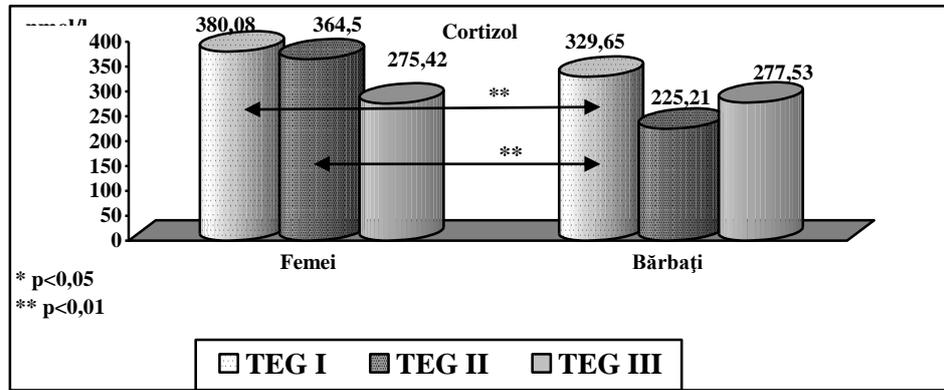


Figura 12. Valorile cortizolului în dinamica TEG în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II) în funcție de sex

La pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală este crescută concentrația aldosteronului (TEG 1, $p < 0,01$) comparativ cu persoanele sănătoase. creșterea aldosteronului este mai exprimată la femei (TEG 1,2,3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) versus bărbații. Însă, indiferent de sex se determină aspect monoton al curbelor cineticii hormonului în grupul II, lipsește ascensiunea la 60-120 min TEG, caracteristică persoanelor sănătoase.

Statutul tiroidian în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II). În acest grup de bolnavi au fost determinate modificări ale statutului tiroidian: scăderea concentrației T3 (TEG 1,3, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și creșterea concomitentă a TTG (TEG 1,3 $p < 0,01$, $p < 0,05$) comparativ cu lotul martor. Concentrația T4 s-a înregistrat cu valori mai scăzute la 120 min TEG în grupul II ($p < 0,05$) versus lotul martor. TSH a fost mai crescut la persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani ($p < 0,05$) versus pacienții mai tineri. curbele cineticii T3, T4 și TSH, indiferent de sexul pacienților, au aspect monoton comparativ cu lotul martor.

Funcția endocrină a pancreasului în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate minimală (grupul II). Analiza parametrilor ce caracterizează funcția endocrină a pancreasului la bolnavii cu HCVB anti-HBe+ cu activitate minimală a procesului hepatic a evidențiat creșterea valorilor glicemiei, insulinemiei, C-peptidului (ICP), indicelui de insulinorezistență HOMA IR (TEG 2,3) comparativ cu lotul martor. Creșterea ICP, HOMA IR este favorizată de sexul masculin și de excesul de masă corporală. În grupul II de pacienți este modificată cinetica glucozei, insulinei, C-peptidei și HOMA IR prin creșterea concentrațiilor acestora după stimulare, fără tendința de scădere la 120 min TEG, caracteristică persoanelor sănătoase.

Hormonul contrainsular glucagonul a fost mai crescut a jeun la bolnavii grupului II versus lotul martor ($p < 0,01$). Aceste modificări sunt mai exprimate la femei la intervalul de 60 min TEG ($p < 0,05$) comparativ cu bărbații. Sumarizând cele expuse, menționăm că studierea profilului hormonal în HCVB forma anti-HBe+ cu activitate minimală a evidențiat modificări, care au fost mai exprimate în dinamica probei de stimulare cu glucoză și eufilină la intervalele de 60-120 min.

3.2.3 Grupul III– HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală

Markerii sindromului citolitic în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală (grupul III). La bolnavii cu HCVB forma anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic s-au înregistrat valori ALT ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$), AST ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) și F-1-FA ($p<0,01$; $p<0,01$; $p<0,01$) veridic crescute comparativ cu datele din lotul martor. În acest grup de bolnavi nu a fost apreciată influența sexului pacienților asupra activității transaminazelor.

Activitatea monofosfat-aldolazei (F-1-FA) la femeile cu HCVB anti-HBe+ activitate moderat-maximală s-a înregistrat cu valori mai crescute la toate intervalele de timp TEG ($3,15\pm 0,17$ un, $p<0,01$; $5,75\pm 0,13$ un, $p<0,01$; $4,45\pm 0,14$ un, $p<0,01$) versus bărbații ($1,81\pm 0,13$ un; $2,14\pm 0,15$ un; $2,40\pm 0,14$ un). A fost determinată modificarea aspectului enzimogramei F-1-FA la femeile acesui grup: la 60 min după stimulare are loc ascensiunea F-1-FA cu menținerea activității crescute a enzimei până la finele probei. La bărbați ascensiunea s-a produs mai târziu – către 120 min TEG ($2,40\pm 0,14$ un, $p<0,01$), valori care depășesc nivelul inițial a jeun al enzimei ($1,81\pm 0,13$ un).

La bolnavii supraponderali cu HCVB forma anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală au fost apreciate valorile ALT mai crescute la 120 min TEG ($170,50\pm 9,16$ un, $p<0,05$) versus pacienții normoponderali ($149,96\pm 4,79$). Activitatea transaminazelor – ALT ($179,63\pm 5,26$ u/l; $188,86\pm 9,90$ u/l; $201,43\pm 9,21$ u/l) și AST ($98,88\pm 4,65$ u/l; $120,00\pm 5,16$ u/l; $133,14\pm 3,67$ u/l) la bolnavii cu vârsta sub 40 ani la toate intervalele TEG a fost mai crescută comparativ cu pacienții peste 40 ani (ALT – $133,52\pm 3,79$ u/l, $p<0,01$; $153,17\pm 6,76$ u/l, $p<0,01$; $138,38\pm 4,47$ u/l; AST – $82,28\pm 3,09$ u/l, $p<0,01$; $97,38\pm 4,79$ u/l, $p<0,01$; $97,33\pm 4,99$ u/l, $p<0,01$). Enzimogramele ALT și AST în dinamica TEG au aspect monoton, lipsește ascensiunea valorilor transaminazelor la 60 după stimulare, activitatea lor menținându-se înaltă, comparativ cu cea inițială, până la finele probei. Aspectul curbelor cineticii transaminazelor ALT și AST nu a fost influențat de sexul pacienților din grupul III.

Cinetica F-1-FA în dinamica TEG la pacienții HCVB anti-HBe+ activitate moderat-maximală a avut particularități: s-a înregistrat creșterea veridică a activității F-1-FA la 60 min după stimulare ($2,86\pm 0,14$ un, $p<0,01$) versus valorile ei a jeun ($2,08\pm 0,13$ un), dar fără tendință de revenire spre cele inițiale către finele probei ($2,81\pm 0,14$ un, $p<0,01$).

Markerii sindromului colestatic (gr. III) în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală (grupul III). În hepatita cronică virală B cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală a fost diagnosticată creșterea concentrației de trigliceride ($1,59\pm 0,37$ mmol/l, $p<0,05$) comparativ cu indicele similar în lotul martor ($0,83\pm 0,04$ mmol/l). La femeile grupului III concentrația colesterolului este crescută ($6,72\pm 0,63$ mmol/l, $p<0,05$) versus bărbații ($5,01\pm 0,34$ mmol/l).

Pacienții supraponderali au avut valori de colesterol ($6,41 \pm 0,35$ mmol/l, $p < 0,01$) și trigliceride ($2,33 \pm 0,61$ mmol/l, $p < 0,05$) superioare comparativ cu parametrii similari în caz de masă corporală normală ($4,65 \pm 0,35$ mmol/l; $1,03 \pm 0,18$ mmol/l).

Markerii sindromului hepatopriv în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală (grupul III). Rezultatele studierii markerilor sindromului hepatopriv la pacienții cu HCVB forma anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală pun în evidență scăderea concentrației de protrombină ($78,72 \pm 1,17$ %, $p < 0,05$) și uree ($5,11 \pm 0,31$ nmol/l, $p < 0,01$), comparativ cu lotul martor ($85,64 \pm 2,82$ %; $6,67 \pm 0,28$ nmol/l, $p < 0,01$, $p < 0,01$), dar care, totuși, nu depășesc limitele normei. Scăderea valorilor de protrombină a fost mai evidentă la bărbați ($77,13 \pm 1,48$ %, $p < 0,05$) versus femeile acestui grup ($81,56 \pm 1,51$ %).

Markerii sindromului imunoinflamator în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală (grupul III). În HCVB anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală a fost diagnosticată creșterea semnificativă a imunoglobulinelor IgA ($3,34 \pm 0,16$ g/l, $p < 0,01$); IgM ($2,47 \pm 0,15$ g/l, $p < 0,01$); IgG ($22,27 \pm 0,8$ g/l, $p < 0,01$) și IgE ($216,89 \pm 79,43$ u/ml) versus parametrii similari apreciați în lotul martor ($2,45 \pm 0,10$ g/l, $p < 0,01$; $10,66 \pm 0,31$; $50,80 \pm 4,28$). Creșterea IgG a fost mai exprimată la pacienții cu vârsta mai tânără de 40 ani ($25,00 \pm 0,96$ g/l, $p < 0,01$) comparativ cu persoanele peste 40 ani ($21,43 \pm 0,95$ g/l). IgE a fost mai crescută la bărbați ($271,43 \pm 32,29$ u/ml, $p < 0,01$) comparativ cu femeile ($26,00 \pm 2,83$ u/ml) și cu pacienții normoponderali ($p < 0,01$).

La bolnavii din grupul III s-au determinat concentrații ale CIC mai mari ($458,83 \pm 48,36$ un d.o., $p < 0,01$) versus persoanele sănătoase din lotul martor ($70,95 \pm 9,46$ un d.o.).

Markerii sistemului POL/AOS în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală (grupul III). La bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic a fost diagnosticată creșterea veridică a activității dialdehidei malonice DAM a jeun ($7,52 \pm 0,51$ nmol/ml, $p < 0,01$) și la 120 min după stimularea cu glucoză și eufilină ($7,17 \pm 0,42$ nmol/ml, $p < 0,01$) comparativ cu parametrii similari în lotul martor ($4,53 \pm 0,33$ nmol/ml, $p < 0,01$, $4,69 \pm 0,34$ nmol/ml, $p < 0,01$). La bolnavii grupului III curba cineticii DAM are aspect monoton, lipsind ascensiunea markerului POL la 60 min ale TEG. Menționăm, că s-a observat influența masei corpului pacienților asupra activității DAM în acest grup de bolnavi. La pacienții cu surplus de masă corporală DAM a fost mai crescută la toate intervalele de timp ale TEG ($13,20 \pm 0,06$ nmol/ml, $p < 0,01$, $10,6 \pm 0,03$ nmol/ml, $p < 0,01$, $8,20 \pm 0,01$ nmol/ml, $p < 0,05$) comparativ cu persoanele sănătoase ($7,15 \pm 0,39$ nmol/ml, $7,16 \pm 0,34$ nmol/ml, $7,10 \pm 0,44$ nmol/ml). Influența sexului și a vârstei asupra activității DAM în grupul II nu a fost stabilită.

În HCVB anti HBe+ a fost studiată activitatea sistemului antioxidant. Glutation reductaza (GR) s-a determinat cu valori mai scăzute la toate intervalele de timp ale TEG

($6,0 \pm 0,28$ nmol/mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$, $5,78 \pm 0,31$ nmol/mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$, $5,96 \pm 0,24$ nmol/mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) versus parametrul similar la persoanele sănătoase. Glutathion peroxidaza (GP), însă, s-a înregistrat mai crescută la 60 și 120 min ale TEG ($367,75 \pm 27,04$ mkmol/min, $p < 0,01$, $360,13 \pm 24,67$ mkmol/min, $p < 0,01$) comparativ cu lotul martor ($231,04 \pm 4,72$ mkmol/min, $p < 0,01$, $268,07 \pm 5,84$ mkmol/min, $p < 0,01$). Curbele cineticii GR și GP au aspect monoton și sunt lipsite de scăderea veridică a activității enzimelor, caracteristică pentru persoanele sănătoase, după 60 și 120 min de la stimulare.

Pacienții grupului III mai tineri de 40 ani au avut valori mai scăzute de GR a jeun ($5,01 \pm 0,36$ nmol/mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) și la 120 min ale TEG ($5,44 \pm 0,15$ nmol/mmol/sec/1molHb, $p < 0,05$) versus parametrii similari la persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani ($6,33 \pm 0,29$ nmol/mmol/sec/1molHb, $6,13 \pm 0,29$ nmol/mmol/sec/1molHb). În funcție de masa corporală s-au determinat diferențe între valorile GR: la pacienții normoponderali activitatea enzimei a jeun ($5,94 \pm 0,29$ nmol/mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) și la 60 min ale probei ($5,72 \pm 0,33$ nmol/mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) a fost mai scăzută comparativ cu bolnavii supraponderali ($6,87 \pm 0,04$ nmol/mmol/sec/1molHb, $6,70 \pm 0,02$ nmol/mmol/sec/1molHb, respectiv).

Activitatea GP în grupul III nu a fost influențată de masa corpului. Nu s-au demonstrat nici diferențe ale valorilor GP la toate intervalele de timp ale TEG în funcție de sexul și vârsta pacienților.

Studierea superoxidismutazei (SOD) și catalazei la bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderată-maximală, de asemenea, a fost posibilă în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină. În comparație cu persoanele sănătoase din lotul martor, la pacienții grupului III nu s-au obținut diferențe veridice în ce privește activitatea SOD. Pe când catalaza în dinamica TEG în acest grup de pacienți a fost mai scăzută ($7,05 \pm 0,65$ mkat/l, $p < 0,01$, $7,32 \pm 0,61$ mkat/l, $p < 0,01$, $6,62 \pm 0,62$ mkat/l, $p < 0,01$) versus lotul martor ($18,33 \pm 0,57$ mkat/l, $p < 0,01$, $20,83 \pm 0,64$ mkat/l, $p < 0,01$, $17,31 \pm 0,42$ mkat/l, $p < 0,01$, respectiv).

Activitatea SOD și a catalazei în grupul III nu a fost influențată de sexul și vârsta pacienților. S-a înregistrat activitate mai crescută a SOD la pacienții supraponderali la 60 min după stimularea cu glucoză și eufilină ($23,0 \pm 1,01$ mu/mgHb, $p < 0,01$) comparativ cu normoponderali. Curbele cineticii SOD și a catalazei sunt aplatisate, fiind lipsite de ascensiunea adecvată a activității enzimei la 60 min ale TEG, caracteristică persoanelor sănătoase.

Hormonii axului hipofizar-adrenal în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală (grupul III). Apreciere concomitentă a corticotropinei și cortizolului a pus în evidență dereglări ale metabolismului hormonilor studiați. În grupul de bolnavi cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală nivelul corticotropinei a fost mai scăzut comparativ cu lotul martor (TEG 1,2,

$p < 0,05$, $p < 0,01$). Curba cineticii ACTH în grupul III de bolnavi se deosebește de curba persoanelor sănătoase prin lipsa ascensiunii la 60 minute ale TEG comparativ cu lotul martor (*figura 13*). La femeile acestui grup a fost determinată scăderea ACTH (TEG 2,3) versus valorile inițiale ale hormonului studiat.

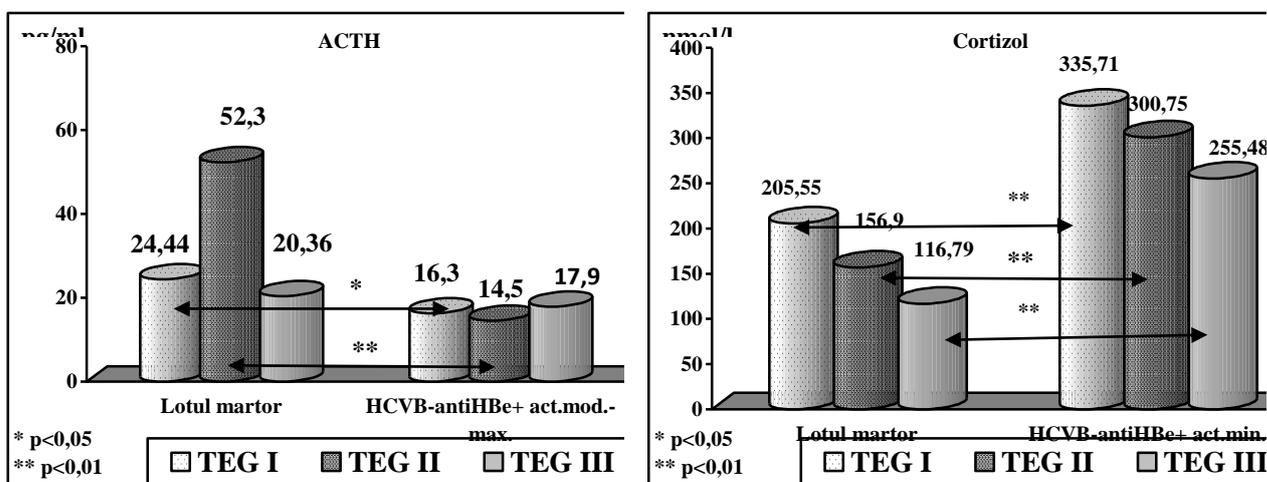


Figura 13. Valorile ACTH și cortizol în dinamica TEG în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderată-maximală (grupul III) și în lotul martor

Concentrația cortizolului la pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic a fost mai crescută (la toate intervalele TEG) versus persoanele sănătoase din lotul martor (*figura 13*). Scăderea concentrației cortizolului în grupul III se produce mai târziu (TEG3) și este mai evidentă la femei, similar cu cinetica corticotropinei. Comparând valorile ACTH în dinamica TEG, apreciate în grupul II și III au fost determinate niveluri mai crescute ale hormonului la pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală, în special la 60 minute ale probei cu glucoza și eufilina ($p < 0,05$).

În HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală a fost determinată creșterea concentrației aldosteronului a jeun comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,01$). Curba aldosteronului a avut aspect aplatizat fără creșterea valorilor la 60-120 minute după stimularea cu glucoză și eufilină, apreciate la persoanele din lotul martor. La bolnavii cu HCVB cu activitate moderat-maximală valorile aldosteronului (TEG 1,2 $p < 0,01$, $p < 0,01$) au fost mai scăzute comparativ cu indicii apreciați la pacienții cu activitate minimală.

Concluzionăm, că la bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală au fost diagnosticate dereglări variate ale metabolismului hormonilor hipofizari și suprarenali. Aceste modificări sunt dependente de activitatea procesului hepatic. Folosirea testului de stimulare cu glucoză și eufilina pentru aprecierea caracterului modificărilor hormonilor în diferite grupe de HCVB este mai informativă decât determinarea lor a jeun.

Statutul tiroidian în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală (grupul III). Studiarea profilului hormonilor tiroidieni și tireotropinei la bolnavii cu HCVB cu activitate moderată-maximală a evidențiat scăderea concentrației triiodtironinei (T3) a jeun și la finele TEG comparativ cu valorile persoanelor în lotul martor ($p < 0,01$, $p < 0,05$). Concomitent și nivelul tiroxinei a fost mai scăzut la 120 minute TEG ($p < 0,01$) versus indicele la persoanele sănătoase în același interval al probei. La pacienții din grupul III valorile TSH, de asemenea, au fost scăzute (TEG 2,3) comparativ cu indicii din lotul martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Curbele T3 și T4 au fost apasate versus curbele persoanelor sănătoase. Cinetica tireotropinei are caracter contrar versus valorile în lotul martor. În loc de creșterea TSH la 120 minute TGE, determină la sănătoși, la bolnavi a fost apreciată scăderea hormonului la 60-120 minute TEG. Nivelul TSH a fost mai crescut (TEG 2,3) la femei comparativ cu datele similare la bărbați ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Funcția endocrină a pancreasului în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală (grupul III). Analiza markerelor funcției endocrine a pancreasului a evidențiat creșterea concentrației glucozei (TEG 1,2, $p < 0,01$, $p < 0,01$) (figura 14), insulinei (TEG 1,2,3, $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) (figura 14), a indicelui de insulinorezistență HOMA IR (TEG 1,2,3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) (figura 15) comparativ cu valorile din lotul martor.

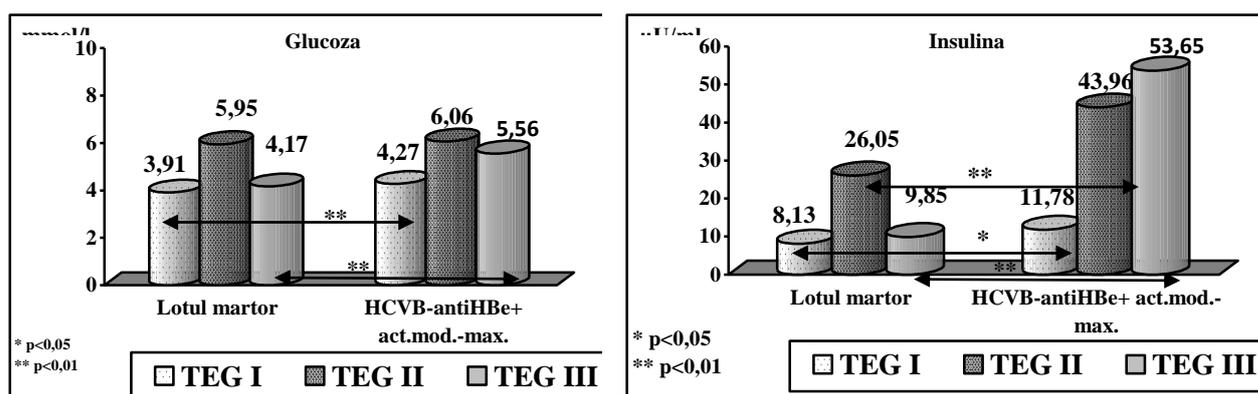


Figura 14. Valorile glicemiei și insulinemiei în dinamica TEG în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderată-maximală (grupul III) și în lotul martor

Creșterea HOMA IR a fost mai exprimată la bărbații din grupul III cu HCVB (a jeun, $p < 0,01$) versus femeile și pacienții normoponderali. Nivelul C-peptidului a fost mai mare la femeile a jeun comparativ cu bărbații ($p < 0,01$). La bolnavii din grupul III cu HCVB a fost modificată cinetica glucozei, insulinei, C-peptidei și HOMA IR – lipsește scăderea concentrației indicilor studiați la finele probei (figura 14, 15). Concentrația glucagonului la pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală a fost crescută a jeun versus lotul martor ($p < 0,01$). Creșterea glucagonului a fost mai exprimată la femeile (TEG 2) comparativ cu valorile la bărbați ($p < 0,05$).

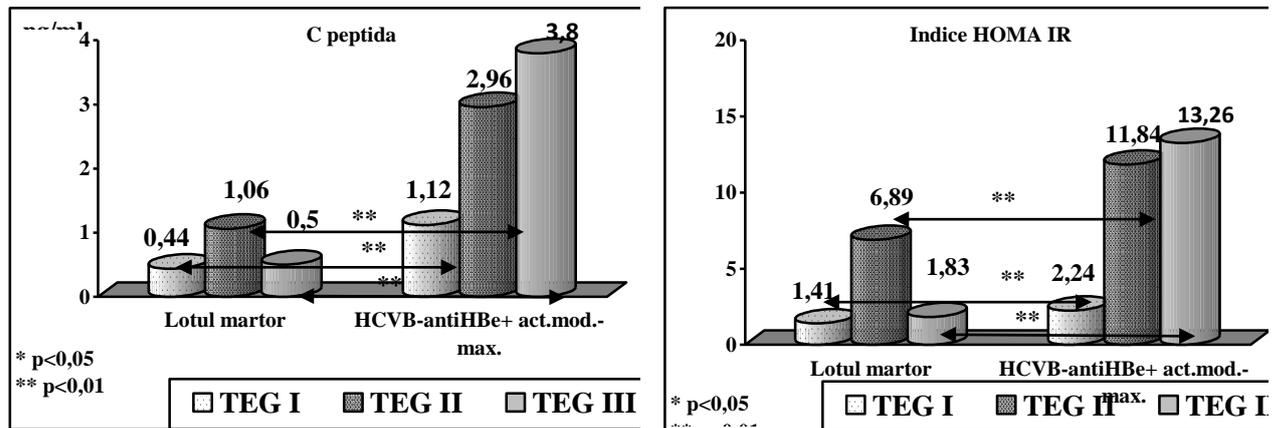


Figura 15. Valorile C-peptidei și a indicelui de insulinorezistență HOMA IR în dinamica TEG în HCVB cu anti-HBe+ cu activitate moderată-maximală (grupul III) și în lotul martor

Datele prezentate reflectă dereglări la nivelul și cineticii hormonilor tiroidieni și pancreatici la bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderat-maximală, care au fost influențate de sexul și masa corporală a pacienților.

3.2.4 Grupul IV– HCVC

Sindromul citolitic în HCVC (grupul IV). Sindromul citolitic a fost reflectat de activitatea transaminazelor (ALT, AST), monofosfaldolazei (F-1-FA) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină (TEG 1, 2, 3). La bolnavii cu activitate minimală a procesului hepatic valorile transaminazelor nu s-au deosebit semnificativ de cele apreciate la persoanele sănătoase din lotul martor. Totuși, analiza curbelor cineticii acestor enzime în dinamica TEG a evidențiat unele modificări – lipsește scăderea activității ALT și AST la finele probei (120 min) până la valorile inițiale, fenomen caracteristic lotului martor. La bolnavii cu activitate moderat-maximală (grupul Vb) s-a determinat creșterea veridică a ALT (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și AST (TEG 1, 2, 3, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) la toate intervalele TEG comparativ cu indicii similari în lotul martor. Se observă, de asemenea, lipsa scăderii activității acestor enzime la finele probei.

Markerii sistemului POL/AOS în HCVC (grupul IV). La pacienții cu HCVC în faza activă a infecției virale au fost studiați markerii peroxidării lipidice (dialdehida malonică) și ai sistemului antioxidant (glutation reductaza, glutation peroxidaza, superoxidismutaza, catalaza, ceruloplasmina). Datele prezentate în tabel reflectă activitatea dialdehidei malonice (DAM) în grupul IV, care a fost crescută a jeun ($7,31 \pm 0,59$ nmol/ml, $p < 0,01$) și la 120 min ($7,02 \pm 0,69$ nmol/ml, $p < 0,01$) după stimularea cu glucoză și eufilină (TEG) comparativ cu parametrii similari apreciați la persoanele sănătoase din lotul martor ($4,53 \pm 0,33$ nmol/ml, $4,69 \pm 0,34$ nmol/ml).

Studierea markerilor sistemului antioxidant (AOS) la acești pacienți – a glutation reductazei (GR) și glutation peroxidazei (GP) a pus în evidență modificări neconcordante ale activității acestor enzime. La toate intervalele probei TEG GR a fost scăzută ($6,04 \pm 0,75$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$, $5,45 \pm 0,54$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$, $5,62 \pm 0,66$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$ respectiv) comparativ cu lotul martor. Cinetica enzimelor după stimularea cu glucoză și eufilină are aspect monoton, caracterizată prin lipsa scăderii parametrului la 60 ($5,17 \pm 0,54$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) și 120 min ($5,31 \pm 0,69$ mmol/sec/1molHb, $p < 0,01$) ale TEG, caracteristică persoanelor sănătoase. Pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani s-au deosebit prin activitate mai scăzută a GR la intervalele de 60 și 120 min TEG versus bolnavii grupului IV-b sub 40 ani ($7,40 \pm 0,09$ mmol/sec/1molHb, $7,50 \pm 1,01$ mmol/sec/1molHb). Activitatea GR la bolnavii grupului IV nu a fost influențată de sexul și masa corporală.

Enzima sistemului antioxidant glutation peroxidaza (GP) în grupul IV-b s-a înregistrat cu valori veridic crescute la 120 min ($350,57 \pm 31,94$ mkmol/min, $p < 0,05$) după stimularea cu glucoză și eufilină comparativ cu persoanele sănătoase ($268,07 \pm 5,84$ mkmol/min, $p < 0,01$). Femeile acestui gru s-au deosebit prin scăderea activității GP la 60 min ale TEG ($285,00 \pm 35,16$ mkmol/min, $p < 0,01$) versus indicele similar apreciat la bărbați ($343,25 \pm 33,93$ mkmol/min). Curba activității enzimei în grupul IV este aplatisată, lipsește scăderea adecvată la 60 și 120 min TEG, caracteristică pentru lotul martor. Rezultatele GP la bolnavii cu HCVC în faza reactivării nu s-au deosebit în funcție de masa corpului și de vârsta pacienților.

Activitatea superoxidismutazei (SOD) în grupul IV-b a fost scăzută la 60 min ($27,88 \pm 3,10$ mu/mgHb, $p < 0,05$) versus lotul martor ($36,08 \pm 1,02$ mu/mgHb, $p < 0,05$). La pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani s-au înregistrat valori mai scăzute ale SOD la toate intervalele de timp ale probei ($26,57 \pm 2,30$ mu/mgHb, $p < 0,01$, $25,57 \pm 2,55$ mu/mgHb, $p < 0,01$, $27,67 \pm 2,08$ mu/mgHb, $p < 0,01$) comparativ cu bolnavii mai tineri de 40 ani.

Aprecierea ceruloplasminei (CP) și a catalazei în grupul interpretat la toate intervalele de timp ale TEG a pus în evidență scăderea acesteia la toate intervalele de timp TEG ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) versus persoanele din lotul martor. Cinetica CP și a catalazei serice la pacienții cu HCVC în faza de reactivare are aspect monoton, lipsește ascensiunea la 60 min ale TEG, apreciată în lotul martor.

Activitatea CP la bărbații grupului IV-b s-a diagnosticat cu valori mai scăzute a jeun ($264,0 \pm 15,38$ mg/l, $p < 0,05$) și la 60 min TEG ($266,8 \pm 16,24$ mg/l, $p < 0,01$) comparativ cu femeile ($315,0 \pm 11,06$ mg/l, $329,50 \pm 14,69$ mg/l). În funcție de vârstă și de masa corporală a pacienților acestui grup nivelul CP nu s-a deosebit semnificativ.

Analiza comparativă a markerilor POL și AOS la bolnavii cu HCVC versus pacienții cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală a stabilit lipsa diferențelor în ce privește activitatea DAM, GR, GP și SOD. Pe când activitatea catalazei în grupul IV-b la 60 min ale TEG s-a înregistrat mai scăzută ($6,39 \pm 0,63$ mkat/l, $p < 0,05$) comparativ cu parametrul similar în grupul II ($8,97 \pm 0,85$ mkat/l). Bolnavii cu HCVC s-au deosebit prin concentrații de CP mai scăzute a jeun ($286,67 \pm 12,98$ mg/l, $p < 0,05$) și la 120 min TEG ($273,11 \pm 17,83$ mg/l, $p < 0,05$) versus bolnavii cu HCVB anti HBe+ cu activitate minimală a procesului hepatic.

Prin compararea rezultatelor indicatorilor POL și AOS la pacienții cu HCVC în faza de reactivare cu valorile markerilor PPOL/AOS în grupul cu HCVB anti HBe+ cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic nu au fost obținute diferențe veridice.

Hormonii axului hipofizar-adrenal în HCVC (grupul IV). Studiarea hormonului trop hipofizar (ACTH) și adrenalini (cortizol, aldosteron) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină (TEG) a pus în evidență modificări ale cineticii acestor hormoni.

În HCVC cu activitate minimală ACTH a fost crescut în dinamica probei TEG la 120 minute ($p < 0,05$) și scăderea hormonului la 60 min TEG ($p < 0,01$) (figura 16). La bolnavii cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic nivelul ACTH a fost crescut la toate intervalele probei ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Curba cineticii ACTH în grupul IVa are aspect monoton, iar cea din grupul IVb este deviată spre dreapta, fiind lipsită de scăderea concentrației hormonului, caracteristică persoanelor sănătoase.

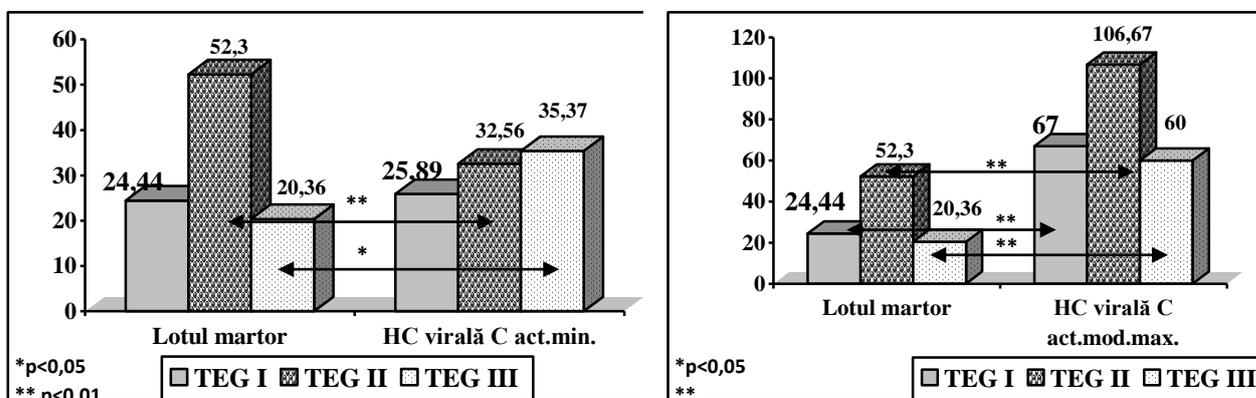


Figura 16. Valorile ACTH în dinamica TEG la pacienții cu HCVC (grupul IV-a și IV-b) și lotul martor

În HCVC, indiferent de activitatea procesului hepatic, concentrația cortizolului la toate intervalele TEG depășește veridic valorile apreciate la persoanele sănătoase din lotul martor. În caz de activitate minimală are loc o scădere ușoară a cortizolului la 120 min TEG (figura 17). În grupul IVb s-a diagnosticat scăderea veridică a nivelului de cortiozol la 60-120 min ale TEG, comparativ cu valorile inițiale ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Cinetica cortizolului se aseamănă cu cea apreciată la persoanele sănătoase, deși se plasează la valori mai înalte. Concentrația cortizolului a

jeun la pacienții cu HCVC cu activitate moderată-maximală este mai crescută ($p < 0,01$) versus bolnavii cu activitate minimală a procesului hepatic.

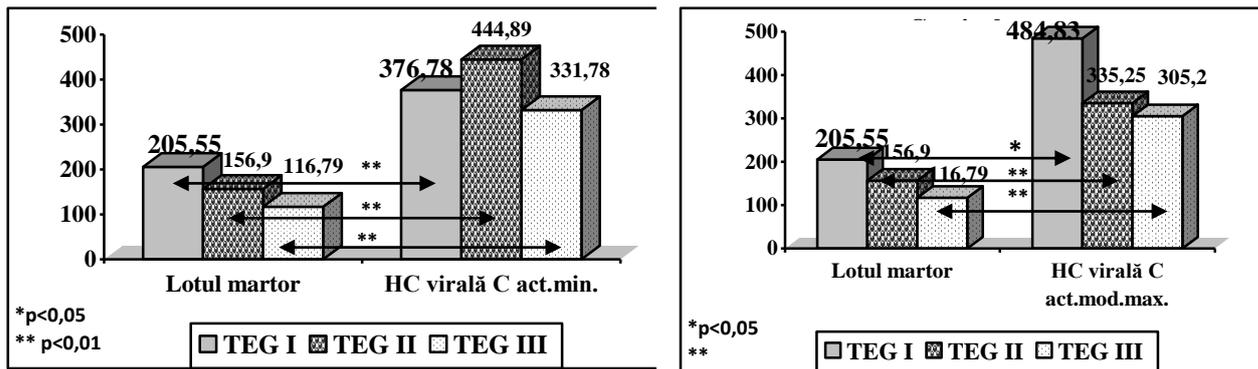


Figura 17. Valorile cortizolului în dinamica TEG la pacienții cu HCVC (grupul IV-a și IV-b) și în lotul martor

Studierea concentrației aldosteronului la pacienții cu HCVC a demonstrat creșterea valorilor acestui hormon în caz de activitate minimală (TEG₁, $p < 0,01$) a procesului hepatic și în caz de activitate moderată-maximală (TEG_{1,2}, $p < 0,01$, $p < 0,01$). La bolnavii din grupul IVb stimularea cu glucoză și eufilină a contribuit la creșterea importantă a aldosteronului la 60 min TEG ($p < 0,01$) comparativ cu valorile inițiale. În grupul IVa acest fenomen lipsește.

Statutul tiroidian în HCVC (grupul IV). La bolnavii cu HCVC a fost studiat statutul tiroidian (T3, T4, TSH, anticorpi anti-peroxidază și antitireoglobulină). În toate cazurile s-a efectuat ecografia și/sau scintigrafia glandei tiroide. Puncția-biopsie a fost rezervată cazurilor de necesitate. Examinarea complexă clinico-paraclinică a stabilit în HCVC disfuncție tiroidiană la 41,73% (53) manifestată prin hipertiroidie în 22,83% (29) cazuri și hipotiroidie la 18,90% (24) bolnavi. S-a apreciat existența interrelațiilor dintre activitatea procesului hepatic și nivelul T3, T4 și TSH.

Pacienții cu activitate minimală a procesului hepatic au avut concentrații de tiroxină comparabile cu cele din lotul martor. În grupul cu activitate moderată-maximală a HCVC nivelul T3 (TEG_{1,2}; $p < 0,01$, $p < 0,01$) a fost veridic crescut versus lotul martor (figura 18).

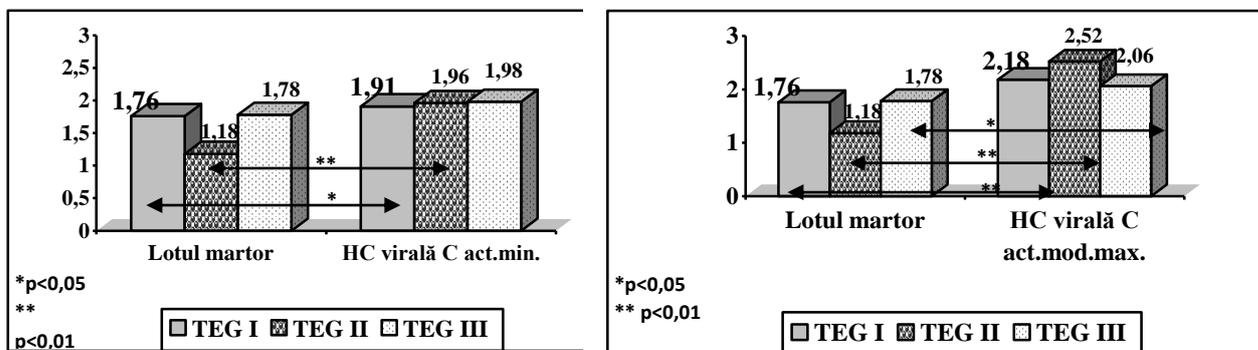


Figura 18. Valorile T3 în dinamica TEG la pacienții cu HCVC (grupul IV-a și IV-b) și în lotul martor

Creșterea T3 versus persoanele sănătoase (figura 18) a fost înregistrată a jeun și la 60 min TEG în forma latentă a bolii ($p < 0,05$, $p < 0,01$) și în caz de activitate moderată-maximală a procesului ($p < 0,01$, $p < 0,01$). Curbele cineticii hormonilor tiroidieni, indiferent de activitatea bolii, au aspect aplatisat, lipsește scăderea adecvată după stimularea TEG, caracteristică persoanelor sănătoase.

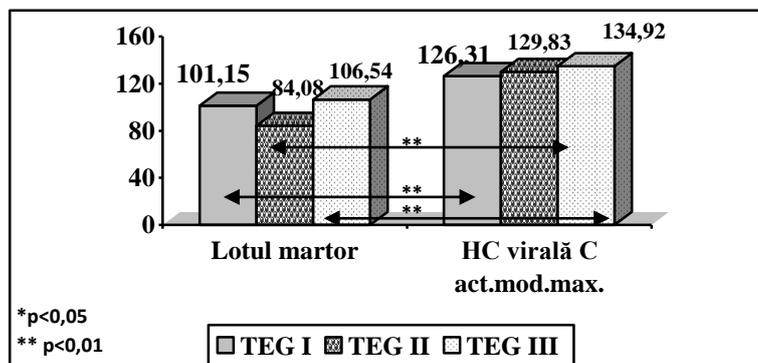


Figura 19. Valorile tiroxinei (T4) în dinamica TEG la pacienții cu HCVC activitate moderat-maximală și în lotul martor

Creșterea TSH este mai exprimată la bolnavii cu HCVC cu activitate moderată-maximală (figura 20), atât în comparație cu lotul martor ($TGE_{1,2,3}$; $p < 0,01$, $p < 0,01$), dar și versus activitatea minimală ($TGE_{1,2,3}$; $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). În procesele active concentrația T3 ($TGE_{1,2}$; $p < 0,01$, $p < 0,05$) și T4 ($TGE_{1,2,3}$; $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) depășesc semnificativ valorile hormonilor apreciate la grupul de bolnavi cu activitate minimală a HCVC.

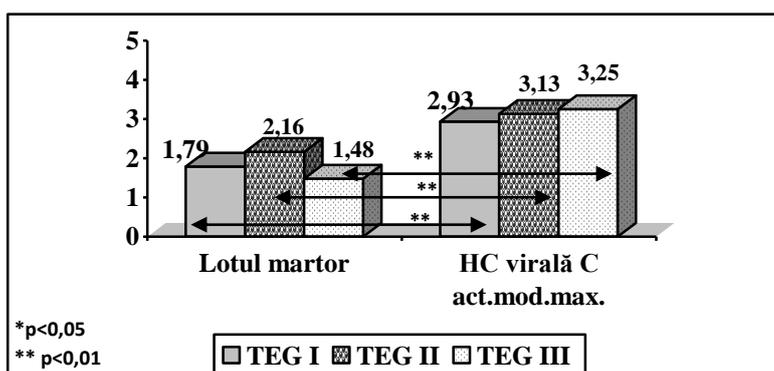


Figura 20. Valorile TSH în dinamica TEG la pacienții cu HCVC activitate moderat-maximală și în lotul martor

Analiza rezultatelor obținute a diagnosticat prezența interrelațiilor între nivelul hormonilor tiroidieni T₃, T₄, TSH cu tabloul clinic al disfuncției glandei tiroide. La pacienții cu HCVC au fost stabilite manifestări autoimune: la 40,15% (51) pacienți erau prezenți anticorpii anti-tireoperoxidaza și la 18,89% (24) anticorpii antitireoglobulina.

De asemenea, s-a înregistrat creșterea concentrației Ig (în hipertireoză și în caz de APO⁺), valori majorate de IgA, crioglobuline, titre crescute de anticorpi antitiroidieni în hipotireoidie. Rezultatele prezentate vizând frecvența disfuncțiilor tiroidiene, independent de tratamentul antiviral la pacienții cu HCVC impun necesitatea examinării complexe a statutului tiroidian și aprecierea titrelor antitireoperoxidaza și antitireoglobulina cu corecția precoce a modificărilor depistate.

Anticorpii antitiroidieni în HCVC (grupul IV). Anticorpi către tireoperoxidază (TPO) au fost decelați în 40,15% cazuri, către tireoglobulină în 18,89%.

La pacienții cu titre crescute de anti-TPO a fost diagnosticată creșterea mai evidentă a activității a ALT (128,24±1,47 u/l) și IgG (18,09±0,31 g/l) comparative cu grupele bolnavilor cu anti-TPO negative (88,09±1,3 u/l ALT și 15,96±0,27 g/l IgG) p<0,001, p<0,001.

În faza activă a infecției virale (grupul 4) a fost depistată creșterea concentrației de T3 - 2.18±0.07nmol/l (93), comparativ cu parametrul similar apreciat la persoanele în faza latentă a infecției virale - 1.91±0.06nmol/l (p<0.01). Prezența anticorpilor anti-TPO nu a influențat concentrația T3.

Concentrația tiroxinei (T4) la bolnavii cu HC VHC cu anti-TPO+ a fost mai înaltă – 126,03±5,14nmol/l versus date similar la pacienții cu anti-TPO negativ (103,29±0,01 nmol/l, p<0,001)

Cele mai înalte valori de TSH au avut pacienții din grupul 3 cu hipotireoză, dintre care cifre crescute de TSH s-au determinat la 15,79% (20), iar nivelul mediu pe grup 5,98±0,19ui/ml a depășit veridic valorile TSH apreciate în grupul 1 (p<0,01) și în grupul 2 (2,19±0,08ui/ml, p<0,01). Nivelul TSH la bolnavii cu HC VHC s-a deosebit în funcție de faza infecției virale, astfel în faza activă (grupul 4) s-au înregistrat creșteri TSH – 2,93±0,14ui/ml versus perioada latentă a infecției VHC (grupul 5) 1,69±0.07ui/ml (p<0,05). Prezența sau absența anticorpilor anti-TPO nu a influențat concentrația hormonului tireotrop la bolnavii cercetați.

Un argument important ce confirmă afectarea glandei tiroide prin mecanisme autoimune este decelarea anticorpilor antitireoglobulină la 18,89% (24) dintre pacienții examinați. În HC VHC titrul anticorpilor anti-TG a fost mai înalt 55,17±4.28ui/ml în comparație cu persoanele sănătoase 25,32±2.14ui/ml. Cele mai înalte titre de anticorpi se determină la pacienții cu hipotireoză comparativ cu eutireoză și hipertireoză. S-a observat un paralelism între depistarea anticorpilor către tireoglobulină și a anticorpilor anti-tireoperoxidază. Bolnavii cu HC VHC cu anticorpi APO+ au avut titre de anti-TG mai înalte 52,87±2.19ui/ml comparativ cu pacienții negativi APO- 43,76±1.82ui/ml și cu persoanele sănătoase (p<0,01). Titre pozitive anti-TPO s-au depistat la 40,15% (51%), iar anti-TPO negativi au fost – 59,85% (76) dintre pacienții cu HC VHC.

Funcția endocrină a pancreasului în HCVC (grupul IV). În grupele IVa și IVb de pacienți cu HCVC au fost studiați markerii ce caracterizează funcția endocrină a pancreasului (glicemia, insulinemia, C-peptidul) și glucagonul în dinamica TEG. A fost calculat indicele de insulinorezistență a jeun și la 60 și 120 min după stimulare. Cele mai importante creșteri de insulină a jeun ($p < 0,01$) și C-peptid ($p < 0,01$), comparativ cu lotul martor, au fost apreciate la bolnavii cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic (figura 21).

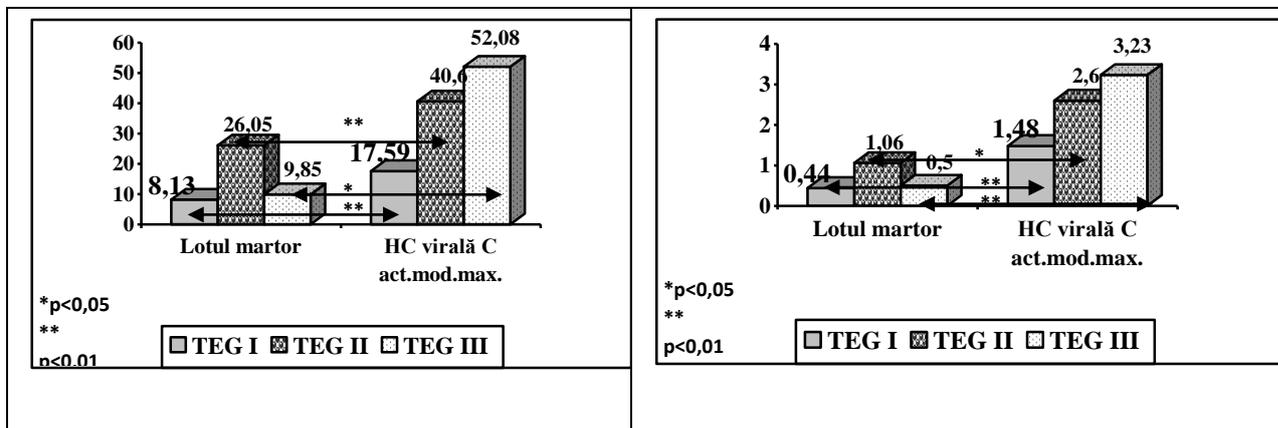


Figura 21. Valorile insulinei și C-peptidei în dinamica TEG la pacienții cu HCVC activitate miderată-maximală și în lotul martor

După stimulare la intervalele de 60 și 120 min TEG insulina (TGE_{2,3}; $p < 0,01$, $p < 0,01$) și C-peptidul ($p < 0,01$; $p < 0,01$) s-au înregistrat cu valori semnificativ crescute în grupul IVb versus lotul martor. Curba cineticii acestor parametri în HCVC, indiferent de activitate, este deplasată spre dreapta, lipsește normalizarea indicilor până la valorile inițiale. Indexul de insulinorezistență HOMA IR (figura 22) a fost mai crescut la toate intervalele TEG ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor.

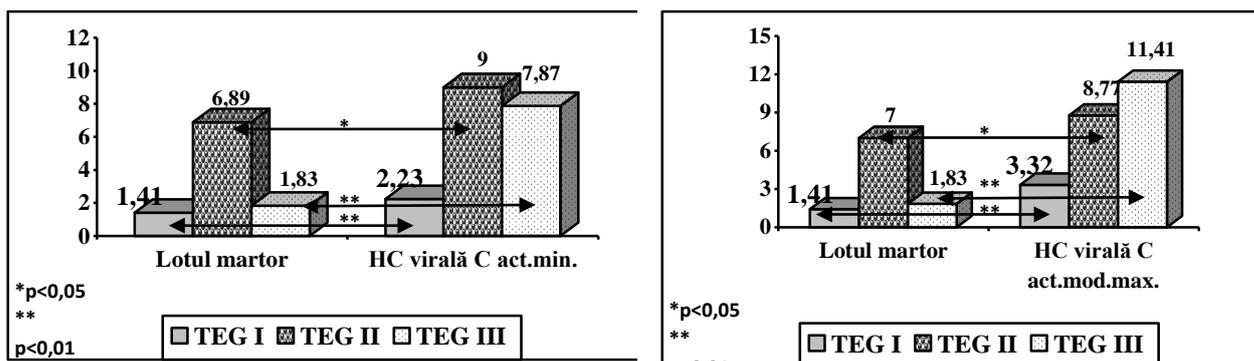


Figura 22. Indcele de insulinorezistență HOMA IR la pacienții cu HCVC (grupul IV-a și IV-b) și în lotul martor

Concentrația hormonului contrainsular (glucagonului) la bolnavii cu HCVC a jeun și la 60 min TEG depășește veridic parametrii similari în lotul martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$).

Toate cele expuse sugerează existența modificărilor aparatului insular al pancreasului în HCVC, care sunt mai exprimate în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină la bolnavii cu activitate moderată-maximală a procesului hepatic.

3.2.5 Grupul V– HCVB infecție ocultă

La pacienții cu infecție HBV ocultă au fost cercetate sindroamele hepatice de bază pentru caracteristica funcției hepatice.

Sindromul citolitic în HCVB infecție ocultă (grupul V). Aprecierea activității ALT și AST în dinamica TGE a evidențiat o creștere a lor mai mică după stimularea cu glucoză și eufilină (TGE 2) comparativ cu cinetica enzimelor la persoanele din lotul martor. La pacienții din grupul V activitatea ALT ($p < 0,01$, $p < 0,01$) și AST ($p < 0,05$, $p < 0,01$) a fost crescută (TGE 1,2) la bărbați în comparative cu valorile respective la femei.

La bolnavii cu exces ponderat și infecție ocultă B nivelul AST a fost mai crescut (TGE 1,2,3 $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) versus indicii similari la pacienții normoponderali. Activitatea F-1-FA a fost majorată (TGE 1) la femeile din grupul V comparativ cu bărbații ($p < 0,01$) din acest grup. La bolnavii supraponderali cu infecție ocultă B nivelul enzimei (TGE 1) a fost mai crescut versus pacienții normoponderali ($p < 0,05$).

Sindromul colestatic în HCVB infecție ocultă (grupul V). Analiza markerelor sindromului colestatic în HCVB forma HBsAg- a evidențiat creșterea GGTP ($p < 0,01$) comparativ cu valorile apreciate la persoanele din lotul martor. Aceste modificări au fost mai manifeste la bărbați ($p < 0,01$) comparativ cu parametrii respectivi la femei. În grupul IV la pacienții de gen masculin a fost determinată creșterea bilirubinei (fracția conjugată, $p < 0,01$) versus indicele la femei.

Sindromul imunoinflamator. La bolnavii cu HCVB forma HBeAg- au fost apreciate dereglări ale statutului imun: a fost determinată majorarea veridică a IgM, IgG, IgE, CIC comparativ cu valorile din lotul martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$). Creșterea IgM în acest grup de pacienți a fost mai evidentă la normoponderali ($p < 0,01$) în timp ce IgE a fost majorată preponderent la bolnavii supraponderali ($p < 0,01$). La pacienții de gen feminin din grupul IV valorile ale globulinei α_2 au fost crescute ($p < 0,01$) versus indicele la bărbați. În același timp γ globulinele predominau la bolnavii de gen masculin comparativ cu datele la femei ($p < 0,01$).

Sindromul hepatopriv în HCVB infecție ocultă (grupul V). În HCVB forma HBsAg- concentrația proteinei totale la bărbați a fost mai scăzută versus valorile la femei ($p < 0,01$). Nivelul ureei la pacienții supraponderali din grupul IV a fost diminuat ($p < 0,01$) comparativ cu pacienții normoponderali.

Datele prezentate confirmă că la pacienții cu infecție ocultă sunt prezente modificări ale markerilor care reflectă funcția hepatică, în special a celor care reflectă sindromul de citoliză și de inflamație imună.

Hormoni axului hipofizar-adrenal în HCVB infecție ocultă (grupul V). În grupul V au fost determinate ACTH și cortizolul în dinamica TGE (figura 23). În infecția ocultă s-a apreciat creșterea corticotropinei (TGE 1,3) comparativ cu valorile din lotul martor ($p<0,01$, $p<0,01$). La pacienții din grupul V au fost confirmate modificări ale cineticii ACTH după stimularea cu glucoză și eufilină, versus indicii la persoanele sănătoase. Aceste dereglări au fost dependente de sex și de masa corporală a pacienților cu infecție ocultă B. La bolnavii din grupul studiat a fost diagnosticată creșterea cortizolului versus valorile la persoanele din lotul martor în toate intervalele TGE ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,01$).

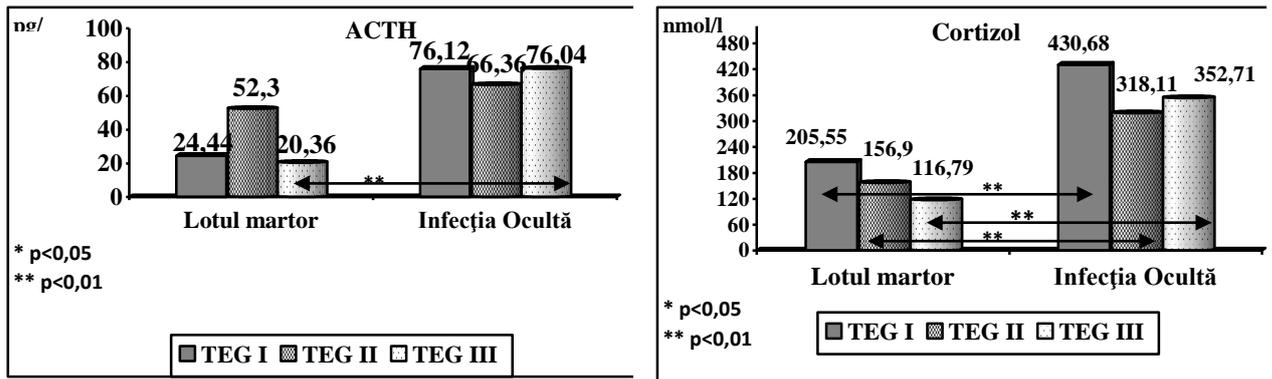


Figura 23. Valorile ACTH și cortizol în dinamica TEG la pacienții cu HCVB infecție ocultă și în lotul martor

Nivelul aldosteronului a jeun ($p<0,01$) la pacienții cu infecție ocultă B a fost crescut comparativ cu indicele din lotul martor ($p<0,01$). La pacienții din grupul IV de gen feminin concentrația aldosteronului a fost crescută (TGE 1,3) comparativ cu date persoanelor sănătoase ($p<0,05$, $p<0,01$). Creșterea concentrației hormonului în grupul studiat a fost mai exprimată la bolnavii cu exces ponderal (TGE 3, $p<0,01$) versus cei normoponderali.

Statutul tiroidian în HCVB infecție ocultă (grupul V). Studiarea profilului tireotropinei și a hormonilor tiroidieni în grupul pacienților cu infecție ocultă B a evidențiat unele dereglări: a fost determinată scăderea concentrației T3 și T4 a jeun și la finele TGE comparativ cu indicii la sănătoși (figura 24).

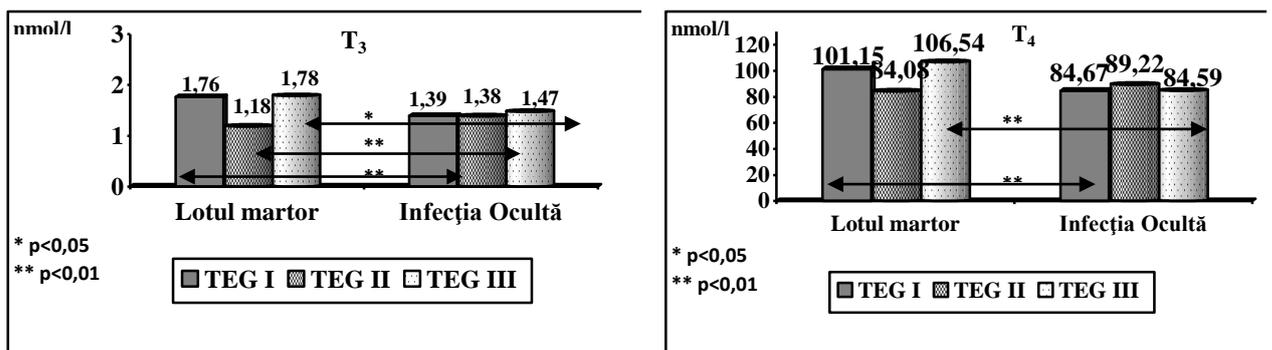


Figura 24. Valorile T3 și T4 în dinamica TEG la pacienții cu HCVB infecție ocultă și în lotul martor

Nivelul TSH la bolnavii cu infecție ocultă B (TGE 1,3) a fost veridic mai mare versus valorile din lotul martor (figura 25). Concentrația TSH și a hormonilor tiroidieni în dinamica TGE au fost dependente de masa corporală a pacienților din grupul V.

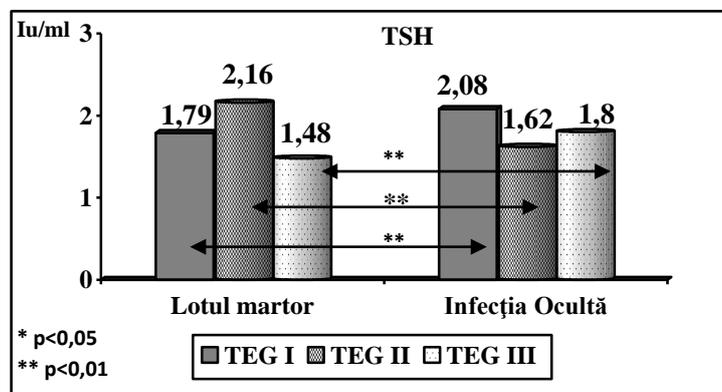


Figura 25. Valorile TSH în dinamica TEG la pacienții cu HCVB infecție ocultă și în lotul martor

În infecția ocultă B au fost apreciate dereglări în cinetica T3 și T4 (curbele aplasate) și TSH (scăderea nivelului TSH la 60 minute în loc de creșterea concentrației caracteristice pentru persoanele sănătoase). La pacienții cu infecție ocultă B au fost studiați markerii care caracterizează funcția endocrină a pancreasului în dinamica TGE.

Funcția endocrină a pancreasului în HCVB infecție ocultă (grupul V). La bolnavii din grupul V nivelul glucozei (TGE 1,3, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și a insulinei (TGE 2,3, $p < 0,01$, $p < 0,01$) a fost majorat versus valorile din lotul martor (figura 26). Concentrația glucozei (TGE 2, $p < 0,01$) și insulinei (TGE 1, $p < 0,01$) la femeile cu infecție ocultă B au fost mai crescute versus indicii similari la bărbați.

În grupul studiat la pacienții normoponderali la finele probei insulina (TGE3, $p < 0,05$) a fost crescută comparativ cu bolnavii supraponderali. În infecția ocultă B a fost determinată modificarea cineticii insulinei – lipsește scăderea hormonului la 120 minute TGE, caracteristică pentru persoanele sănătoase. Indice HOMA IR în toate intervalele TGE a fost crescut versus valorile din lotul martor. Curba indicilor HOMA IR diferă de cea la persoanele sănătoase: după stimularea cu glucoză și eufilină HOMA IR crește la 60-120 minute TGE.

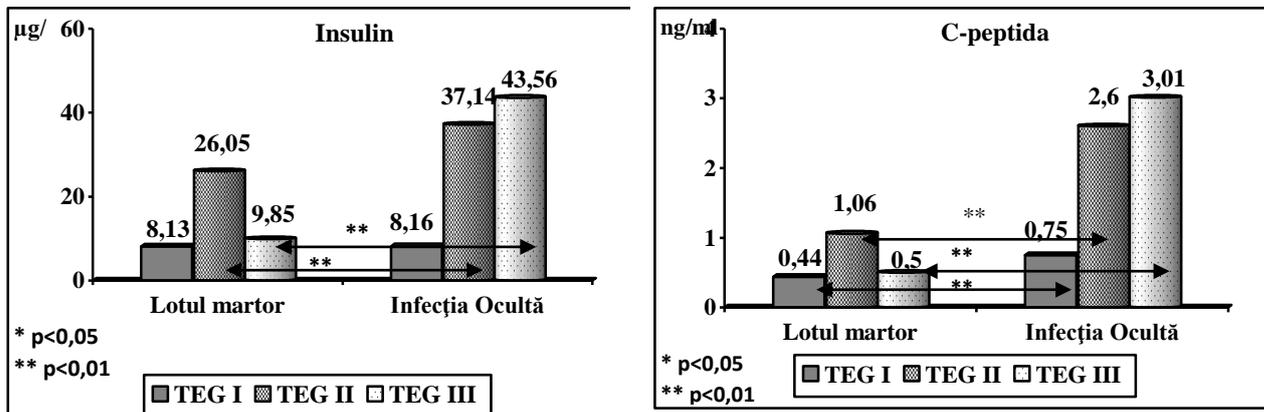


Figura 26. Valorile insulinei și C-peptidei în dinamica TEG la pacienții cu HCVB infecție ocultă și în lotul martor

La bolnavii cu infecție ocultă HBV a fost apreciată creșterea veridică a peptidului C ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) în toate intervalele TGE (figura 26). Din grupul V la pacienții supraponderali C-peptida (TGE 2,3) a fost crescută versus valorile la pacienții normoponderali. La bolnavii cu infecție ocultă HBV cinetica C-peptidei se caracterizează prin creștere la 60-120 minute TGE (comparativ cu valorile bazale), ce nu se determină la sănătoși.

Nivelul hormonului contrainsular glucagonului, a jeun a fost majorat versus indicele din lotul martor. Cinetica glucagonului după stimularea cu glucoză și eufilină este similară cu cea în lotul martor și nu este influențată de sex și de masa corporală.

3.3 Algoritm de diagnostic al bolilor cronice difuze ale ficatului

Cercetarea efectuată a permis elaborarea algoritmului de examinare a pacienților pentru suspectarea bolilor cronice ale ficatului și diagnosticarea hepatitei cronice virale (B, C, D) în raport cu statutul imunologic și hormonal (hipofizar-adrenal, tiroidian, pancreatic). Procesul de căutare și gândire medicală presupune etapizare. La fiecare dintre etapele descrise mai jos volumul și conținutul etapei poate conține următoarele simptome/rezultate:

Etapa I

Acuze posibile: dereglarea somnului, cefalee, astenie, fatigabilitate, senzație de greutate în epigastru și în hipocondrul drept, grețuri, tulburări de apetit, balonarea abdomenului, intoleranța alimentelor grase, prăjite, a alcoolului, fumului de țigară, ictericitate a sclerelor și a tegumentelor, hemoragii gingivale, epistaxis, echimoze cutanate, prurit, tulburări menstruale la femei, impotență la bărbați, oligurie, dereglări de scaun, creșterea în volum a abdomenului, edeme la membrele inferioare.

Anamneza vieții poate conține: consum de alcool, fumat, activitate fizică, dereglări în alimentație, contact cu substanțe hepatotoxice (profesional, habitual, medicamente, consum de substanțe narcotice), intervenții chirurgicale, contact cu bolnavii infectați cu virusurile hepatice B, C, D, transfuzii de sânge și substituenți, tratamente stomatologice, la femei (nașteri, avorturi, climax), comportament sexual abuziv (multipli parteneri sexuali, acte sexuale însoțite de traumatism), anamnestic familial agravat (boli genetice, oncologice, hematologice, endocrine), infecții suportate anterior, helmintoze, transplant de organe, hemodializă, călătorii sau lucru în străinătate.

Anamneza bolii: circumstanțele îmbolnăvirii cu patologia hepatică, care maladie hepatică a fost diagnosticată, tratamente anterioare (care au fost folosite medicamente, asocierea cu ale boli ale organelor interne, SNC).

Etapa II

Inspecția poate releva stigme hepatice, care semnifică boala hepatică progresată: miros hepatic, pondere (normală, scăzută sau supraponderal), tegumente și mucoase icterice, piele uscată, tip „papyrus”, bronzată, unghii albe în forma „sticlelor de ceas”, degete cu aspect de bastonașe de tobă, xantome, xantelasme habitus Hvosteck, „caput meduzae” pe peretele abdominal, contracturi Dupuytren, excoriații, pete hiperpigmentate, semne de vasculită hemoragică, hematoame subcutanate, buze de lac, limbă roșie netedă, eritem palmar, „steluțe vasculare”, edeme, ascită, atrofie testiculară, hepatomegalie, splenomegalie, scaun acolic, urină întunecată, xeroftalmie, gingivoragii, hemoragii, tulburări de memorie și a statusului psihologic (dereglarea scrisului) etc.

Etapa III

Diagnostic preventiv de BCDF.

Etapa IV

Metode diagnostice de *laborator și instrumentale*

Sindroamele hepatice de bază:

- Sindromul citolitic: ALT, AST, histidază.
- Sindromul colestatic: bilirubină totală și conjugată, trigliceride, colesterol, FA, GGTP.
- Sindromul imunoinflamator: IgA, IgM, IgG, IgE, CIC.
- Sindromul hepatopriv: proteina totală, colinesterază, ceruloplasmină.

Aprecierea markerilor infecțiilor cu virusuri hepatice B, C, D: HBsAg, anti-Hbcor sum, anti-HCV, anti-HDV (dacă a fost pozitiv HBsAg).

Examen ecografic al cavității abdominale, fibrogastroscopie, la indicații – biopsia ficatului, fibroscanarea hepatică.

Etapa V

Testarea markerilor necesari pentru *aprecierea statutului hormonal*: prolactină, cortizol, T3, T4, TSH, indicele de insulinorezistență.

Etapa VI

Diagnostic diferențial al BCDF

Etapa VII

Diagnosticul clinic al formei BCDF, inclusiv hepatita cronică virală cu specificarea tulburării hormonale existente

Etapa VIII

Alegerea tacticii de tratament individual în BCDF inclusiv hepatita cronică virală, luînd în considerație tulburarea hormonală existentă.

1. REVISTA LITERATURII:

Întroducere

Patogeneza bolilor cronice difuze ale ficatului este complexă. Se cunoaște rolul predominant al dereglărilor imune în infecția virală cronică [1,2], dar multe aspecte care ar explica cauzele progresării leziunilor hepatice încă nu au fost elucidate. Interrelațiile dintre funcția ficatului și funcționarea altor sisteme și organe este bidirecțională. Astfel există relatări despre rolul insulinorezistenței în dezvoltarea steatozei hepatice [3], însă cunoștințele despre impactul sindromului metabolic în apariția și progresarea altor BCDF sunt insuficiente [4].

Ficatul participă în metabolismul tuturor hormonilor steroizi, iar în cazul afectării severe a funcției hepatice în literatură sunt descrise hormonopatii (tiroidiene, adrenale), însă aceste date nu sunt numeroase [5,6,7]. Necesită studiere în continuare mecanismele care implică dezechilibrul hormonal în sistemul hipofizar-gonadic, insulinorezistența în cadrul sindromului metabolic.

Există unele relatări despre modificări la nivel de neuromediatorii (serotonină), care apar la pacienții cu boli hepatice, având la bază mecanisme imune și psihoemoționale [8,9], însă trebuie clarificată influența stării funcționale a ficatului asupra metabolismului acestui neuromediator.

Ficatul este locul de sinteză a proteinelor care participă la coagulare și se cunoaște posibilitatea dezvoltării sindromului hemoragipar în caz de alterare a funcției hepatice, iar indicele protrombinic este considerat unul din indicatorii capacității de sinteză a ficatului [10], însă mai puțin a fost studiat rolul proteinei C în BCDF.

În literatură este descris posibilul impact al maladiilor hepatice avansate asupra funcțiilor altor organe (pulmonar, digestiv), dar aceste date sunt consacrate stadiilor decompensate de boală hepatică [11-14] și foarte puține informații putem găsi despre eventualele dereglări ale capacității vitale a pulmonilor, dar și despre particularitățile funcționale ale tubului digestiv (esofag, stomac, etc.) în diverse forme și stadii evolutive ale BCDF.

Pe plan național o astfel de cercetare amplă a manifestărilor extrahepatice în ansamblu (hormonale, metabolice, biochimice, de hemostază, pulmonare, digestive) este una de premieră.

Bibliografie:

1. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver International* 2009; 29(S1): 1-8
2. Park S-H, Rehmann B. Immune Responses to HCV and Other Hepatitis Viruses. *Immunity*, 2014, 40(1): 13-24
3. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehe A.M., Brunt E.M., Cusi K., et al. Practice Guideline by the American Association for the Study of the Liver Disease. *American College*

- of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association Hepatology, 2012; 55: 2005-2023.
4. Fabio Nascimbeni, raluca Pais, Stefano Bellentanii Christopher Paul Day, Vlad Ratziu, Paola Loria, Amedo Lonardo. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. J of Hepatology, 2013; 59(4): 859-871.
 5. Novis M., Vaisman M. Coelho H.S. Thyroid function test in viral chronic hepatitis. Arg. Gastroenterol. 2001, October-December, 38 (4): 254-60.
 6. Wiest R, Moleda L, Zietz B, et al. Uncoupling of sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2008 Dec;23(12):1901-8.
 7. Gao L, Wang K, Wang JF, et al. Decreased expression of serum cortisol in patients with severe hepatitis. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2010 Feb;24(1):36-8
 8. Koh S, Bertoletti A. Viral hepatitis and serotonin: altering cytotoxic T-lymphocyte function in the liver. Expert Rev Vaccines. 2009 Jan;8(1):29-32.
 9. Franke L, Therstappen E, Schlosser B, et al. A Preliminary Study on the Relationship between Platelet Serotonin Transporter Functionality, Depression, and Fatigue in Patients with Untreated Chronic Hepatitis C. Depression Research and Treatment, Volume 2014 (2014), Article ID 821381, 12 pages
 10. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 2011; 365:147.
 11. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portal pulmonary hypertension. Hepatology. 2008;48:196-203.
 12. Ramsay MA. Pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome, and liver transplantation. Int Anesthesiol Clin. 2006;44:69-82
 13. Kalaitzakis E, Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson E. Role of gastric sensorimotor dysfunction in gastrointestinal symptoms and energy intake in liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol. 2007 Feb;42(2):237-46.
 14. Schechter RB, Lemme EM, Coelho HS. Gastroesophageal reflux in cirrhotic patients with esophageal varices without endoscopic treatment. Arq Gastroenterol. 2007 Apr-Jun;44(2):145-50.

1.1. Relevanța metabolismului hormonilor hipofizar-gonadici și rolul lor în patologia hepatică

Hormonii sexuali feminini (estrogenii, progesteron)

Reglarea eliberării gonadoliberinei (GL) comportă mecanisme complexe, la femei GL este responsabilă de secreția hormonilor luteinizant (LSH) și foliculostimulant (FSH). Pe parcursul unei etape a ciclului menstrual estrogenii stimulează producerea GL și măresc sensibilitatea gonadotropinelor către GL. La altă etapă a ciclului menstrual estrogenii și progesteronul inițiază producerea GL.

Progesteronul și **estrogenii** reprezintă hormonii de bază care asigură funcția reproductivă la femei. Adițional acești hormoni posedă și efecte biologice extraovariene și extrauterine. Printre efectele extragenitale ale estrogenilor foarte importantă este acțiunea lor asupra sintezei proteinelor specifice în ficat și anume:

- proteinelor transportatoare de hormoni (steroizi sexuali și tiroidieni, glucocorticoizi);
- factorilor de coagulare (II, VII, IX, X);
- angiotenzinei (substratreninei);
- lipoproteinelor cu densitate foarte joasă (LPDFJ);
- lipoproteinelor cu densitate înaltă (LPDÎ).

Efectele estrogenice în caz de tulburare a nivelurilor proteinelor transportatoare de hormoni pot condiționa dezvoltarea complicațiilor tromboembolice (consecința creșterii nivelului factorilor de coagulare sau a creșterii presiunii arteriale în rezultatul excesului angiotenzinei în sânge). Creșterea nivelului LPDFJ la femei în perioada menopauzei majorează riscul dezvoltării infarctului miocardic și altor tulburări vasculare. Deși în perioada premenopauză ascensiunile concentrației LPDFJ reduc semnificativ frecvența maladiilor cardiovasculare la femei în comparație cu bărbații de aceeași vârstă. Se cunoaște că estrogenii contribuie la reținerea Na în organism, iar progesterona stimulează eliminarea lui. Estrogenii posedă proprietăți antioxidante marcate, inhibă resorbția țesutului osos, prevenind astfel osteoporoza până la menopauză.

Se cunosc trei forme de estrogen, existente în organismul femeesc: estradiol, estrona și estriolul. Ovarele produc estradionul primar – cel mai activ dintre estrogeni. Estrona este secretată de ovare în cantități mai mici decât estradiolul. În mare parte estrona se formează prin transformarea în ficat din estradionul circulant. Estriolul, de asemenea, este produs de ovare în cantități mici la femeile fără sarcină. În cea mai mare parte se formează prin transformarea estronei și, mai puțin, a estradiolului. La femeile cu funcția menstruală păstrată sinteza estrogenilor se petrece în ovare, dar poate fi localizată și în alte țesuturi: ficat, piele, țesut adipos.

În perioada de menopauză sau după înlăturarea ovarelor sinteza extraovariană a estrogenilor devine preponderentă [Fedorov BA, 2006].

La femeile în perioada de menopauză sau după ovariectomie nivelul scăzut al receptorilor către estrogeni, ca și diminuarea estrogenilor provoacă diferite dereglări metabolice [Kodaman P.H., 2010, Jackson K.C., et al. 2011]. La așa pacienți brusc crește cantitatea grăsimilor viscerale

(se majorează cantitatea adipocitelor), crește nivelul acizilor grași liberi, trigliceridelor, se dezvoltă dereglări în metabolismul glucozei), insulino-rezistența periferică, steatoza hepatică [Sun K., et al. 2011; Rogers N.H., et al. 2009; Bryzdalova G., et al. 2006; Gorres B.K., et al. 2011; Espen E. et al. 2012]. Diminuarea estrogenilor la femei duce la creșterea mortalității din cauza bolilor oncologice, cardiovasculare, cerebrale [Turgeon J.L., et al. 2006]. Destul de frecvent apar afecțiuni osoase, musculare [Sitnick M., et al. 2006; Moran A.L., et al. 2007; Ribas V., et al. 2011; Xu Z., et al. 2011]. La șobolanii de gen feminin au fost confirmate dereglări autoimune hepatice mai severe în comparație cu animalele de gen masculin după introducerea medicamentelor hepatotoxice [Joonhee Cho et al. 2013]. Autorii explică acest fenomen prin activarea IL₆ de către estrogeni. După ovariectomie boala hepatică evoluează mai benefic. Estrogenii și progesterona naturale, la fel ca și androgenele, sunt metabolizați în ficat prin conjugarea cu acidul glucuronic și sulfuric, după ce aceste forme biologice inactive sunt eliminate din organism. Estrogenii conjugați sunt secretați în bilă, eliminați în intestin, ulterior reabsorbiți în sânge și apoi eliminați pe cale renală cu urina. Patologia hepatică poate afecta acest mecanism, conducând la dezechilibru hormonal [Suzuki A., Abdelmalek M.F., et al. 2009]. Prin cercetări recente a fost demonstrat că la femeile cu hepatită cronică virală C, comparativ cu bărbații de aceeași vârstă, gradul de activitate a procesului hepatic și gradul de fibroză sunt mai joase [Shimizu J, 2007]. În perioada de menopauză la femeile cu HCVC fibroza și steatoza hepatică progresează mai rapid comparativ cu perioada fertilă [Godes L., et al. 2007]

A fost propusă ipoteza conform căreia estradiolul inhibă fibroza și activează celulele hepatice stelate. Prezența pe suprafața hepatocitelor a receptorilor estrogenici specifici (ERs) asigură realizarea acțiunii estrogenilor asupra ficatului. În menopauză scade semnificativ cantitatea acestor receptori, pe când la vârsta fertilă numărul suficient al acestora oferă o protecție femeilor împotriva dezvoltării cirozei hepatice și a cancerului de ficat [Varas SM, Jahn ZA, 2005]. Studiile experimentale au demonstrat că tratamentul cu estrogeni poate inhiba expresia ADN VHB la bărbați și mai puțin la femei comparativ cu grupul de control [Almog Z., et al. 1992].

Progesterona este un alt hormon produs de ovare. Progesterona prezintă un 21-carbonhormon, care se formează din precursorii steroizi în ovare, testicule, suprarenale, placentă, celule glee ale sistemului nervos central. În concentrații mari se depistează în ovare în corpus galben. La femeile negravidă, biosinteza de progesteron are loc preponderent în ovare și în cortexul a suprarenalelor. Sinteza de progesteron este stimulată de hormon luteinizant, care, în primul rând, reglează conversia colesterolului în pregnenolon – precursor al progesteronului. Nivelul progesteronului este fluctuant și depinde de faza ciclului menstrual [Yao-Tsung Yeh et al. 2013]. După ovulație concentrația de progesteron crește, pregătind uterul pentru implantarea ovulei [Haulica, 1997]. Menses (1-a zi) se declanșează atunci când nu s-a produs fecundarea și

scade nivelul estrogenilor și a progesteronei. La un ciclu menstrual de 28 zile ovulația se produce la ziua a 14-a și se caracterizează prin eliberarea ovulei mature din foliculul ovarian. Progesterona și estrogenii se inactivează în ficat. Ficatul are un rol important în metabolizarea progesteronului cu participarea sistemului de enzime specifice 5α reductaze, 5β reductaze, oxireductaze, hidrolaze, liaze, etc. [Adlercrentz H., Martin F., 1980, Wilbe J.P., 2006]. Prin urină, după procesele de transformare în ficat, se elimină pregnanediol, pregnanolon și alte pregnane. Există și conversia extrahepatică a progesteronului (splina, intestinul, suprarenale), progesteronul servește ca precursor pentru majoritatea hormonilor de origine steroidă (androgeni, estrogeni, corticosteroizi), care se produc în gonade și în cortexul suprarenalelor. Activitatea biologică a progesteronului natural, posibilitățile sale de a conjuga receptorii androgeni sunt discutabile [Sasagawa S., et al. 2008, Ma W.L., et al. 2012]. De asemenea nu este pe deplin clar cum acționează progesteronul natural la nivelul receptorilor de către acest hormon, care sunt corelațiile cu dezvoltarea carcinomului hepatic [Nagasul N., et al. 1991]. În ultimii ani au apărut multiple studii, care confirmă rolul progesteronului în dezvoltarea cancerului hepatic sau ovarian primar [M.Di Maio et al. 2008; Wiebe J.P., 2006; Carneval R.P., et al. 2007; Karla M., et al. 2008; Peluso J.J., 2011]. Orice dezechilibru între nivelurile FSH, LSH, estradiol și progesteron la bolnavii cu boli cronice difuze ale ficatului dereglează ciclul menstrual [Fedorov, 2006; Toyoda Y., et al. 2012].

În bolile cronice difuze ale ficatului hiperestrogenemia poate fi consecința tulburării metabolismului estrogenilor și progesteronului în ficat sau din cauza dereglării de sinteză a proteinelor necesare pentru cuplarea în sânge a excesului de estrogeni.

Gonadotropina corionică

Gonadotropina corionică reprezintă un dimer, compus din 145 β -particule de aminoacizi unciali pentru acest hormon. De asemenea, mai conține 92 α -particule aminoacidice, identice cu cele din componența hormonului luteinizant (HL), foliculostimulant (HFS) și tireotrop (TSH). Particulele α și β posedă gene separate, localizate pe chromosome diferite (respectiv 6 și 9). [Yoshimoto Y., et al. 1980; Cole L.A., 1997; Staros E.B., 2012].

După ce au fost sintetizate, α - și β -particulele prin legături necovalente se unesc pentru a forma hormonul, care ulterior va fi eliberat în circulație [Cole L.A., Butler S.A., 2008]. Trofoblastele mature și imature sunt sursele principale de coriogonină umană și corionică (GTC), dar aceasta mai poate fi produsă și de hipofiză, testicule, ficat, intestine. În caz de tumori neasociate cu hiperfuncția trofoblastelor, de asemenea, s-a observat secreția GTC [Yoshimoto Y., et al., 1977; Billieux M.H., et al. 2003; Buckner C.L, et al., 2007; Birken S., et al., 1996; Chakraborty C., et al., 2002]. Tipul II al genei gonadotropinei este în legătură strânsă cu funcția reproductivă la bărbați [Parrott A.M., et al. 2011].

Funcția reproductivă și a prostatei la bărbați este reglată de hormonii hipotalamo-hipofizari, inclusiv de gonadotropina corionică (GTC). Nivelul acestui hormon la bărbații sănătoși variază în limitele maxime de 0,8 UI/l sau mai puțin.

GTC, similar androgenilor, posedă factori reglatori endocrini și locali. GTC, inclusiv particulele sale α și β , se produce în organele-țintă, amplificând acolo acțiunea modulatorilor auto- și paracrini ai fertilității [Berger P., et al., 2007; Hoermann R., et al. 1990].

La femeile în vârstă reproductivă conținutul normal de GTC nu depășește 2,3 IU/ml, iar în menopauză poate avea valori până la 7,3 IU/ml [Klee G.G., 2004; Cole L.A., et al., 2008; Cole L.A., et al., 2009; Staros M.D., 2012]. În timpul sarcinii concentrația de GTC crește esențial [Sutton-Riley J.M., et al. 2006], acesta este motivul pentru a fi folosită ca test sensibil de apreciere a sarcinii în termeni precoce, până ca să poată fi diagnosticată prin ecografie [Schwarz A., et al., 1985; Sutton-Riley J.M., et al. 2006].

Determinarea gonadotropinei corionice se folosește pe larg în practica ginecologică pentru diagnosticarea tumorilor gestaționale trofoblastice [Muller C.Y., Cole L.A., 2009; Seckl M.J., et al., 2010]. În tumorile de diversă localizare (testicule, stomac, cancer hepatic primar) s-a apreciat secreție ectopică de GTC crescută [Braunstein G.D., et al., 1973; Ito H., Tahara E., 1983; Nakanuma Y., et al., 1986; Sturgeon C. M., independent al. 2008]. Cercetarea GTC în bolile ficatului la bărbați a arătat prezența disfuncției testiculare, scăderea concentrației de testosteron, dependent de GTC. Aceste schimbări au avut legături de corelație cu expresivitatea modificărilor testelor funcționale hepatice [Kishimoto Y., et al. 1987]. În bolile cronice ale ficatului și în insuficiența renală, s-a înregistrat dereglarea metabolismului gonadotropinei corionice, introduse din exterior [Pimstone B., et al. 1977]. Însă, la femeile cu hepatită cronică virală B, indiferent de prezența sau absența HBsAg, boala hepatică nu a influențat caracterul fertilizării sub acțiunea GTC exogene [Chen H., et al. 2014].

În opinia experților, persistența de durată a concentrațiilor scăzute de GTC necesită monitorizare în dinamică, deoarece aceasta poate fi expresia unor boli trofoblastice gestaționale [Khanlian S.A., et al. 2003]. Toate cele expuse anterior subliniază rolul important al GTC în reglarea funcțiilor reproductive la și femei și bărbați, la diagnosticarea tumorilor organelor reproductive și de altă localizare. De asemenea, este mare rolul GTC și a dereglărilor metabolismului acestui hormon la bolnavii cu patologie hepatică și renală.

Hormonii adenohipofizei – foliculostimulant și luteinizant

Hormonul foliculostimulant (FSH) și luteinizant (LH) sunt hormoni de natură glicoproteică, produși de celulele gonadotrope ale adenohipofizei. Ambii sunt compuși din 2 lanțuri polipeptidice (subunități) intens glicozilate – alfa și beta. Subunitățile alfa (α) sunt identice pentru ambii hormoni și conțin câte 92 aminoacizi dispuși în consecutivitate similară.

Subunitățile beta sunt compuse din 115 aminoacizi fiecare, dar diferențele de structură determină specificitatea funcțională a FSH și LH asupra organelor-țintă [Карлсон X., 1999]. Masa moleculară a LH este de 29.400, iar a FSH – 32.600.

Sinteza și secreția FSH și LH este controlată de hormonii hipotalamusului (gonadotropin-releasing hormon sau gonadoliberină), care nimerește în hipofiză prin sistemul sanguin portal al hipofizei, care face conexiunea între adenohipofiză și hipotalamus. Secreția hormonilor hipotalamusului și a hipofizei este dependentă de mecanismele legăturii inverse a hormonului, de secreția cărui în organul periferic sunt responsabili. Receptori pentru LH sunt prezenți pe celulele membranei externe a stratului granular al foliculilor și pe celulele interstițiale. Receptorii pentru FSH au fost depistați doar pe celulele Sertoli.

Acțiunea gonadotropinelor începe prin formarea complexului hormon-receptor prin cuplarea hormonului cu proteinele. Procesul este reversibil și nu necesită participare de enzime. Capacitatea de legare a receptorului cu hormonul este limitată, fapt ce împiedică pătrunderea excesivă a lor în celulă. FSH și LH interacționează cu adenilatciclaza localizată pe membrana celulelor din țesutul-țintă. Această enzimă este cuplată cu receptori gonadotropin-specifici și contribuie la formarea adenozinmonofosfatului ciclic (AMPc) din ATP în citoplasmă pe suprafața internă a membranei celulare. AMPc + complexul receptor stimulează fosforilarea enzimelor: kinaza fosforilaza B, lipaza B și a altor enzime activatoare de dezintegrarea glicogenului și de sinteza proteinelor în polisome. Astfel, acțiunea gonadotropinelor se realizează cu participarea a două tipuri de proteine receptori, receptorii membranari ai hormonilor și receptorii AMPc. AMPc are rolul de mediator intracelular, care transmite acțiunea hormonului sistemelor enzimatice. Ambii hormoni gonadotropi manifestă acțiune sinergică și efectele lor biologice, în mare parte, se realizează în condiția secreției lor concomitente.

FSH acționează la etapa când ovula reprezintă un oocit de dimensiuni mari, înconjurat de câteva straturi de granuleze. Sub acțiunea FSH celulele granulezei proliferază (corona radiata) și are loc secreția lichidului folicular.

LH stimulează secreția progesteronei, contribuie la ovulație și transformarea foliculului în corpul galben. Astfel, hormonii gonadotropi, prin funcția sa de legătură cu ovarele, formează ciclul hipofizar-ovarian, care determină reglarea ciclului menstrual. Creșterea și dezvoltarea foliculelor și secreția estrogenilor sunt stimulate de FSH, însă pentru producerea lor adecvată este nevoie de LH. Creșterea nivelului de estrogeni în timpul ovulației inhibă FSH și stimulează LH, care participă la formarea corpului galben. Progesterona formată, la rândul său, inhibă secreția LH. Menstruația survine atunci când nivelul FSH și LH scad.

Secreția FSH și LH depinde nu numai de faza ciclului menstrual, dar și de vârsta femeii. În menopauză are loc creșterea de 5 ori șiu mai mult a secreției gonadotropinelor în hipofiză,

deoarece lipsește componenta periferică (steroidă) inhibitorie. Prevalează secreția FSH. În testicule LH stimulează secreția testosteronului. FSH nu influențează sinteza androgenilor, dar este necesar pentru spermatogeneză.

Metabolismul hormonilor gonadotropi FSH și LH este studiat insuficient. A fost stabilit, că ambii hormoni circulă în sânge timp îndelungat și se distribuie în ser neuniform: FSH se concentrează în fracțiile α_1 și β_2 globulinice, iar LH – în fracțiile albuminei și β_1 globulinelor. Toate gonadotropinele produse în organism se elimină cu urina, iar concentrația lor în sânge este mare. Posibil că hormonii se inactivează în ficat. În cazurile de acțiune toxică a pesticidelor asupra ficatului a fost arătată scăderea importantă a nivelului FSH [Ibrahim K.S., et al. 2011; Recio R., et al. 2005; Bretveld R.W., et al. 2006].

Hormonii sexuali masculini – androgenii.

Androgenii sunt considerați hormoni sexuali masculini, cu toate că în concentrații mici aceștia se determină și la femei.

Testiculele secretă câțiva hormoni sexuali masculini, denumiți integral androgeni: testosteron, dihidrotestosteron, dintre care testosteronul este cel mai abundent și puternic. Testosteronul poate fi considerat hormon semnificativ, preponderent responsabil de efectele hormonale sexuale. Testosteronul este produs de celulele interstițiale Leydig, situate în interstițiile dintre tubii seminiferi și constituie 20% din masa testiculelor adultului [Guyton A, 1997]. Termenul hormoni androgeni include și hormonii sexuali masculini produși și în afară de testicule. De exemplu, glanda suprarenală secretă cel puțin cinci androgeni, dar activitatea masculinizantă globală a acestora este în mod normal foarte slabă.

În reglarea producției de testosteron participă doi hormoni gonadotropi: FSH și GH. Celulele interstițiale Leydig produc testosteron atunci când testiculele sunt stimulate de GH-ul hipofizar. Cantitatea de testosteron secretată variază aproximativ direct proporțional cu cantitatea disponibilității de GH. Conversia spermatogoniilor în spermatozoizi în tubii seminiferi este stimulată de FSH din hipofiza anterioară. Procesul numit spermatogeneză rezultă din stimularea de către FSH a celulelor Sertoli, care sunt răspunzătoare de convertirea spermatidelor în spermatozoizi. Totuși FSH singur nu poate desăvârși formarea spermatozoizilor. Pentru că acest proces să se desfășoare complet trebuie ca celulele interstițiale să secrete simultan testosteron, care să difuzeze de la celulele interstițiale către tubii seminiferi și să finalizeze maturizarea spermatozoizilor. În general, testosteronul este responsabil de caracteristicile distractive ale organismului masculin. Cantitatea de testosteron în timpul vieții undulează. În copilărie până la vârsta de 10-13 ani acest hormon practic nu se produce. Apoi, la începutul pubertății, producția de testosteron crește rapid și persistă la bărbatul adult, scăzând la o treime din valoarea de vârf la

vârsta de 80 ani [Haulica, 1997]. În timpul vieții omului testosteronul este responsabil de dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale primare și secundare.

Secreția de testosteron după pubertate face penisul, scrotul și testiculele să se mărească de aproximativ opt ori până la vârsta de aproximativ 20 ani [Guyton AC, 1997]. De asemenea, testosteronul determină dezvoltarea caracterelor sexuale secundare ale bărbatului: distribuția părului pe corp de tip masculin, efectul asupra vocii, efectul asupra dezvoltării musculaturii, asupra creșterii oaselor și retenției de calciu, asupra hematiilor, efectul asupra sistemului nervos central – caracter de tip masculin. În general, testosteronul stimulează mult producția proteică, crescând mai specific proteinele organelor și țesuturilor țintă, răspunzătoare de dezvoltarea caracterelor sexuale masculine [Antipa C 1989, Haulica I 1997, Highleyman 2010].

În ultimii decenii au fost descoperite interrelațiile directe de la scăderea nivelului de testosteron la bărbați cu creșterea circumferenței abdominale, obezității, obezității viscerale [Seidell J.C., et al. 1990; Ysai E.C., et al. 2002; Svartberg J., et al. 2004; Derby C.A., et al. 2006] și cu frecvența patologiei cardio-vasculare [Kapoor D., et al. 2005; Payer J., Banarova A. 2010; Langfort J., et al. 2010].

La pacienții de gen masculin cu deficiența al testosteronului mai frecvent au fost diagnosticate diabet zaharat tip 2, sindromul metabolic [Laaksonen D.E. et al. 2004], insulinorezistența [Tsai E.C., et al. 2004; Pitteloud N., et al. 2004; Zitzmann M., 2009]. Sunt multiple dovezi științifice cu provore la relații strânse dintre diminuarea testosteronului și dezvoltarea ficatului gras non-alcoolic [Kley H.K., et al. 1975; Watanabe N., et al. 2003; Wolzke H., et al. 2010; Sunmi Kim et al. 2012].

La pacienții de gen masculin după introducerea testosteronului exogen pentru compensarea deficienței lor endogene se ameliorează evoluția sindromului metabolic. De asemenea se dezvoltă regresia steatozei hepatice normalizează activitatea transaminazelor (ALT, AST), profilul lipidic, glucozic, diminuează insulinorezistența și obezitatea [Haider A., et al. 2010; Nicolaenco L., et al. 2014], scade riskul de apariția patologiei cardiovasculare.

Este necesar de subliniat că la pacienții cu nivelul scăzut de testosteron mai frecvent apar diferite procesele imunoinflamatorii cu creșterea citokinelor (în primul rând IL-6), proteinei C-reactive [Laaksonen D.E., et al. 2003; Malkim C.J., et al. 2004; Maggio M., et al. 2006; Kupelian V., et al. 2010].

Cercetările axate pe studierea nivelului hormonilor androgeni la bărbații cu boli cronice difuze ale ficatului, inclusiv de etiologie virală, se realizează în ultimii ani. În opinia majorității savanților [Kraus MR 2005, Ngu Yen 2006] la bolnavii cu patologie hepatică, în special, cu ciroză hepatică scăderea nivelului de testosteron conduce la reducerea potenței sexuale, are loc atrofia testiculară, dispare distribuția părului pe corp de tip masculin. La circa 5% din pacienții

cu ciroză hepatică este tulburată spermatogeneza, se dezvoltă fibroza peritubulară [Karagiannis A, Harsoulis F., 2005], în consecință, scade calitatea vieții acestor bolnavi [Dangoff A 2005]. În ciroza hepatică, în special în caz de proces hepatic avansat, se modifică raportul estrogeni/androgeni în favoarea estrogenilor, fenomen condiționat de o ușoară creștere a estradiolului, dar și din contul scăderii nivelului testosteronului și dihidrotestosteronului [Ahmed Aba Allah Selem Mekawy 2009].

La pacienții cu boli cronice difuze ale ficatului geneza disfuncțiilor sexuale se explică nu doar prin dereglarea metabolismului androgenilor, dar implică și alți factori: producere crescută a globulinei cuplante cu hormonii sexuali (SHBG), modificarea izoformelor acesteia și a capacității lor de cuplare cu hormonii sexuali, creșterea nivelului de prolactină. În plus, estrogenii suprimă funcția celulelor Leydig, crește afinitatea receptorilor hepatici către estrogeni. Aceste efecte fiind mai exprimate odată cu avansarea procesului hepatic.

Tratamentul de durată cu spironolactonă are ca efect scăderea concentrației de testosteron și creșterea nivelului de estradiol [Nguyen HV 2006]. A fost demonstrată corelația directă între severitatea bolii hepatice și gradul disfuncției sexuale. Există relatări, că printre bărbații cu ciroză hepatică de etiologie virală B riscul dezvoltării adenocarcinomului hepatic crește de 7 ori. În opinia savanților acest fenomen se explică prin modificarea numărului și funcției receptorilor androgenici. Se consideră că particula virală B conține sectoare cu afinitate către receptorii androgenici ai hepatocitului, formând complexe cu funcție de trigger al cascadei de mecanisme, care declanșează modificări la nivelul țesutului hepatic până la dezvoltarea cancerului hepatic [Tan El Gyn 2010].

Disfuncții sexuale se înregistrează și la pacienții cu maladii cronice ale ficatului condiționate de infecția VHC. Într-un studiu efectuat asupra 350 bărbați cu hepatită cronică virală C au fost depistate la un număr mare de participanți disfuncții erectile, tulburări de ejaculare și alte tulburări ale sferei sexuale.

Un alt factor ce influențează funcția sexuală la bărbați este efectul tratamentului antiviral cu preparate de interferon, administrat pacienților cu hepatite virale pentru 6-12 luni [Kraus MR 2009]. Prin cercetări s-a determinat, că interferonoterapia în tratamentul bolnavilor cu hepatită cronică virală C a condiționat scăderea nivelului de testosteron liber, corelând cu nivelul depresiei și cu gradul disfuncției sexuale. Încă nu este clarificat dacă tulburările funcției sexuale se datorează acțiunii directe a preparatului asupra gonadelor sau dacă acestea rezultă din afectarea centrilor hipotalamici cu funcție reglatorie [Nguyen, 2006]. Rezultatele investigării a 35 bărbați cu hepatită cronică virală C care au administrat alfa-interferon au demonstrat scăderea nivelului total de testosteron, dar nu până la hipogonadism, cu toate că concentrația de testosteron liber nu a suferit modificări. Autorii sunt de părerea, că tulburările funcției sexuale la

acest contingent de bolnavi, mai ales în cazurile de afecțiune hepatică severă poate fi condiționat de creșterea SHBG. Există și opinii, care susțin că apariția disfuncțiilor sexuale la pacienții cu VHC tratați cu interferon se datorează schimbărilor psihoemoționale cu fon depresiv, dar nu scăderii nivelului de testosteron [Piazza M 1997].

Astfel, analiza literaturii relevante din domeniul studiat ne permite să deducem că în context clinic și de laborator pentru fiecare pacient cu boli cronice difuze ale ficatului este binevenită diagnosticarea și corecția disfuncțiilor sexuale.

Bibliografie:

1. Adlercreutz H., and Martin F. Biliary excretion and intestinal metabolism of progesterone and estrogen in man. *Journal of Steroid Biochemistry*, vol. 13, no. 2, pp. 231-244, 1980.
2. Ahmed Abd Allah Selem Mekawy. Pattern of sex hormones in Male Patients with Decompensated Chronic Liver Disease. Thesis submitted for partial Fulfillment of Master Degree in Tropical Medicine. Ain Shams University, 2009, p.3
3. Almog Y., Klein A., Adler R., Laub O., Tur-Kaspa R. Estrogen suppresses hepatitis B virus expression in male athymic mice transplanted with HB. *Antiviral Res*, 1992, 19: 285-293
4. Azab S., Sayed M., Raafat M., Mguib Saleh O. Male infertility and Chronic Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Patients: Is There Any Correlation?. *Austral. J. of Basic and Applied Sciences*, 2011; 5 (12): 2947-2951.
5. Baki A. A., Hassany M., Gamal A., Zaky N. Effect of HCV treatment on circulating pituitary hormones. *J. of Gastroenterol. And Hepatology Research*, 2013; 7: 683-686.
6. Bourlet, T., Levy, R., Maertens, A., Tardy, J.C., Grattard, F., Cordonier, H., et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *J. Clin. Microbiol.*, 2002;40: 3252–3255.
7. Bretveld R.W., Thomas C.M., Scheepers P.T., Zielhuis G.A., Roelcvelde N. Pesticide exposure: The hormonal function of the female reproductive system disrupted. *Reprod Biol Endocrinol*, 2006; 4:30.
8. Bryzgalova G., Gao H., Ahren B., et al. Evidence that estrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia*. 2006; 49(3):588-97.
9. Buckner C.L., Wilson L., Papadea Ch N. An unusual cause of elevated serum total β h CG. *Ann Clin Lab Sci*, 2007; 37(2): 186-191.
10. Carnevale R.P., Proietti C.J., Salatino M., et al. Progestin effects on breast cancer cell proliferation, proteases activation, and in vivo development of metastatic phenotype all

- depend on progesterone receptor capacity to activate cytoplasmic signaling pathways. *Molecular Endocrinology*, vol. 21, no. 6, pp. 1335-1358, 2007.
11. Chakraborty C., Gleeson L.M., McKinnon T., Lala P.K. Regulation of human trophoblast migration and invasiveness. *Can J Physiol Pharmacol*, 2002 (feb); 80(2): 116-24.
 12. Chen H., Ge H.S., Lv J.Q., Wu X.M., Xi H.T., Huang J.Y., Zbu C.F. Chronic hepatitis B virus infection in women is not associated with IVF/ICSI out comes. *Arch Gynecol Obstet*, 2014 (jan); 289(1): 213-7.
 13. Codes L., Asselah T., Cazals-Hatem D., et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut*, vol.56, no.3, pp.390-395, 2007.
 14. Danoff A., Khan O., Wan D. W., et al. Sexual dysfunction is highly prevalent among men with Chronic hepatitis C virus infection and negatively impacts health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2006, Jun, 101 (6): 1235-1243
 15. Debono, E., Halfon, P., Bourliere, M., Gerolami-Santandrea, V., Gastaldi, M., Castellani, P., et al. Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization. *Liver*, 2000;20: 257–261.
 16. Derby C.A., Zilber S., Brambilla D., Morales K.H., McKinlay J.B. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006; 65: 125-131.
 17. Durazzo, M., Premoli, A., Di Bisceglie, C., Bertagna, A., Faga, E., Biroli, G., et al. Alterations of seminal and hormonal parameters: an extrahepatic manifestation of HCV infection? *World J. Gastroenterol*, 2006; 12: 3073–3076.
 18. Espen E. Spangenburg, Lindsay M. Womersley, Ana P. Valencia. Metabolic dysfunction under reduced Estrogen Levels. *Exerc. Sport Sci Rev*, 2012; 40(4):195-203.
 19. Ettinger B., Wang S.M., Leslie R.S., et al. Evolution of postmenopausal hormone therapy between 2002 and 2009. *Menopause*. 2011; 19:610-5.
 20. Faddah L., Al-Rehany M., Abdel-Hamid N., and Bakeet A. Oxidative stress lipid profile and liver function in average Egyptian long term depo medroxy progesterone acetate (DMPA) users *Oecules*, 2005; 10(9):1145-1152.
 21. Farinati F., De Maria N., Marafin C., Fagioli S., Libera G.D., and Naccarato R. Hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis: is sex hormone imbalance a pathogenetic factor. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, no. 2, pp.145-150, 1195.
 22. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., and Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factor. *Gastroenterology*, vol. 127, pp.S35-S50, 2004.

23. Fedorov B. A., Suturina L. V., Sholokhov L. F. Protopopova N.V., Kulelyakina M.V. Women of reproductive age in Eastern Siberia. XIII International Congress on Circumpolar Health Gateway to the International Polar Year, 2006. Russia, Novosibirsk. Proceedings ICCHB The Abstract Boock
24. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A., Menegazzo M., Barzon L., et al. Spermviral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J.of Reprod. Immunology*, 2013; article in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.03.004>
25. Gorres B.K., Bomhoff G.L., Morris J.K., Geiger P.C. In vivo stimulation of estrogen receptor-alpha increase4s insulin-stimulated skeletal; muscle glucose uptake. *J.Physiol.* 2001; 589(Pt 8):2041-54.
26. Guyton A.C. Fiziologie sub redacția Cârmaciu. W. B. “Saunders” Editura Medicală Amaltea, București, 1997.
27. Haider A., Gooren L.J., Padungtod P., Saad F. Improvement of the metabolic syndrome and of nonalcoholic liver steatosis upon treatment of hypogonadal elderly men with parenteral testosterone undecanoate. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010; 118: 167-171.
28. Highleyman Liz. Sex Hormone Receptor may Explain Higher Risk of Hepatocellular Carcinoma in Men. *Science Translation Medicine*, 2010. <http://www.hivandhepatitis.com/hep-b/news/2010/0611-2010-b.html>
29. Hofny, E.R., Ali, M.E., Taha, E.A., Nafeh, H.M., Sayed, D.S., AbdelAzeem, H.G., et al. Semen and hormonal parameters in men with chronic hepatitis C infection. *Fertil. Steril.*, 2011; 95: 2557–2559.
30. Huang, J.M., Huang, T.H., Qiu, H.Y., Fang, X.W., Zhuang, T.G., Liu, H.X., et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J. Gastroenterol.*, 2003; 9: 736– 740
31. Ibrahim K.S., Amer N.M., El-Tahlawy E.M., Abd Allah H.M. Reproductive outcome, hormones levels and liver enzymes in agricultural female workers. *Journal of Advanced Research*, 2011; 2: 185-199.
32. Jackson K.C., Wohlers L.M., Valencia A.P., et al. Wheel running prevents the accumulation of monounsaturated fatty acids in the liver of ovariectomized mice by attenuating changes in SCD-1 content. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2011; 36(6):798-810.
33. Joonhee Cho, Lina Kim, Yhaoxia L., Noel R. Rose, Monica Vladut Talor, Dolores B. Njoku. Sex bias in experimental immune-mediated, drug-induced liver injury in BAL B/C Mice. Suggested Roles for trigs, Estrogen, and IL6. *PLoS ONE*, 2013; 8(4):e61186 doi:10.1371.
34. Kang, X., Xie, Q., Zhou, X., Li, F., Huang, J., Liu, D., et al.,. Effects of hepatitis B virus S protein exposure on sperm membrane integrity and functions. 2012; *PLoS ONE* 7, e33471.

35. Kapoor D., Malkin C.J, Channer K.S., Jones T.H. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005; 63: 239-250.
36. Karagiannis A., Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. *European J of Endocrinology*, 2005, 152(4): 501-513
37. Karla M., Mayes J., Assefa S., Kaul A.K., and Kaul R. Role of sex steroid receptors in pathobiology of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 39, pp. 5945-5961, 2008.
38. Kenichi Ikejima, Nobuyuki Enomoto, Guji Iimuro, ASvako Irejima, Dawn fang, Juliana Xu., Donal T. Forman et al. Estrogen increases sensibility of hepatic Kupffer cells to endotoxin. *Gastrointes Liver Physiol*, 1998; apr.274:37:G669-G676.
39. Kharb S., Garg M.K., Puri P., Brar K.S., Pandit A., et al. Assessment of thyroid and gonadal function in liver diseases. *Indian J. of Endocrinol. And Metabol.*, 2015, 19: 89-94.
40. Kishimoto Y., Yamamoto T., Kato S., Wakushima T., Hirayama C. Gonadal function in male patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease. *Jpn J Med*, 1987; 26(1): 41-5.
41. Klee G.G. Interferences in hormone immunoassays. *Clin Lab Med*, 2004; 24: 1-18.
42. Kley H.K., Nieschlag E., Wiegelmann W., Solbach H.G., Kruskemper H.L. Steroid hormones and their binding in plasma of male patients with fatty liver, choronic hepatitis and liver cirrhosis. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1975; 79: 275-285.
43. Kodaman P.H. Early menopause: primary ovarian insufficiency and surgical menopause. *Sem. Reprod.Med.* 2010; 28(5):360-9.
44. Kraus M. R., Schafer A., Bentink T., Scheurlen M., Weissbrich B., et al., Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon – induced functional androgen deficiency or depression? *J. Endocrinol.*, 2005; 185:345-352.
45. Kupelian V., Chiu G.R., Araujo A.B., Williams R.E., Clark R.V., McKinlay J.B. Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010; 72: 527-533.
46. La Vignera, S., Vicari, E., Condorelli, R.A., D’Agata, R., Calogero, A.E. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int. J. Androl.*, 2011; 34: e330–e347.
47. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssonen K., Tuomainen T.P., Valkonen V.P., Salonen R., Salonen J.T. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1036-1041.
48. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssonen K., Tuomainen T.P., Valkonen V.P., Salonen R., Salonen J.T. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1036-1041.

49. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyysönen K., Tuomainen T.P., Salonen R., Rauramaa R., Salonen J.T. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*, 2003; 149: 601-608.
50. Langfort J., Jagsz S., Dobrzym P., Brzezinska Z., Klapinska B., Galbo H., Gorski J. Testosterone affects hormone-sensitive lipase (HSL) activity and lipid metabolism in the left ventricle. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010; 399: 670-676
51. Levy, R., Bourlet, T., Maertens, A., Salle, B., Lornage, J., Laurent, J.L., et al. Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm. *Hum. Reprod.*, 2002; 17: 2650–2653
52. Lorusso, F., Palmisano, M., Chironna, M., Vacca, M., Masciandaro, P., Bassi, E., et al. Impact of chronic viral diseases on semen parameters. *Andrologia*, 2010; 42: 121–126.
53. Ma W.L., Hsu C.L., Yeh C.C., et al. Hepatic androgen receptor suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through modulation of cell migration and anoikis. *Hepatology*, vol. 56, no. 1, pp. 176- 185, 2012.
54. Maggio M. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 345-347.
55. Maio Di M., Daniele B., Pignata S., et al. Is human hepatocellular carcinoma a hormone-responsive tumor? *World Journal of Gastroenterology*, vol. 14, no. 11, pp.1682-1689, 2008.
56. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H, The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 3313-3318.
57. Matsumoto A.M., Bremner W.J. serum testosterone assays –accuracy matters. *J.Clin Endocrinol Metab*, 2004; 89: 520-524.
58. Moran A.L., Nelson S.A., Landisch R.M., Warren G.L., Lowe D.A. Estradiol replacement reverses ovariectomy-induced muscle contractile and myosin dysfunction in mature female mice. *J.Appl.Physiol.* 2007; 102(4):1387-93.
59. Moretti, E., Federico, M.G., Giannerini, V., Collodel, G. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C. *Andrologia*, 2008; 40: 286–291.
60. Muller C.Y., Cole L.A. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol*, 2009 (mar); 112(3): 663-72.
61. Nagasue N., Kohno H., Yamanoi A., Kimoto T., Chang Y.C., and Nakamura T. Progesterone receptor in hepatocellular carcinoma: correlation with androgen and estrogen receptors. *Cancer*, vol. 67, no. 10, pp.2501-2505, 1991.

62. Nguen H. V., Mollison L. C., Taylor T. W., et al. Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon- α therapy. *Internal Med Journal*, 2006, 36(6): 362-366
63. Nguyen H. V., Mollison L., Taylor T. W., Chubb S.A.P., et al., Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon- α therapy. *Internal Medicine J*, 2006; 36 (6): 362-366.
64. Nicolaenco L., Jia Y., Wang C., Diaz-Arjonilla M., Yee J.K., French S. W. et al. Testosterone replacement ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats. *Endocrinology*, 2004; feb: 155(2): 417-428.
65. Payer J., Baranova A. The influence of testosterone on cardiovascular disease in men. *Vnitr Lek*, 2010; 56: 702-708.
66. Peluso J.J. Progesterone signaling mediated through progesterone receptor membrane component-1 in ovarian cells with special emphasis on ovarian cancer. *Steroids*, vol. 76, no. 9, pp. 903-909, 2011.
67. Piazza M., Tasone G., Borgia G., Orlando R., Fenzi G., et al.. Long-term interferon-alpha therapy does not affect sex hormones in males with chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res*, 1997, Sep; 17(9): 525-529
68. Pitteloud N., Hardin M., Dwyer A.A., Valassi E., Yialamas M., Elahi D., Hayes F.J. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J. Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 2636-2641.
69. Pitteloud N., Mootha V.K., Dwyer A.A., Hardin M., Lee H., Eriksson K.F., Tripathy D., Yialamas M., Groop L., Elahi D., Hayes F.J. Relationship between testosterone levels, insulin sensitivity, and mitochondrial function in men. *Diabetes Care*, 2005; 28:1636-1642.
70. Qian, W.P., Tan, Y.Q., Chen, Y., Peng, Y., Li, Z., Lu, G.X., et al., Rapid quantification of semen hepatitis B virus DNA by real-time polymerase chain reaction. *World J. Gastroenterol.*, 2005; 11: 5385–5389
71. Recio R., Ocampo Gomez G., Moran Martinez J., Borja Aburto V., Lopez Cervante M., Uribe M., et al. Pesticide exposure alters follicle – stimulating hormone levels in Mexican agricultural workers. *Environ Health Perspect*, 2005; 113(9): 1160-3.
72. Ribas v., Drew B.G., Le J.A., et al. Myeloid-specific estrogen receptor-alpha deficiency impairs metabolic homeostasis and accelerated atherosclerotic lesion development. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.* 2011; 108(39):16457-62.
73. Rogers N.H., Perfield J.W. 2nd, Strissel K.J., Obin M.S., Greenberg A.S. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology*. 2009; 150(5):2161-8.

74. Safarinejad M. R., Kolahi A. A., Iravani S. Evaluation of semen variables, sperm chromosomal abnormalities and reproductive endocrine profile in patients with chronic hepatitis C. *BJU International*, 2009, 105: 79-86.
75. Seckl M.J., Sebire N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. *Lancet*, 2010 (aug); 376(9742): 717-29.
76. Seidell J.C., Bjorntorp P. Sjostrom L., Kvist H., Sannerstedt R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*, 1990; 39: 897-901.
77. Shimizu J., Rohno N., Tamak K., Shono M., Huang H.-W., He J.-H., Yao D.F. Female hepatology; Favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*, 2007, vol 13: 4295-4305
78. S-i K., Watanabe N., Numata M., Ogawa T., Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterology*, 2003; 38:954-961.
79. Sitnick M., Foley A.M., Brown M., Spangenburg E.E. Ovariectomy prevents the recovery of atrophied gastrocnemius skeletal muscle mass. *J. Appl.Physiol.* 2006; 100(1):286-93.
80. Sturgeon C.M., Duffy M.J., Stenman U.H., et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal breast and ovarian cancers. *Clin Chem*, 2008 (dec); 54(12): e11-79.
81. Sun K., Kusminski C.M., Scherer P.E. Adipose tissue remodeling and obesity. *J. Clin.Invest.* 2011; 121(6):2094-101.
82. Sunmi Kim, Hyuktal Kwon, Jn-Ho Park, Belong Cho, Donghee Kim., et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2012; 12(69):2-8.
83. Sutton-Riley J.M., Khanlian S.A., Byrn F.W., Cole L.A. A single serum test for measuring early pregnancy out come with high predictive value. *Clin Biochem*, 2006 (jul); 39(7): 682-7
84. Suzuki a., Abdelmalek M.F. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health (Long Engl)*. 2009; 5(2):191-203.
85. Svartberg J., von Muhlen D., Sundsfjord J., Jorde R. waist circumference and testosterone levels in community dwelling men. The Tromso study. *Eur J Epidemiol*, 2004; 19: 657-663.
86. Tan Ee Lyn. Sex hormone explains higher liver cancer risk in men, 2010, Hong Kong Wed May 19. <http://reuters.com/article/idUSTRE64joIY20100520>
87. Toma Carmen Iulia, Duncea Ileana. Efectul prolactinei asupra șesutului adipos și posibilele implicații practice. *Clujul Medical (UMF)*, 2012, vol. 85, nr. 2, p.146-149.

88. Toyoda Y., Endo S., Tsuneyama K., et al. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury. *Toxicological Sciences*, vol. 126, no. 1, pp. 16-27, 2012.
89. Tsai E.C., Boyko E.J., Leonetti D.L., Fujimoto W.Y. Low serum testosterone level as a predictor of increased visceral fat in Japanese-American men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000; 24:485-491.
90. Tsai E.C., Matsumoto A.M., Fujimoto W.Y., Boyko E.J. Association of bioavailable, free and total testosterone with insulin resistance: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. *Diabetes Care*, 2004; 27:861-868.
91. Turgeon J.L., Carr M.C., Maki P.M., Mendelsohn M.E., Wise P.M. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocrinol. Rev.* 2006; 27(6):575-605.
92. Varas S. M., Jahn G. A. The expression of estrogen, prolactin and progesterone receptors in mammary gland and liver of female rats during pregnancy and early thyroid hormones. *Endocr Res*, 2005; v.31: 537-370.
93. Vicari, E., Arcoria, D., Di Mauro, C., Noto, R., Noto, Z., La Vignera, S., Sperm output in patients with primary infertility and hepatitis B or C virus; negative influence of HBV infection during concomitant varicocele. *Minerva Med.*, 2006; 97: 65-77
94. Völzke H., Aumann N., Krebs A., Nauck M., Steveling A., Lerch M.M., Roszkopf D., Wallaschofski H. Hepatic steatosis is associated with low serum testosterone and high serum DHEAS levels in men. *Int J Androl*, 2010; 33: 45-53.
95. WHO. Draft action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2012. 2013, 11 January. http://www.who.int/nmt/events/2012_action_plan_20120726.pdf (accessed 23 november2012).
96. Wiebe J.P. Progesterone metabolites in breast cancer. *Endocrine-Related cancer*, vol.13, no. 3, pp. 717-738, 2006.
97. World Health Organization. *Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge University Press, Cambridge, New York, 1993.
98. Xu Y., Nedungadi T.P., Zhu L., et al. Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and reproduction. *Cell. Metab.* 2011; 14(4):453-65.
99. Yao-Tsung Yeh, Chien-wei Chang, Ren-Jie Wei, Shen-Nien Wang. Progesterone and Related Compounds in Hepatocellular Carcinoma: Basic and Clinical Aspect. *Bio Med Research Intern*, 2013, vol. 2013, article ID 2900575, 9 pages.
100. Ykejima K., Imuro Y., Fang D., Xu J., Thurman R.G. Estrogen increases sensibility of Kupffer cells to endotoxin (LPS) (Abstract). *Hepatology*, 1996; 24:328A.

101. Zitmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Nat Rev Endocrinol*, 2009; 5: 673-681.
102. ВОЗ. Основные показатели здоровья в Европейском регионе. ВОЗ. 2013.
103. Карлсон К. Эндокринология. Болезни аденогипофиза (под ред. Н.Левина). М Практика, 1999:1128 с. Пер с англ к.б.н. Тимофеева А.В.

1.2. Implicări hepatice în metabolismul serotoninei

Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HTP) este cunoscută ca neurotransmițător monoaminic, responsabil de emoții, apetit, reglarea somnului, unele funcții cognitive ca memoria și capacitatea de învățare. Aproximativ 90% din serotonina corporală totală este localizată în celulele enterocromafine ale tractului gastrointestinal și participă la reglarea motilității digestive. De asemenea, 5-HT prezintă în trombocite servește ca vasoconstrictor și ajută la realizarea hemostazei primare. Serotonina este recunoscută ca factor de creștere pentru unele tipuri de celule, poate fi implicată în regenerarea plăgilor [1,2]. Precursor al serotoninei este aminoacidul esențial triptofan. Există o selectivitate a sistemelor de transport a aminoacizilor prin bariera hematoencefalică și concurența cu alți aminoacizi [6,7].

Pe calea scurtă de metabolizare triptofanul este supus hidroxilării (enzima: triptofanhidrozilaza situată în neuronii serotoninergici, substanța rezultantă: 5-hidroxitriptofan) și ulterior decarboxilării (enzima: triptofandecarboxilaza, substanța rezultantă: serotonina sau 5-hidroxitriptamina) [2]. Există și calea kinureninică de metabolizare a triptofanului, care se produce în special în ficat cu ajutorul enzimei triptofanpirolaza. Metabolizarea triptofanului pe calea alternativă kinureninică nu are ca produs final serotonina. Altă enzimă care participă la degradarea triptofanului până la N-formyl-kinurenină este indolamin -2,3-dioxigenaza. Activitatea ambelor enzime este reglată de hormonii glucocorticoizi și de sistemul imun. Se consideră că citokinele (inclusiv interferonul) au acțiune activatorie asupra indoleamin 2,3-dioxigenazei, în rezultat, crește nivelul kynureninelor și scade concentrația triptofanului [8,9].

În organismul omului și animalelor serotonina se află, în special, în stare cuplată. Serotonina liberă este supusă dezaminării de către monoaminoxidază (MAO), iar produsul final – acidul 5-hidroxiindolacetic (5-HOIA) se elimină pe cale urinară [1,2]. Pe lângă dezaminarea oxidativă mai există și alte căi de metabolizare a serotoninei, cum ar fi acetilarea și eterificarea prin cuplare cu acidul glucuronic. A fost demonstrată și transformarea serotoninei în melatonină [1,2].

Efectele biologice ale serotoninei sunt foarte variate și cuprind un spectru larg de acțiuni asupra diverselor funcții ale organismului: implicare în hemostaza primară prin vasoconstricție (serotonina trombocitară) [11]; reglarea funcțiilor motorii și secretorii ale tractulu

gastrointestinal (celulele enterocromafine) [12]; serotonina este mediator al inflamației [13, 14]; participă la reglarea tonusului uterului; serotonina posedă o varietate de efecte centrale (emoții, nocicepție, cogniție, somn, apetit) datorită rolului de neuromediator a serotoninei. Împreună cu dopamina, serotonina este implicată în realizarea legăturilor hormonale între hipotalamus și hipofiză. Stimularea căilor serotoninergice duce la creșterea secreției de prolactină și altor hormoni ai hipofizei anterioare. Aceste efecte sunt opuse celor care se produc după stimularea căilor dopaminergice. Cele mai bine cunoscute sunt efectele serotoninei asupra statutului afectiv. A fost dovedit rolul patogenetic al insuficienței sistemelor serotoninergice de transmitere nervoasă la persoanele cu depresie, stări obsesive, migrenă. Conținutul metabolitului serotoninei 5-HOIA este scăzut în urina nictimerală la pacienții care au comportament suicidal [15]. Hiperactivarea receptorilor serotoninergici se poate manifesta prin halucinații [16]

Ficatul și serotonina. Ficatul, datorită funcțiilor sale complexe, este implicat în metabolismul glucidelor, proteinelor, lipidelor, dar și a substanțelor biologice active cu rol de homeostază în organismul uman. Funcționarea diverselor sisteme enzimatice la nivelul ficatului explică rolul acestui organ în reglarea metabolismului serotoninei.

După cum a fost menționat anterior, enzimele care transformă triptofanul în serotonină pe calea clasică scurtă sunt localizate în neuronii serotoninergici ai SNC. Pe când calea kinureninică de degradare a triptofanului este dependentă de starea funcțională a ficatului și de procesele imune [1, 2, 10]. Astfel, putem presupune, că în hepatitele cronice, în special în prezența procesului activ, este posibilă inducerea triptofanpirolazei hepatice și indolamin-2,3-dioxigenazei, cu direcționarea metabolismului triptofanului spre calea kinureninică, ceea ce se va solda cu scăderea producerii serotoninei (5-HT). Această ipoteză este reflectată într-un studiu asupra gravidelor cu depresie, la care creșterea kinureninelor în sânge corela cu activități ridicate de ALT [17]. Importanța triptofanhidroxilazei (pirolazei) pentru apariția depresiilor a fost confirmată prin studiile genetice de apreciere a genei ce codifică această enzimă limitantă a metabolismului serotoninei. A fost arătată asocierea genei cu tulburările afective în populația Franței, Germaniei [18].

Un alt sistem enzimatic implicat în metabolismul serotoninei și prezent în ficat este sistemul MAO. Ambele tipuri de MAO (tip A și tip B) au fost găsite în țesutul hepatic, iar activitatea acestora va determina gradul de degradare a serotoninei până la metabolitul final 5-HOIA [1, 2].

Se cunoaște că hepatitele cronice, de obicei, au o evoluție asimptomatică sau cu simptome ușoare și nespecifice. A fost dovedită comorbiditatea frecventă a hepatitelor cronice virale cu depresia, este bine documentată prevalența mare a asteniei și fatigabilității la acești pacienți. În plus, a fost arătat că aceste simptome nu depind de activitatea procesului hepatic, dar corelează cu depresia. Apariția depresiei în hepatitele cronice este un fenomen care continuă să fie studiat.

Sunt argumente că afectarea statutului emoțional în hepatitele virale are o patogeneză complexă, psihosomatică, care implică atât factorii de natură psihogenă (nozogenie), dar și factori de ordin biologic (răspunsul imun, metabolismul serotoninei).

Astfel, manifestările depresive de ordin psihosomatic la pacienții cu hepatite cronice presupun participarea mecanismelor patofiziologice de afectare a metabolismului serotoninei, inclusiv cu implicarea disfuncției sistemului de enzime MAO, localizate preponderent în ficat, astfel explicându-se rolul acestui organ la catabolismul serotoninei [19].

Prezența bolii hepatice duce la tulburarea metabolismului serotoninei (dereglarea sintezei ei din triptofan, a proceselor de inactivare a ei de către MAO, captarea ei presinaptică, etc). Dar totodată se cunoaște și rolul serotoninei în apariția depresiilor, a tulburărilor de dispoziție, a capacităților intelectuale [21,21]

O altă situație este în cazul maladiilor hepatice avansate (ciroza hepatică) la stadiile de epuizare a mecanismelor de compensare a funcțiilor ficatului. Se cunoaște că în ciroza hepatică se dereglează raportul dintre aminoacizii cu lanț ramificat și cei aromatici, în favoarea celor aromatici (către care se referă și triptofanul. Precursor al serotoninei). Traversând bariera hematoencefalică, aminoacizii aromatici sunt responsabili de accentuarea proceselor de inhibiție în sistemul nervos central și dezvoltarea encefalopatiei hepatice.

Astfel, tulburarea metabolismului serotoninei în bolile ficatului poate avea diferite forme, care depind de stadiul evolutiv al bolii hepatice: scăderea activității sistemului serotoninic la pacienții cu hepatite cronice depresivi, dar în ciroza hepatică avansată activitatea sistemului serotoninic (datorită excesului relativ de aminoacizi aromatici, inclusiv triptofan) crește [22].

Metode de studiere a sistemului serotoninergic. Pentru aprecierea rolului serotoninei în patogeneza tulburărilor psihice, în mod ideal, ar fi necesară studierea metabolismului ei la nivelul SNC. Dar aceasta este posibil doar în condiții de experiment pe animale de laborator [23]. În studiile clinice poate fi apreciat nivelul serotoninei, a precursorilor și metaboliților ei în lichidele biologice (LCR, sânge, urină) [1,2,24]. Cel mai bine modelul sinapsei serotoninergice, care reflectă metabolismul central al serotoninei, poate fi studiat în trombocite. Aceste elemente figurate ale sângelui periferic au fost propuse ca model extracerebral al porțiunii presinaptice serotoninergice din creier, deoarece proteina transportoare de 5-HT în trombocite are multe proprietăți comune cu cea din SNC [25]. Receptorii 2A serotoninici din trombocite pot servi markeri ai depresiei și pentru predicția comportamentului suicidal [26]. În literatură sunt studii unde se arată reducerea nivelului de serotonină în trombocitele pacienților depresivi, dar concentrația scăzută de serotonină poate fi apreciată și în sângele integral [27].

Din aceste considerente, aprecierea nivelului de serotonină în sângele pacienților cu hepatite cronice, precum și a precursorului ei (triptofan), dar și a produsului final de metabolizare

(acidului 5-oxiindolacetic) în urină, va elucida particularitățile funcționării sistemului serotoninergic sub aspectul interacțiunilor psihosomatice la pacienții care se confruntă cu probleme de ordin psihologic, legate de existența acestei boli hepatice.

Astfel, existența hepatitei cronice virale, reprezintă prin sine un factor psihologic stresant de inducere a tulburărilor psihosomatice (mai ales depressive), care deseori determină tabloul clinic și reduc calitatea vieții pacienților cu HC. În rezultat, stresul psihic cronic, îndelungat, implicând o multitudine de mecanisme fiziologice, cu participarea catecolaminelor, hormonilor hipofizari, neuropeptidelor, a mediatorilor-neurotransmițeri, sistemului imun, inevitabil intervine în patogeneza complicată a procesului hepatic. Iar procesele imunopatologice, care determină leziunile hepatice la bolnavii cu hepatite cronice virale, sunt capabile să moduleze activitatea sistemului serotoninergic, conducând spre tulburări afective. Pe de altă parte, suferința hepatică, prin intermediul sistemului de enzime MAO (localizate preponderent în ficat) și prin modularea activității triptofanpirolazei hepatice, deasemenea influențează metabolismul serotoninei. În plus, este posibilă și acțiunea directă a virusurilor hepatice asupra SNC, astfel formându-se un cerc vicios de interrelații psihosomatice-somatopsihice.

Bibliografie:

1. Berger M., Gray J.A., Roth B.L.; Gray R. *The expanded biology of serotonin*. Annu. Rev. Med. 2009, 60: 355–66.
2. Громова Е.А. *Серотонин и его роль в организме*. – Москва, 1966: 179
3. Negri L. *Vittorio Erspamer (1909–1999)*. Med Secoli, 2006, 18(1): 97–113).
4. Rapport M.M., Green A.A., Page I.H. *Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization*. J. Biol. Chem. 1948, 176(3): 1243–51.)
5. Hannon J., Hoyer D. *Molecular biology of 5-HT receptors*. Behav. Brain Res. 2008, 195(1): 198–213
6. Young S.N. *How to increase serotonin in the human brain without drugs*. J Psychiatry Neurosci, 2007, 32(6): 394–9.
7. Wurtman R.J., Hefti F., Melamed E. *Precursor control of neurotransmitter synthesis*. Pharmacol Rev, 1980, 32: 315–35.
8. Lapin I.P. *Neurokynurens (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety*. Adv Exp Med Biol, 2003; 527: 121-5
9. Vignau J., Jacquemont M.C., Lefort A. *Simultaneous determination of tryptophan and kynurenine in serum by HPLC with UV and fluorescence detection*. Biomed Chromatogr. 2004 Dec;18(10):872-4
10. Nagatsu T. *Progress in monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering*. Neurotoxicology, 2004; 25(1-2): 11-20

11. Vanhoutte P.M. *Serotonin and the vascular wall*. Int J Cardiol. 1987 Feb;14(2):189-203.
12. Bornstein J. C. *Serotonin in the Gut: What Does It Do?* Front Neurosci. 2012; 6: 16.
13. Li N., Ghia J.E., Wang H., McClemens J., Cote F., et al. *Serotonin activates dendritic cell function in the context of gut inflammation*. Am J Pathol. 2011;178(2):662-71
14. Ko H.J., Chang S.Y. *Regulation of intestinal immune system by dendritic cells*. Immune Netw. 2015;15(1):1-8.
15. Dickov A., Katanic D., Mistic-Pavkov G. *The value of urinary 5-HIAA in suicidal and non suicidal patients*. In: Suicide, disease, disadvantage. A holistic approach. Abstract for XVIII-th Congr of IASP, 4-8 June, 1995: 65
16. Stephan K.E, Friston K.J., Frith C.D. *Dysconnection in Schizophrenia: From Abnormal Synaptic Plasticity to Failures of Self-monitoring*. Schizophr Bull, 2009, 35(3): 509-527.
17. Schrocksnadel K., Widner B., Bergant A., et al. *Tryptophan degradation during and after gestation*. Adv Exp Med Biol, 2003; 527: 77-83
18. Rietschel M., Schorr A., Albus M., et al. *Association study of the tryptophan hydroxylase gene and bipolar affective disorder using family-based internal control*. Am J Med Gen, 1999; 96(3): 310-311
19. Iwasa T., Sano H., Sugiura A., et al. *An in vitro interethnic comparison of monoamine oxidase activities between Japanese and Caucasian livers using rizatriptan, a serotonin receptor 1B/1D agonist, as a model drug*. Br J Pharmacol, 2003; 56(5): 537-44
20. Maruzziti D., Presta S., Silvestry S., et al. *Platelet markers in suicide attempts*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1995; 19(3): 375-383
21. Naughton M., Mulrooney J.B., Leonard B.E. *A review of the role of serotonin receptors in psychiatric disorders*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2000; 15(6): 397-415
22. Gluud L.L., Dam G., Borre M., et al. *Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials*. J Nutr 2013;143:1263–1268.
23. Kamali M., Oquendo M., Mann J.J. *Understanding the neurobiology of suicidal behavior*. Depression and Anxiety, 2001; 14: 164-176
24. Jenkins T.A, Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. *Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis*. Nutrients. 2016 20;8(1).
25. Белоус А.Р, Раммамурти С., Блэкли Р.Д. и др. *Состояние белка-переносчика серотонина в тромбоцитах больных соматоформными заболеваниями*. Журнал Неврологии и Психиатрии, 1999; 11: 32-35

26. Pandey G.N., Pandey S.C., Dwivedy Y., et al. *Platelet serotonin 2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior*. Am J Psychiatry, 1997; 152(6): 850-855
27. Cleare A.J. *Reduced whole blood serotonin in major depression*. Depres Anxyety, 1997; 5(2): 108-111

1.3. Mesagerii intracelulari (AMPc și GMPc) și bolile cronice difuze ale ficatului. Nucleotide ciclice AMPc și GMPc – structură, mecanisme, acțiune.

Nucleotidele ciclice (NC) rezultă din legarea resturilor fosforice la două grupe –OH în pozițiile 3' și 5' ale ribozei și deshidratarea lor cu ciclizare. Cele mai importante sunt: acidul 3', 5'- adenzin-monofosforic ciclic (3', 5' – AMPc) și acidul 3',5' – guanozin-monofosforic ciclic (3', 5' – GMPc), importanți mesageri secundari ai hormonilor. NC sunt reglatori universali ai proceselor biochimice intracelulare la om, mamifere, plante, bacterii.

Se disting trei componente ale nucleotidelor (*puc cyclic nucleotide*):

- a. Baze azotate,
- b. Carbohidrat pentozic (glucid relativ simplu),
- c. Una sau mai multe grupe fosfat.

Nucleotidele sunt elemente structurale ale acizilor nucleici ADN și ARN cu rol de păstrare și transmitere a informației genetice în organism, participă la toate procesele biochimice ale celulei vii. Metabolismul celular este în determinat de nucleotide: ATP (adenozintrifosfatul) este sursa universală de energie în celulele sistemelor biologice. Nucleotidele adeninice intră în componența celor trei coenzime de bază: NAD⁺, FAD și CoA, molecule organice indispensabile pentru diverse reacții biochimice și au rol de transportori. De asemenea, nucleotidele servesc în calitate de modulatori ai metabolismului uman.

AMPc modulează acțiunea unui număr mare de hormoni activatori sau inhibitori ai sintezei biomoleculilor în diverse țesuturi și organe. Modificarea covalentă a ATP introdus dereglează activitatea multor enzime.

Nucleotidele ciclice (NC) sunt reprezentate de un fosfatnucleotid unic de care, prin lanț ciclic, sunt legate moleculele de glucid și grupul fosfat. În AMPc și GMPc partea ligandă ciclică este compusă din două lanțuri de legătură pentru grupul fosfat în poziția 3' și 5' cu grupele hidroxile ale carbohidratului (riboza). NC sunt mesageri secundari ai acțiunii hormonale asupra proceselor metabolice din organismul uman. De rând cu AMPc și GMPc se mai cunosc și nucleotidele ciclice ca CMPc (cistoin monofosfat) și IMPc (uridin monofosfat), dar rolul lor de activatori ai proceselor biochimice la organismele vii încă este puțin studiat.

Cel mai bine este studiată structura, reglarea și mecanismele de acțiune ale AMPc și GMPc. Aceste nucleotide ciclice conțin în calitate de baza azotată adenina (AMPc) sau guanina

(GMPc). Glucidul este reprezentat de riboză (5 atomi de carbon) și restul fosfat. Bazele azotate au legătură cu primul atom de carbon, iar grupul fosfat – cu atomul 5' al ribozei. Atunci când toate nucleotidele au această structură, grupul fosfat se leagă cu atomul 3' al ribozei. Ciclizarea (formarea inelului ciclic) se datorează existenței a două legături cu riboza. Astfel, AMPc reprezintă o structură ciclică a fosfatului cu riboza în pozițiile 3 și 5, dar având și o legătură cu adenzina în poziția 1' a ribozei.

Sinteza AMPc se datorează adenilatciclazei (ADC) și aceasta se produce ca răspuns la stimularea hormonală, acționând în calitate de mesager secund prin stimularea proteinkinazelor. Adenilatciclazele sunt enzime cu rol de catalizatori ai reacțiilor de ciclizare a ATP, în rezultat se formează AMPc și pirofosfatul neorganic. Sub influența fosfodiesterazei AMPc se transformă în AMP. Concentrațiile mari de produși metilici ai xantinei (ex. cafeina, teofilina) inhibă AMPc. Adenilatciclazele sunt stimulate de proteinele-G, iar activitatea celor din urmă depinde de de receptorii liganzi pentru proteinele-G. Citoplasma celulei conține proteină-G și adenilatciclază, aici este locul sintezei GTP și ATP care sunt indispensabile pentru sinteza AMPc și GMPc.

Efectele biologice ale hormonilor se pot realiza prin activarea sistemului dependent de AMPc. Mecanismul de interacțiune cu AMPc variază în funcție de hidrofilitatea/ lipofilitatea hormonului și a membranei celulare.

Hormonii (peptidici, aminici și neuromediatorii) cu proprietăți hidrofile interacționează cu receptorii specifici de pe suprafața exterioară a membranei celulare. Hormonii lipofili traversează membrana și interacționează cu receptorii de pe suprafața internă. Există o specificitate înaltă a receptorilor pentru fiecare hormon. Complexul hormon-receptor induce reacții biologice care pot implica diverse structuri celulare, indiferent de distanța acestora până la membrana plasmatică. Receptorii celulari au proprietăți deosebite:

- a) recunosc și interacționează specific numai cu un hormon la concentrații plasmatică hormonale minimale (10^{-11} , 10^{-9} mol/L),
- b) transmit mesajul hormonal prin modificări cantitative sau calitative ale diferitor enzime, realizând efectul biologic hormonal.

Numărul receptorilor hormionali membranari și intracelulari nu este fix, și poate fi modificat atât în condiții fiziologice diferite, cât și în diverse stări patologice. Hormonii acționează în organismul uman prin mecanisme comune în funcție de cooperare cu receptorii membranari sau intracelulari, realizând în așa mod efecte biologice multiple.

Membrana plasmatică are o grosime de $\approx 60-100\text{\AA}$ și hormonii peptidici și aminele dependente de AMPc, interacționează cu receptorii specifici de pe suprafața exterioară a membranei. Calitățile necesare ale receptorilor sunt: specificitate structurală, saturabilitate,

specificitate tisulară dependentă de reactivitatea celulelor-țintă; afinitate determinată de concentrația fiziologică a hormonului (aminelor); reversibilitate a efectului biologic.

Proteinele sistemului generator de AMPc sunt distribuite în stratul lipidic al membranei celulare și interacțiunea lor depinde de modificările izomerismului conformațional și de prezența sau absența hormonului/ aminei. Receptorul este situat pe partea externă a membranei, iar accesul către proteina-G și adenilatciclază este posibil doar din citoplasmă. Activarea proteinei-G este posibilă cu participarea GTP (Дж Теппермен, X Теппермен, 1989). Hidroliza GTP stopează sistemul de formare a AMPc (ATPc este precursorul AMPc).

Acțiunea AMPc asupra reacțiilor biochimice intracelulare (în calitate de mesager secund) se realizează prin stimularea proteinkinazelor AMPc dependente. AMPc reprezintă un efector alosteric al proteinkinazelor A și al canalelor ionice. În stare neactivă proteinkinaza A are o structură tetramerică, iar cele două subunități catalitice (K) sunt autoinhibate de către subunitățile reglatorii (R). După ce AMPc formează legături, are loc disocierea subunităților R și, respectiv, activarea subunităților K. Proteinkinaza A activă modifică funcțiile specifice ale celulei datorită fosforilării resturilor de serină și treonină a mai mult de 100 tipuri de proteine, inclusiv enzime. Spre exemplu, sub acțiunea adrenalinei la nivelul hepatocitelor are loc fosforilarea glicogensintetazei și fosforilazei. Fosforilaza activată, la rândul ei, contribuie la hidroliza glucagonului. Concomitent scade activitatea glicogensintetazei (după fosforilare) și se inhibă sinteza glicogenului. În calitate de substrat al proteinkinazei AMPc-dependente servesc proteinele membranare ale celulelor, ribosomilor, microtubulilor, nucleelor și enzimele de imitare a vitezei metabolismului celular, sau factorul de inițiere. Proteinkinazele AMPc-dependente tip I-II sunt localizate în cord, de tip II – în creier.

Există și proteinkinaze *serin-treoninice*, activitatea cărora nu este obligator modulată de AMPc, dar depinde de alți mesageri secunzi intracelulari (Ca^{2+} - calmodulina, diacilglicerol, fosfolipid, etc.). În anii 80 ai secolului XX au fost descoperite proteinkinaze tirozinice, implicate în mecanismele creșterii celulare normale și patologice.

Transformarea AMPc în AMP este catalizată de *fosfodiesteraze*, iar concentrația AMPc în celulele vii este dereminată de echilibrul între adenilatciclază și fosfodiesterază.

Efectele principale ale AMPc la nivel celular se realizează asupra proteinkinazelor AMPc-dependente (Pierce et al. 2002). În ultimele decenii au fost descoperiți și alți efectori ai AMPc: EPAC și canale ionice nucleotid-ciclice de excreție. EPAC reprezintă un factor de schimb guanin-nucleotidic (GEF, guanine-nucleotide-exchange factor), care stimulează unele guanintrifosfataze (Rap-1), care au funcția de creștere a adeziunii celulare cu integrin-receptorii. AMPc în mod direct modulează calea proteinkinazică mitogen-activată prin legarea și activarea EPAC – proteinei specifice de schimb GTP (Bos, 2003). AMPc poate modula și funcția

canalelor ionice nucleotid-ciclice de eliminare Ca^{2+} -dependente. Aceste canale sunt permeabile și pentru Na și K, care pot afecta potențialul membranelor și activitatea electrică a celulelor.

Descoperirea mecanismului acțiunii nucleotidelor ciclice în celula vie a fost apreciată și o serie de savanți au fost premiați cu Premiul Nobel: Earl V Sutherland (1971), Edmond Fisher (1992) and Edwin G Krebs (1992); Alfred G Gilman and Martin Rodbell (1994); Robert F Furchgott, Louis J Ignarro and Ferid Murad (1998); Arvid Carlsson, Paul Greengard and Eric E Kandel (2000).

Sinteza AMPc în organism este importantă datorită rolului asupra tuturor proceselor biochimice în celule și asupra funcționalității organelor și sistemelor. AMPc influențează metabolismul lipidic, participând la hidroliza trigliceridelor și eterilor colesterolului, la încetinirea lipogenezei, stimulează lipoliza (Zhang H H et al. 2002). Au fost descoperite mecanismele reglării de către proteinkinaza-B AMPc-dependente în adipocite (Zmuda-Trzebiatowska E., et al 2007). A fost demonstrat rolul fosfodiesterazei, proteinkinazei-B și A, EPAC în procesele lipolitice (Omar B et al. 2009), de fosforilare în adipocite și hepatocite (Lindh R., et al 2007).

În ultimele decenii este studiată participarea fosfodiesterazei AMPc-fosfatidilinozitol-3-kinazice 3B în procesele intracelulare cu semnalizare leptinică din neuronii hipotalamusului (Sahu A. 2011). A fost depistată tulburarea activității fosfodiesterazei nucleotidice în mezoul și în țesutul adipos subcutanat la persoanele obeze (Omar B., et al. 2011).

Este demonstrată și acțiunea AMPc asupra metabolismului glucidic datorită acțiunii asupra componentelor sistemelor insulin-secretorii și insulin-sensibile (Boyda HN., et al 2013; Borboni P., et al 1999; Costes S., et al. 2009; Elliott AD., et al. 2015; Furman B., et al. 2010; Gao T., et al. 2014; Yosida M., et al. 2014; Zhao AZ., et al. 1997; Muayad al Mahariq et al., 2013; Brennevi KE., et al. 2005; Straub SG., et al. 2002; Kelley GG., et al. 2009; Song WJ., et al. 2013; Moon MJ., et al. 2011; Lotfi S., et al. 2006; Watson PA., et al. 2002; Islam D., et al. 2009; Dalvi PS., et al. 2012; Amitani M., et al. 2013; Kahn BB., et al. 2000; Kang G., et al. 2008; Degerman E., et al. 2011; Leech CA., et al. 2010; Dzhara I., et al. 2011; Leech CA., et al. 2010; Jarrard RE., et al. 2013; Shibasaki T., et al. 2007).

AMPc stimulează glicogenoliza și inhibă glicogeneza în țesutul muscular, ficat, adipocite. Cu participarea AMPc în ficat și rinichi este stimulată gluconeogeneza și anabolismul proteic (cortexul suprarenalelor, hormonii steroizi, corpul galben, celulele Leidig, proliferarea hepatocitelor după hepatectomie parțială).

De conținutul AMPc depinde permeabilitatea membranelor pentru apă și ioni de Na, K în rinichi, vezica urinară, celulele nervoase, miocite, retinocite (Дж Темпермен, X. Темпермен, 1989). AMPc joacă un rol important la morfologia și mobilitatea, pigmentația celulară, hemopoieză,

imunitatea celulară, infecție virală. AMPc participă la reglarea efectelor majorității hormonilor și neuromediatorilor din celulele organismului uman.

Guanozinmonofosfatul ciclic (GMPc)

Guanozinmonofosfatul ciclic (GMPc) prima dată a fost descoperit în urina șobolanilor în anul 1963. Mai târziu s-a stabilit că această substanță este prezentă în majoritatea țesuturilor, dar în cantități mult mai mici decât AMPc (Duman R.S., Nestler E.J., 1999). La nivelul organelor și țesuturilor GMPc are rol de mesager intracelular secund. GMP^{3'5'}c este sintetizat în celulă de către guanozintrifosfat cu ajutorul enzimei guanilatciclaza, componentă a complexului guanilatciclazic situat la nivelul membranei plasmatică. Multe efecte ale GMPc sunt antagoniste față de efectele AMPc. Cel mai bine a fost studiată acțiunea GMPc la nivelul retinei și miocardului. GMPc este stimulată de proteinkinazele GMPc-dependente cu fosforilarea ulterioară a proteinelor specifice – substratelor sau canalelor de excreție. În plus, GMPc stimulează sau inhibă formele specifice ale fosfodiesterazei (PDE) prin legături directe cu enzimele în prezența ionilor de Ca²⁺. Ca²⁺ este necesar pentru sporirea cantității tisulare a GMPc, ionii de Ca stimulează guanilatkinaza solubilă. În prezent se cunoaște că GMPc este un transportor al semnalului în sistemul nervos și cardiovascular (Carisson A., Greengard P and Kandel E.R., 2000; Furchott R.F., Ignarro L. Jand Murat F. 1998).

GMPc nu este doar mesager secund, deoarece în unele cazuri (spre exemplu în procesul contractil al musculaturii netede, la secreția amilazei din glandele salivare) creșterea concentrației de GMPc se determină ulterior efectului biologic, iar în alte cazuri (acțiune inotropă negativă asupra miocardului) această creștere a concentrației GMPc este concomitentă cu efectul biologic. În ultimii ani în mod experimental a fost demonstrată stimularea hormonală (factorul natriuretic atrial) al guanilatciclazei în mediul non-celular al omogenatului membranal renal la șobolani (Дж Темппермен, X. Темппермен, 1989).

Nucleotidele ciclice și ficatul

Cercetările imunohistochimice efectuate asupra șobolanilor au determinat localizare diferită a AMPc și GMPc. În componentele structurale ale ficatului GMPc se localizează în nucleole și în alte elemente ale nucleelor hepatocitare, în membranele celulare. AMPc este depistată de-a lungul sinusoidelor hepatice și concentrația acestuia crește după introducerea glucagonului (Shu-Hui Ong, et al. 1975).

Rezultatele cercetărilor experimentale din anii precedenți au servit ca bază pentru studierea sistemului adenilatciclazic în diferite patologii ale ficatului. Există un număr mic de cercetări ale conținutului nucleotidelor ciclice (AMPc, GMPc) în bolile ficatului și rezultatele acestora sunt contradictorii (Варванша Г.Г., 1995). Vysotskaya R.A. și coautorii (1998) au studiat concentrația AMPc și GMPc în ficatul și în serul pacienților (220) cu diferite forme de

BCDF. A fost arătat că cirozele virale (HBsAg+) și alcoolice se asociază cu scăderea concentrației de AMPc și creșterea GMPc. Cu toate că la o parte din pacienții cu steatoză hepatică (25%) și cu hepatită cronică (12%) s-a determinat creșterea AMPc. Există relații despre creșterea GMPc la debutul hepatitelor acute și în cirozele decompensate (Matsushima T., et al. 1985), se propune testarea GMPc ca indicator al capacităților de rezervă hepatică în BCDF.

A fost determinată acțiunea antagonistă a AMPc și GMPc asupra creșterii celulare: AMPc inhibă, iar GMPc stimulează acest proces. Cu toate acestea, scăderea AMPc și creșterea GMPc nu este o regulă universală pentru toate procesele neoplastice. În condiții de experiment De Ruberts F.R., Craven P.A. (1976) au demonstrat că dezvoltarea cancerului hepatic la șobolani poate fi însoțită de valori crescute ale AMPc totale și active în stadiile precoce de cancer (precancer), iar creșterea GMPc se apreciază în cazurile de cancer constituit.

Există opinia că creșterea valorilor de GMPc în BCDF poate contribui la apariția cancerului hepatic primar (Dusheiko G.M., et al. Bamonti-Catena F. et al., 1998). În ultimii ani a fost stabilit că recunoașterea ADN-HBV virale se realizează cu participarea GMPc-AMPc sintetizei ciclice. A fost emisă ipoteza că calea de semnalizare GMPc, AMPc (cGAS), care stimulează gena interferonei (STUNG) poate fi o nouă țintă pentru tratamentele antivirale anti-HBV (Dansako H., et al 2015).

A fost arătat un răspuns neadecvat de concentrație a AMPc după introducerea glucagonului, insulinei și glucozei la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată (Francavilla A. et al., 1978). Spre deosebire de lotul de persoane sănătoase și de cei cu hepatite acute și cronice, în ciroza hepatică decompensată nu a fost înregistrată creșterea AMPc ca răspuns la introducerea glucozei, insulinei și glucagonului (Hiroshi Maekubo et al. 1983; Matsushima T. et al., 1985).

Savanții din China (He J Wang C. Xu J, 2004) prin metode radioimune au cercetat AMPc și GMPc la 30 bolnavi cu hepatită cronică activă și la 20 pacienți cu hepatită cronică cu necroză masivă și submasivă. S-au determinat valori semnificativ mai înalte ale ambelor nucleotide ciclice comparativ cu lotul martor.

Prezintă interes lucrările Iagoda A.V., Koroï P.V., 2016, care reflectă rezultatele determinării concentrației AMPc și GMPc, glicogenului în trombocite, a β -tromboglobulinei (bTG) serice, activitatea factorului trombocitar (TF), agregarea trombocitară la 95 pacienți cu hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie virală până la inițierea și în timpul tratamentului antiviral cu interferone. Până la inițierea tratamentului antiviral s-au determinat valori scăzute de agregare trombocitară, scăderea glicogenului intracelular și creșterea concomitentă a AMPc, bTG și TF. La intervalul de 24 ore după introducerea interferonei s-a înregistrat revenirea către limite normale a activității funcționale ale trombocitelor, indiferent de stabilitatea răspunsului virusologic.

Nucleotidele ciclice participă în mecanismele de asigurare a barierei celulare endoteliale (Chong T.J., Victorino G.P., 2005). În experiment pe șobolani a fost demonstrat că GMPc favorizează permeabilitatea capilarelor, iar AMPc inhibă permeabilitatea vasculară. Acest fenomen poate fi utilizat în tratamentul pacienților septici cu tulburări de microcirculație. Ultimii ani au fost descoperite mecanismele intime de implicare a adenilatciclazei 3 (AC3) în procesele de apariție a obezității, steatozei hepatice și insulinorezistenței (Liang L., et al., 2016; Nordman S., et al., 2008; Wang H., et al., 2010). Anterior a fost menționat că adenilatciclaza este o enzimă care catalizează sinteza 3-5-adenozinmonofosfatului ciclic din adenzinotriofosfat. AMPc este mesagerul secund care asigură scăderea activității proteinkinazei și modulează secreția insulinei din celulele beta ale insulelor Langherhans. Se deosebesc 9 izoforme de adenilatciclază la mamifere. AC-3 este o izoformă calciu-dependentă (Hanoune J., Defer N., 2001; Cooper D.M., 2003).

A fost demonstrată existența legăturilor între mutațiile promoterului genei AC3, a expresiei mRNA AC3 și stimulării secreției AMPc în celulele insulinare ale șobolanilor cu diabet zaharat tip II (Abdel-Halim S.M., et al., 1981). Ulterior s-a determinat interrelația polimorfismului genetic AC3 cu obezitatea, cu apariția diabetului zaharat tip II la pacienții din Elveția (Nordmans et al., 2008), China (Wang H., et al., 2010), în Europa (Stergiakouli E., et al. 2014). Astfel, a fost demonstrat că deficitul AC3 (în experiment pe șobolani) contribuie la creșterea masei corporale și mărește volumul adipositelor (Wang Z., et al., 2009; Gu H.F., 2010; Maiellaro J., et al. 2012). Introducerea adenilatciclazei 3 are efect protector la persoanele cu obezitate. Liraglutide este un analog al peptidei glucagon-like (GLP-1-glucagon like peptide) și are capacitatea de a modula activitatea adenilatciclazei 3, astfel contribuie la scăderea masei corporale și scăderea insulinorezistenței (Al-Goblan A.S., et al., 2014; Frenriksson S., et al., 2012; Linag Y., et al. 2016). În condiții de experiment a fost arătată ameliorarea tabloului histologic în ficatul șobolanilor cu steatoză, obezitate și diabet zaharat ca răspuns la tratamentul cu Liraglutide (Kleiner D.E., et al., 2005; Fadin G.P., et al., 2013).

Experimental a fost demonstrată legătura între receptorii glucagonici hepatocitari, activitatea adenilatciclazică a membranelor hepatocitare și introducerea insulinei la șobolani cu diabet. La șobolani cu diabet zaharat netratați este crescută cu 95% cuplarea glucagonului I¹²⁵ în membrana hepatocitelor, concomitent cu creșterea activității adenilatciclazice bazale și glucagon-stimulate (de 2 ori). Introducerea dozelor mari de insulină s-a normalizat interacțiunea insulinei cu receptorii hepatocitari și activitatea glucagon-stimulată a adenilatciclazei (Soman V., Felig Ph). Administrarea de durată a etanolului în condiții de experiment a contribuit la creșterea AMPc și la scăderea captării bazale și insulin-stimulate a glucozei în mușchii scheletali, ca răspuns la deteriorarea căii de semnalizare de secreție insulinică (Wan Q., et al., 2005).

Rezultatele cercetării menționate confirmă existența interrelațiilor între tulburarea activității sistemului adenilatciclic în ficat cu scăderea sintezei prostaglandinelor în acest organ. S-au făcut încercări de a stopa procesele sclerotice în ficatul bolnavilor cu BCDF prin introducerea prostenonei (119 pacienți). Prostenona a contribuit la scăderea concentrației serice de oxiprolină (proteinboundpalsmic oxyprolin - PBPO) și creșterea raportului AMPc/GMPc (Iagoda A.V., et al., 1993).

Datele prezentate confirmă implicarea nucleotidelor ciclice în procesele de ordin vital de la nivelul ficatului (metabolismul lipidic, glucidic, microcirculație, procesele de regenerare, metabolismul colagenului, etc.). Cu toate acestea, numărul cercetărilor clinice consacrate nucleotidelor ciclice este mic și rezultatele lor sunt contradictorii.

Bibliografia

1. Acin-Perez R., Salazar E, Kamenetsky M, Buck J, Levin LR, Manfredi G. Cyclic AMP produced inside mitochondria regulates oxidative phosphorylation. *Cell Metab.* 2009 Mar;9(3):265-76.
2. Ahmad F, Lindh R, Tang Y, Weston M, Degerman E, Manganiello VC. Insulin-induced formation of macromolecular complexes involved in activation of cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B (PDE3B) and its interaction with PKB. *Biochem J.* 2007;404(2):257-68.
3. Ahmad F. et al. (2009) Differential regulation of adipocyte PDE3B in distinct membrane compartments by insulin and the beta3-adrenergic receptor agonist CL316243: effects of caveolin-1 knockdown on formation/maintenance of macromolecular signalling complexes. *Biochem J.* 424(3):399-410
4. Ahmad F., Degerman E, Manganiello VC. Cyclic nucleotide phosphodiesterase 3 signaling complexes. *Horm Metab Res.* 2012 Sep;44(10):776-85.
5. Almahariq M., Mei FC., Cheng X. Cyclic AMP sensor EPAC proteins and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Feb;25(2):60-71.
6. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008;34(1):2-11.
7. Beavo JA., Brunton LL. Cyclic nucleotide research -- still expanding after half a century. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002 Sep;3(9):710-718.
8. Berger K, Lindh R, Wierup N, Zmuda-Trzebiatowska E, Lindqvist A, Manganiello VC, Degerman E. Phosphodiesterase 3B is localized in caveolae and smooth ER in mouse hepatocytes and is important in the regulation of glucose and lipid metabolism. *PLoS One.* 2009;4(3):e4671.

9. Berthet J, Rall TW, Sutherland EW (1957) The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase. IV. Effect of epinephrine and glucagon on the reactivation of phosphorylase in liver homogenates. *J Biol Chem* 224(1):463-75PubMed
10. Borboni P, Porzio O, Pierucci D, Cicconi S, Magnaterra R, Federici M, Sesti G, Lauro D, D'Agata V, Cavallaro S, Marlier LN. (1999) Molecular and functional characterization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP-38)/vasoactive intestinal polypeptide receptors in pancreatic beta-cells and effects of PACAP-38 on components of the insulin secretory system. *Endocrinology* 140(12):5530-7 PubMed
11. Bornfeldt KE. A single second messenger: several possible cellular responses depending on distinct subcellular pools. *Circ Res.* 2006;99:790–792.
12. Bos JL. 2003. Epac: A new cAMP target and new avenues in cAMP research. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 733–738.
13. Boyda HN, et al (2013). Peripheral adrenoceptors: the impetus behind glucose dysregulation and insulin resistance. *J Neuroendocrinol* 25(3):217-28
14. Brasnyó P, Molnár GA, Mohás M, Markó L, Laczy B, Cseh J, Mikolás E, Szijártó IA, Mérei A, Halmai R, et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br. J. Nutr.* 2011;106:383–389.
15. Bruce JI, Shuttleworth TJ, Giovannucci DR, Yule DI. Phosphorylation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in parotid acinar cells. A mechanism for the synergistic effects of cAMP on Ca²⁺ signaling. *J Biol Chem.* 2002;277:1340–1348.
16. Bruce JI, Straub SV, Yule DI. 2003. Crosstalk between cAMP and Ca²⁺ signaling in non-excitable cells. *Cell Calcium* 34: 431–444.
17. Centers for Disease Control and Prevention (2015) Diabetes public health resource. <http://www.cdc.gov/diabetes/>. Accessed June 2015.
18. Chen R, Fearnley IM, Peak-Chew SY, Walker JE. The phosphorylation of subunits of complex I from bovine heart mitochondria. *J Biol Chem.* 2004;279:26036–26045
19. Choi YH, Park S, Hockman S, Zmuda-Trzebiatowska E, Svennelid F, Haluzik M, Gavrilova O, Ahmad F, Pepin L, Napolitano M, Taira M, Sundler F, Stenson Holst L, Degerman E, Manganiello VC. Alterations in regulation of energy homeostasis in cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B-null mice. *J Clin Invest.* 2006;116(12):3240–51.
20. Costes S, Vandewalle B, Turrel-Cuzin C, Broca C, Linck N, Bertrand G, Kerr-Conte J, Portha B, Pattou F, Bockaert J, Dalle S. (2009) Degradation of cAMP-responsive element-binding protein by the ubiquitin-proteasome pathway contributes to glucotoxicity in beta-cells and human pancreatic islets. *Diabetes* 58(5):1105-15. PubMedPubMedCentralCrossRef

21. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006;49(4):744–7.
22. Degerman E, Manganiello V. PDE3B: An important regulator of energy homeostasis. In: Beavo JA, Francis SH, Houslay MD, editors. *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Health and Disease*. CRC Press; Boca Raton: 2007. pp. 79–99.
23. Degerman E., Ahmad F, Chung YW, Guirguis E, Omar B, Stenson L, Manganiello V. From PDE3B to the regulation of energy homeostasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Dec;11(6):676-82.
24. Della Fazia MA., Servillo G., Sassone-Corsi P. Cyclic AMP signalling and cellular proliferation: regulation of CREB and CREM. *FEBS Lett*. 1997 Jun 23;410(1):22-4.
25. Dessauer CW (2009) Adenylyl cyclase--A-kinase anchoring protein complexes: the next dimension in cAMP signaling. *Mol Pharmacol* 76(5):935-41
26. Di Benedetto G, et al. (2008) Protein kinase A type I and type II define distinct intracellular signaling compartments. *Circ Res*. 103(8):836-44.
27. DiPilato LM, Cheng X, Zhang J. Fluorescent indicators of cAMP and Epac activation reveal differential dynamics of cAMP signaling within discrete subcellular compartments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:16513–16518.
28. Duman RS., Nestler EJ. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. 6th edition, 1999. American Society for Neurochemistry.
29. Earl W. Sutherland., T.W. Rall. Fraction and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles. *J Biol Chem*, 1958, 232: 1077-1092.
30. Elliott AD, Ustione A, Piston DW. (2015) Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic α -cell by lowering cAMP. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 308(2):E130-43.
31. Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. (2012) Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria. *Cell* 151(2): 400-413
32. Feliciello A, Gottesman ME, Avvedimento EV. cAMP-PKA signaling to the mitochondria: protein scaffolds, mRNA and phosphatases. *Cell Signal*. 2005;17:279–287.
33. Fimia GM, Sassone-Corsi P. 2001. Cyclic AMP signaling. *J Cell Sci* 114: 1971–1972.
34. Fox KE, et al. (2006) Depletion of cAMP-response element-binding protein/ATF1 inhibits adipogenic conversion of 3T3-L1 cells ectopically expressing CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) alpha, C/EBP beta, or PPAR gamma2. *J Biol Chem* 281(52):40341-40353
PubMedCrossRef

35. Francis SH, Blount MA, Corbin JD (2011) Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular mechanisms and physiological function. *Physiol Rev* 91(2):651-690.
36. Francis SH, Blount MA, Corbin JD. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular mechanisms and physiological functions. *Physiol Rev.* 2011;91(2):651–90.
37. Furman B, Ong WK, Pyne NJ. Cyclic AMP signaling in pancreatic islets. *Adv Exp Med Biol.* 2010;654:281–304.
38. Gao T, McKenna B, Li C, Reichert M, Nguyen J, Singh T, Yang C, Pannikar A, Doliba N, Zhang T, Stoffers DA, Edlung H, Matshinsky F, Stein R, Stanger BZ (2014) Pdx1 maintains β cell identity and functions by repressing an α cell program. *Cell Metab* 19(2):259-271 PubMedPubMedCentralCrossRef
39. Geng W, Wang Z, Zhang J, Reed BY, Pak CY, Moe OW. Cloning and characterization of the human soluble adenylyl cyclase. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;288:C1305–1316.
40. Gerhardstein BL, Puri T, Chein AJ, Hosey MM (1999) Identification of the sites phosphorylated by cyclic AMP-dependent protein kinase on the beta 2 subunit of L-type voltage-dependent calcium channels. *Biochemistru* 38(32):10361-10370 PubMedCrossRef
41. Gian Maria Fimia, Paolo Sassone-Corsi. Cyclic AMP signalling. *Journal of Cell Science* 2001 114: 1971-1972.
42. Goraya TA, CooperDMF. 2005. Ca²⁺-calmodulin-dependent phosphodiesterase (PDE1): Current perspectives. *Cell Signal* 17: 789–797.
43. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(5):367–77.
44. Guirguis E, Hockman S, Chung YW, Ahmad F, Gavrilova O, Raghavachari N, Yang Y, Niu G, Chen X, Yu ZX, Liu S, Degerman E, Manganiello V (2013) A role phosphodiesterase 3B in acquisition of brown fat characteristics by white adipose tissue in male mice. *Endocrinology* 154(9):3151-3167 PubMedPubMedCentralCrossRef
45. Hardie DG. Sensing of energy and nutrients by AMP-activated protein kinase. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(4):891S–6.
46. Heimann E, Jones H, Resjö S, Manganiello VC, Stenson L, Degerman E (2010) Expression and regulation of cyclic nucleotide phosphodiesterases in human and rat pancreatic islets. *PLoS One* 5(12):e14191 PubMedPubMedCentralCrossRefADS
47. Heimann E, Jones HA, Resjö S, Manganiello VC, Stenson L, Degerman E. Expression and regulation of cyclic nucleotide phosphodiesterases in human and rat pancreatic islets. *PLoS One.* 2010;5(12):e14191.

48. Helling S, Vogt S, Rhiel A, Ramzan R, Wen L, Marcus K, Kadenbach B. Phosphorylation and kinetics of mammalian cytochrome c oxidase. *Mol Cell Proteomics* 2008
49. Hess KC, Jones BH, Marquez B, Chen Y, Ord TS, Kamenetsky M, Miyamoto C, Zippin JH, Kopf GS, Suarez SS, Levin LR, Williams CJ, Buck J, Moss SB. The “soluble” adenylyl cyclase in sperm mediates multiple signaling events required for fertilization. *Dev Cell.* 2005;9:249–259.
50. Houslay MD (2010) Underpinning compartmentalized cAMP signaling through targeted cAMP breakdown. *Trends Biochem Sci*35(2):91-100 PubMedCrossRef
51. Hui H, Nourparvar A, Zhao X, Perfetti R (2003) Glucagon-like peptide-1 inhibits apoptosis of insulin-secreting cells via a cyclic 5'-adenosine monophosphate-dependent protein kinase A- and a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology* 144(4):1444-1455 PubMedCrossRef
52. Hurley RL, Anderson KA, Franzone JM, Kemp BE, Means AR, Witters LA. The Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinases are AMP-activated protein kinase kinases. *J. Biol. Chem.* 2005;280:29060–29066.
53. Härndahl L, Jing X, Ivarsson R, Degerman E, Ahren B, Manganiello VC, Renström E, Holst LS (2002) Important role of phosphodiesterase 3B for the stimulatory action of cAMP on pancreatic beta-cell exocytosis and release of insulin. *J Biol Chem* 277(40):37446-37455 PubMedCentralCrossRef
54. Islam D, Zhang N, Wang P, Li H, Brubaker PL, Gaisano HY, Wang Q, Jin T. (2009) Epac is involved in cAMP-stimulated proglucagon expression and hormone production but not hormone secretion in pancreatic alpha-and intestinal L-cell lines. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296(1):E174-E181 PubMedCrossRef
55. Iwami G, et al. (1995) Regulation of adenylyl cyclase by protein kinase A. *J Biol Chem* 270(21):12481-12484 PubMedCrossRef
56. Jaiswal BS, Conti M. Calcium regulation of the soluble adenylyl cyclase expressed in mammalian spermatozoa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:10676–10681.
57. Jambal P, Masterson S, Nesterova A, Bouchard R, Bergman B, Hutton JC, Boxer LM, Reusch JE, Pugazhenti S (2003) Cytokine-mediated down-regulation of the transcription factor cAMP-response element-binding protein in pancreatic beta-cells. *J Biol Chem* 278:23055-23065 PubMedCrossRef
58. Jarnaess E, Tasken K. Spatiotemporal control of cAMP signalling processes by anchored signalling processes. *Biochem Soc Trans.* 2007;35:931–37.

59. Jhala US, Canettieri G, Sreaton RA, Kulkarni RN, Krajewski S, Reed J, Walker J, Lin X, White M, Montminy M (2003) cAMP promotes pancreatic beta-cell survival via CREB-mediated induction of IRS2. *Genes Dev* 17:1575-1580 PubMedPubMedCrossRef
60. Kai AK, Lam A, Chen Y, Tai AC, Zhang X, Lai AK, Yeung PK, Tam S, Wang J, Lam KS, Vanhoutte PM, Bos JL, Chung SS, Xu A, Chung SK (2013) Exchange protein activated by cAMP 1 (Epac1)- deficient mice develop β -cell dysfunction and metabolic syndrome. *FASEB J* 27(10):4122-4135 PubMedCrossRef
61. Kamenetsky M, et al (2006) molecular details of cAMP generation in mammalian cells: a tale of two systems. *J Mol Biol* 362(4):623-639 PubMedPubMedCentralCrossRef
62. Kang G, Chepurny O, Malester B, Rindler MJ, Rehmann H, Bos JL, Schwede F, Coetzee WA, Holz GG (2006) cAMP sensor Epac as a determinant of ATP-sensitive potassium channel activity in human pancreatic beta cells and rat INS-1 cells. *J Physiol* 573(Pt3):595-609 PubMedPubMedCentralCrossRef
63. Kashima Y, Miki T, Ozaki N, Miyazaki M, Yani H, Seino S (2001) Critical role of cAMP-GEFII-Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. *J Biol Chem* 276:46046-46053 PubMedCrossRef
64. Keravis T, Lugnier C (2010) Cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDE) and peptide motifs. *Curr Pharm Des* 16(9):1114-1125 PubMedCrossRef
65. Lee I, Salomon AR, Ficarro S, Mathes I, Lottspeich F, Grossman LI, Huttemann M. cAMP-dependent tyrosine phosphorylation of subunit I inhibits cytochrome c oxidase activity. *J Biol Chem*. 2005;280:6094–6100.
66. Leiser M, Fleischer N, (1996) cAMP-dependent phosphorylation of the cardiac-type alpha 1 subunit of the voltage-dependent Ca²⁺ channel in a murine pancreatic beta-cell line. *Diabetes* 45(10):1412-1418 PubMedCrossRef
67. Light PE, Manning Fox J, Riedel MJ, Wheeler MB (2002) Glucagon-like peptide-1 inhibits pancreatic ATP-sensitive potassium channels via a protein kinase A- and ADP-dependent mechanism. *Mol Endocrinol* 16(9):2135-2144 PubMedCrossRef
68. Lin B, Morris D, Chou JY (1997) The role of HNF 1 alpha, HNF3 gamma, and cyclic AMP in glucose-6-phosphatase gene activation. *Biochemistry* 36(46):14096-14106 PubMedCrossRef
69. Lindh R, Ahmad F, Resjö S, James P, Yang JS, Fales HM, Manganiello V, Degerman E. Multisite phosphorylation of adipocyte and hepatocyte phosphodiesterase 3B. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(4):584–92

70. Litvin TN, Kamenetsky M, Zarifyan A, Buck J, Levin LR. Kinetic properties of “soluble” adenylyl cyclase. Synergism between calcium and bicarbonate. *J Biol Chem.* 2003;278:15922–15926.
71. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011 Jul 26; [Epub ahead of print]
72. McKnight GS. 1991. Cyclic AMP second messenger systems. *Curr Opin Cell Biol* 3: 213–217.
73. Montminy MR., Gonzalez GA, Yamamoto KK. Regulation of cAMP-inducible genes by CREB. *Trends Neurosci.* 1990 May;13(5):184-8.
74. Morgan DG, Kulkarni R, Hurley JD, Wang ZL, Wang RM, Ghatei MA, Karlsen AE, Bloom SR, Smith DM (1998) Inhibition of glucose stimulated insulin secretion by neuropeptide Y is mediated via the U1 receptor and inhibition of adenylyl cyclase in RIN 5AH rat insulinoma cells. *Diabetologia* 41(12):1482-1491 PubMedCrossRef
75. Mullur R, Liu Y, Brent GA (2014) Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94(2):355-382 PubMedPubMedCentralCrossRef
76. Nilsson R, Ahmad F, Swärd K, Andersson U, Weston M, Manganiello V, Degerman E. Plasma membrane cyclic nucleotide phosphodiesterase 3B (PDE3B) is associated with caveolae in primary adipocytes. *Cell Signal.* 2006;18(10):1713–21.
77. Oestreich EA, Malik S, Goonasekera SA, Blaxall BC, Kelley GG, Dirksen RT, Smrcka AV. Epac and phospholipase Cepsilon regulate Ca²⁺ release in the heart by activation of protein kinase Cepsilon and calcium-calmodulin kinase II. *J. Biol. Chem.* 2009;284:1514–1522.
78. Okla M, Ha J, Temel RE, Chung S (2015) BMP7 drives human adipogenic stem cells into metabolically active beige adipocytes. *Lipids* 50(2):111-120 PubMedCrossRef
79. Omar B, Zmuda-Trzebiatowska E, Manganiello V, Göransson O, Degerman E. Regulation of AMP-activated protein kinase by cAMP in adipocytes: roles for phosphodiesterases, protein kinase B, protein kinase A, Epac and lipolysis. *Cell Signal.* 2009;21(5):760–766.
80. Pagnon J, et al. (2012) Identification and functional characterization of protein kinase A phosphorylation sites in the major lipolytic protein, adipose triglyceride lipase. *Endocrinology* 153(9):4278-4289 PubMedCrossRef
81. Papa S, Sardanelli AM, Scacco S, Technikova-Dobrova Z. cAMP-dependent protein kinase and phosphoproteins in mammalian mitochondria. An extension of the cAMP-mediated intracellular signal transduction. *FEBS Lett.* 1999;444:245–249.

82. Park SJ., Ahmad F, Philp A, Baar K, Williams T, Luo H., et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell*. 2012 Feb 3;148(3):421-33.
83. Peters RK, et al. (2008) Cyclic AMP (cAMP)-mediated stimulation of adipocyte differentiation requires the synergistic action of Epac- and cAMP-dependent protein kinase-dependent processes. *Mol Cell Biol* 28(11):3804-3816 PubMedPubMedCentralCrossRef
84. Pierce KL, Premont RT, Lefkowitz RJ. 2002. Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3: 639–650.
85. Pilch PF, Liu L. Fat caves: caveolae, lipid trafficking and lipid metabolism in adipocytes. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(8):318–24.
86. Prabu SK, Anandatheerthavarada HK, Raza H, Srinivasan S, Spear JF, Avadhani NG. Protein kinase A-mediated phosphorylation modulates cytochrome c oxidase function and augments hypoxia and myocardial ischemia-related injury. *J Biol Chem*. 2006;281:2061–2070.
87. Quinn PG, Granner DK (1990) Cyclic AMP-dependent protein kinase regulates transcription of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene but not binding of nuclear factors to the cyclic AMP regulatory element. *Mol Cell Biol* 10:3357-3364 PubMedPubMedCentralCrossRef
88. Rahn Landstrom T., Mei J., Karlsson M., Manganiello V, Degerman E., Down-regulation of cyclic-nucleotide phosphodiesterase 3B in 3T3-L1 adipocytes induced by tumour necrosis factor alpha and cAMP. *Biochem J*. 2000;346(Pt2):337-43.
89. Ravnskjaer K, Madiraju A, Montminy M. Role of the cAMP Pathway in Glucose and Lipid Metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2016;233:29-49.
90. Rosen ED, Spiegelman BM (2014) What we talk about when we talk about fat. *Cell* 156(1-2):20-44 PubMedPubMedCentralCrossRef
91. Ryden M., Arner PJ. Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue-from signalling mechanisms to clinical implications. *Intern Med*. 2007;262(4):431-438.
92. Sahu A, Metlakunta AS. Hypothalamic phosphatidylinositol 3-kinase-phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway of leptin signalling is impaired following chronic central leptin infusion. *J Neuroendocrinol*. 2005;17(11):720–6.
93. Sahu A. A role of phosphodiesterase-3B pathway in mediating leptin action on proopiomelanocortin and neurotensin neurons in the hypothalamus. *Neurosci Lett*. 2010;479(1):18–21.

94. Sahu A. Intracellular leptin-signaling pathways in hypothalamic neurons: the emerging role of phosphatidylinositol-3 kinase-phosphodiesterase-3B-cAMP pathway. *Neuroendocrinology*. 2011;93(4):201–10.
95. Saida K, Van Breemen C (1984) Cyclic AMP modulation of adrenoreceptor-mediated arterial smooth muscle contraction. *J Gen Physiol* 84(2):307-318 PubMedCrossRef
96. Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet*. 2010;375(9733):2267–77.
97. Sardanelli AM, Technikova-Dobrova Z, Scacco SC, Speranza F, Papa S. Characterization of proteins phosphorylated by the cAMP-dependent protein kinase of bovine heart mitochondria. *FEBS Lett*. 1995;377:470–474.
98. Sassone-Corsi P. The cyclic AMP pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012 Dec 1;4(12). pii: a011148.
99. Schmidt M, Evellin S, Weernink PA, von Dorp F, Rehmann H, Lomasney JW, Jakobs KH. A new phospholipase-C-calcium signalling pathway mediated by cyclic AMP and a Rap GTPase. *Nat. Cell Biol*. 2001;3:1020–1024.
100. Schudt C, Hatzelmann A, Beume R, Tenor H. Phosphodiesterase inhibitors: history of pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;204:1–46.
101. Sreaton RA, Conkright M, Katoh Y, Best JL, Canettieri G, Jeffries S, Guzman E, Niessen S, Yaters IR, 3rd, Takemori H, Okamoto m, Montminy M (2004) The CREB coactivator TORC2 functions as a calcium- and cAMP-sensitive coincidence detector. *Cell* 119:61-74 PubMedCrossRef
102. Sculptoreanu A, Scheuer T, Catterall WA (1993) Voltage-dependent potentiation of L-type Ca²⁺ channels due to phosphorylation by cAMP-dependent protein kinase. *Nature* 364(6434):240-243 PubMedCrossRefADS.
103. Seematter G, et al. (2004) Relationship between stress, inflammation and metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7(2):169-173 PubMedCrossRef
104. Sette C, Iona S, Conti M (1994) The short-term activation of a rolipram-sensitive, cAMP-specific phosphodiesterase by thyroid-stimulating hormone in thyroid FRTL-5 cells is mediated by a cAMP-dependent phosphorylation. *J Biol Chem* 269(12):9245-9252 PubMed
105. Siersbaek R, et al. (2014) Molecular architecture of transcription factor hotspots in early adipogenesis. *Cell Rep* 7(5):1434-1442. PubMedCrossRef
106. Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J. Nutr. Biochem*. 2005;16:449–466

107. Signorile A, Sardanelli AM, Nuzzi R, Papa S. Serine (threonine) phosphatase(s) acting on cAMP-dependent phosphoproteins in mammalian mitochondria. *FEBS Lett.* 2002;512:91–94.
108. Sinnarajah S, et al. (2001) RGS2 regulates signal transduction in olfactory neurons by attenuating activation of adenylyl cyclase III. *Nature* 409(6823):1051-1055
PubMedCrossRefADS
109. Smith DL, Pozueta J, Gong B, Arancio O, Shelanski M. Reversal of long-term dendritic spine alterations in Alzheimer disease models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009;106:16877–16882.
110. Smith FD, et al (2013) Intrinsic disorder within an AKAP-protein kinase A complex guides local substrate phosphorylation. *Elife* 2:e01319 PubMedPubMedCentral
111. Soderling TR, Hickenbottom J, Reimann EM, Hunkeler FL, Walsh DA, Krebs EG (1970) Inactivation of glycogen synthetase and activation of phosphorylase kinase by muscle adenosine 3', 5' – monophosphate-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 245:6317-6328
PubMedstuder RK, Borle AB (1982) Differences between male and female rats in the regulation of hepatic glycogenolysis. The relative role of calcium and cAMP in phosphorylase activation by catecholamines. *J Biol Chem* 257(14):7987-7993 PubMed
112. Studer RK, Snowdowne KW, Borle AB (1984) Regulation of hepatic glycogenolysis by glucagon in male and female rats. Role of cAMP and Ca²⁺ and interactions between epinephrine and glucagon. *J Biol Chem* 259(6):3596-3604 PubMed
113. Sun X, Dang F, Zhang D, Yuan Y, Zhang C, Wu Y, Wang Y, Liu Y (2015) Glucagon-CREB/CRTC2 signaling cascade regulates hepatic BMAL1 protein. *J Biol Chem* 290(4):2189-2197 PubMedCrossRef
114. Tasken K, Skalhegg BS, Tasken KA, Solberg R, Knutsen HK, Levy FO, Sandberg M, Orstavik S, Larsen T, Johansen AK, et al. 1997. Structure, function and regulation of human cAMP-dependent protein kinases. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 31: 191–203.
115. Taylor SS, Knighton DR, Zheng J, Ten Eyck LF, Sowadski JM. 1992. Structural framework for the protein kinase family. *Annu Rev Cell Biol* 8: 429–462.
116. Thompson PE, Manganiello V, Degerman E. Re-discovering PDE3 inhibitors--new opportunities for a long neglected target. *Curr Top Med Chem.* 2007;7(4):421–36.
117. Thomson M. Evidence of undiscovered cell regulatory mechanisms: phosphoproteins and protein kinases in mitochondria. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59:213–219.
118. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis KP. TNF-alpha and obesity. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:145-156.

119. Um JH, Park SJ, Kang H, Yang S, Foretz M, McBurney MW, Kim MK, Viollet B, Chung JH. AMP-activated protein kinase-deficient mice are resistant to the metabolic effects of resveratrol. *Diabetes*. 2010;59:554–563.
120. Valverde I, et al (1979) Calmodulin activation of adenylate cyclase in pancreatic islets. *Science* 206(4415):225-227 PubMedCrossRefADS
121. Van Marken Lichtenbelt WD et al (2009) Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 360(15):1500-1508 PubMedCrossRef
122. Virtanen KA, et al (2009) Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 360(15):1518-1525 PubMedCrossRef
123. Vives-Bauza C, Yang L, Manfredi G. Assay of mitochondrial ATP synthesis in animal cells and tissues. *Methods Cell Biol*. 2007;80:155–171.
124. Walsh DA, Perkins JP, Krebs EG (1968) An adenosine 3', 5' – monophosphate-dependent protein kinase from rabbit skeletal muscle. *J Biol Chem* 243(13):3763-3795 PubMed
125. Walz HA, Härndahl L, Wierup N, Zmuda-Trzebiatowska E, Svennelid F, Manganiello VC, Ploug T, Sundler F, Degerman E, Ahrén B, Holst LS. Early and rapid development of insulin resistance, islet dysfunction and glucose intolerance after high-fat feeding in mice overexpressing phosphodiesterase 3B. *J Endocrinol*. 2006;189(3):629–41.
126. Walz HA, Wierup N, Vikman J, Manganiello VC, Degerman E, Eliasson L, Holst LS. Beta-cell PDE3B regulates Ca²⁺-stimulated exocytosis of insulin. *Cell Signal*. 2007;19(7):1505–13.
127. Watson PA., Vinson C, Nesterova A, Reusch JE. Content and activity of cAMP response element-binding protein regulate platelet-derived growth factor receptor-alpha content in vascular smooth muscles. *Endocrinology*. 2002 Aug;143(8):2922-9.
128. Wauman J, Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci*. 2011;17:2771–93.
129. Welters HJ, Diakogiannaki E, Mordue JM, Tadayyon M, Smith SA, Morgan NG (2006) Differential protective effects of palmitoleic acid and cAMP on caspase activation and cell viability in pancreatic beta-cells exposed to palmitate. *Apoptosis* 11(7):1231-1238 PubMedCrossRef
130. Whittle AJ, Carobbio S, Martins L, Slawik M, Hondares E, Vasquez MJ, Morgan D, Csikas RI, Gallego R, Rodriguez-Cienca S, Dale M, Virtue S, Villarroya F, Cannon B, Rahmouni K, Lopez M, Vidal-Puig A (2012) BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell* 149(4):871-885. PubMedPubMedCentralCrossRef

131. Wong W, Scott JD. 2004. AKAP signaling complexes: Focal points in space and time. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5: 959–970.
132. Woods A, Dickerson K, Heath R, Hong SP, Momcilovic M, Johnstone SR, Carlson M, Carling D. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells. *Cell Metab.* 2005;2:21–33.
133. Wu KY, Zippin JH, Huron DR, Kamenetsky M, Hengst U, Buck J, Levin LR, Jaffrey SR. Soluble adenylyl cyclase is required for netrin-1 signaling in nerve growth cones. *Nat Neurosci.* 2006;9:1257–1264.
134. Xiao B., Sanders MJ, Underwood E., Heath R., Mayer FV, Carmena D, Jing C, Walker PA, Eccleston JF, haire LF., et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature.* 2011; 472:230-233.
135. Yabe D, Seino Y (2011) Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol* 107(2):248-256
PubMedCrossRef
136. Yoshimasa t, et al. (1987) Cross-talk between cellular signaling pathways suggested by phorbol ester-induced adenylyl cyclase phosphorylation. *Nature* 327(6117):67-70
PubMedCrossRefADS
137. Yosida M, Dezaki K, Uchida K, Kodera S., Lam NV, Ito K, Rita RS, Yamada H, Shimomura K, Ishikawa SE, Sugawara H, Kawakami M, Tominaga M, Yada T, Kakei M (2014) Involvement of cAMP/EPAC/TRPM2 activation in glucose- and incretin-induced insulin secretion. *Diabetes* 63(10):3394-3403
PubMedCrossRef
138. Zaccolo M (2011) Spatial control cAMP signaling in health and disease. *Curr Opin Pharmacol* 11(6):649-655
PubMedPubMedCentralCrossRef
139. Zaccolo M, Pozzan T (2002) Discrete microdomains with high concentration of cAMP in stimulated rat neonatal cardiac myocytes. *Science* 295(55602):1711-1715
PubMedCrossRefADS
140. Zaccolo M, Pozzan T. 2003. cAMP and Ca²⁺ interplay: A matter of oscillation patterns. *Trends Neurosci* 26: 53–55.
141. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, Nuswinow DA, Sun X, Landais S, Kodama Y, Brenner DA, Montminy M, Kay SA (2010) Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 16(10):1152-1156
PubMedPubMedCentralCrossRef
142. Zhang HH, Halbleib M., Ahmad F., Manganiello VC., Greenderg AS. Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of

- extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*. 2005;51(10):2929-35.
143. Zhao AZ, Bornfeldt KE, Beavo JA. Leptin inhibits insulin secretion by activation of phosphodiesterase 3B. *J Clin Invest*. 1998;102:869–73.
144. Zhao AZ, Stenson Holst L. Regulation of cAMP levels by PDE3B-Physiological implications in energy balance and insulin secretion. In: Beavo JA, Francis SH, Houslay MD, editors. *Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases in Health and Disease*. CRC Press; 2007. pp. 347–361.
145. Zhao AZ, Zhao H, Teague J, Fujimoto W, Beavo JA (1997) Attenuation of insulin secretion by insulin-like growth factor 1 is mediated through activation of phosphodiesterase 3B. *Proc Natl Acad Sci USA* 94(7):3223-3228 PubMedPubMedCentralCrossRefADS
146. Ziegler MG, et al (2012) Epinephrine and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 14(1):1-7 PubMedCrossRef
147. Zippin JH, et al. (2004) Bicarbonate-responsive “soluble” adenylyl cyclase defines a nuclear cAMP microdomain. *J Cell Biol* 164(4):527-534 PubMedPubMedCentralCrossRef.
148. Zmuda-Trzebiatowska E, Manganiello V, Degerman E. Novel mechanisms of the regulation of protein kinase B in adipocytes; implications for protein kinase A, Epac, phosphodiesterases 3 and 4. *Cell Signal*. 2007;19(1):81–6.
149. Боннер Дж., Гормоны миксомицетов и млекопитающих, в кн.: Молекулы и клетки, пер. с англ., в. 5, М., 1970.
150. Васильев В. Ю., Гуляев Н. Н., Северин Е. С., Циклический аденозинмонофосфат — биологическая роль и механизм действия, «Журнал Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева», 1975, т. 20, № 3.
151. Доман Н. Г., Феденко Е. П., Биологическая роль циклического АМФ, «Успехи биологической химии», 1976, т. 17;

1.4. Funcționarea sistemului de hemostază în bolile hepatice.

Ficatul joacă un rol important în menținerea hemostazei, reprezentând locul de sinteză pentru majoritatea proteinelor necesare pentru regularea procesului de coagulare, factorilor anticoagulanți și componentelor sistemului fibrinolitic ce este sintetizat de celulele hepatice. În literatura cunoscută în domeniu se evidențiază dereglările sistemului de hemostază în boli hepatice avansate, dar mai puține cercetări elucidează starea sistemului de coagulare la etapele inițiale ale bolilor cronice difuze ale ficatului.

Sistemul hemostazei și bolile cronice difuze ale ficatului.

Sistemul hemostazei este un sistem biologic, care asigură, pe de o parte, menținerea în stare lichidă a sângelui și, de altă parte, previne și oprește hemoragia. Integritatea peretelui vascular este factorul primar de prevenire a hemoragiei. În orice moment se poate crea o breșă la nivelul peretelui vascular, însă mecanismele de oprire a sângerării intervin prompt și eficient. Pentru menținerea sângelui în stare de fluiditate hemostaza se realizează rapid în etape, la intervale de zecimi de secunde:

1. faza vasculară,
2. faza trombocitară,
3. faza de activare a factorilor de coagulare (coagularea propriu zisă),
4. faza de fibrinoliză fiziologică,
5. faza de acțiune a sistemului monocit-macrofag (SRH) care epurează din circulație monomerii de fibrină A și B, produșii de degradare ai fibrozei (PDF) precum factorii coagulării activați în exces,
6. faza reologică, mecanică, prin care fluxul sanguin spală locul leziunii endotelial micșorând numărul trombocitelor și factorilor de coagulare și de fibrinoliză,
7. faza de acțiune a anticoagulanților naturali, care finalizează hemostaza (Della Mut Popescu 1994).

Anterior sistemul de coagulare era considerat factor de bază al hemostazei. În prezent se cunoaște că leziunea peretelui vascular este urmată de reacția vaselor și a celulelor sanghuine – trombocitelor, dar și eritrocitelor, deși într-o măsură mai mică. Această reacție vascular-trombocitară este definită ca hemostază primară. Coagularea reprezintă hemostaza secundară (hemostaza de coagulare). Ambele mecanisme se includ consecutiv, iar în limite de timp mai prelungite funcționează concomitent și interdependent.

1. **Faza vasculară.** După lezarea integrității vasculare se distruge bariera endotelială și se dezvoltă reacția locală vasoconstrictorie. Acest proces are la bază un reflex direct de axon cu suport biochimic al serotoninei, din celulele endoteliale este eliberată endotelina I cu acțiune puternică vasoconstrictoare. Fenomenul de vasoconstricție micșorează lezarea vasculară, dar nu este suficient pentru oprirea definitivă a sângerării. La nivel endotelial sunt sintetizați factorii necesari pentru a se produce adeziunea trombocitelor de colagen (antigenul factorului VIII – factorul Willebrand) cu formarea dopului trombocitar. În stratul subendotelial al vaselor predomină stimulatorii ai hemostazei, cum este colagenul. Colagenul, localizat în stratul subendotelial, stimulează hemostaza trombocitară prin favorizarea adeziunii trombocitare. De asemenea, colagenul este stimulator și al hemostazei intrinseci (de coagulare) prin activarea factorului XII concomitent cu inițierea sistemului fibrinolic. Stratul subendotelial mai conține și proteoglicane, care posedă efecte inhibitorii asupra coagulării sângelui.

2. **Faza trombocitară** constă din următoarele etape: adeziune, agregare, secreție trombocitară (cu eliberarea unor mediatori ai coagulării în circuitul sanguin) și participare în fibrinoliză. Trombocitele participă la menținerea rezistenței și funcției normale ale microvaselor. La normal, endoteliul captează $\geq 5\%$ din trombocitele ce se conțin într-un microlitru de sânge timp de 24 ore (≈ 35000), care alimentează endoteliul (funcție angirotrofică). Formarea dopului trombocitar după leziunea vasculară începe cu adeziunea (lipirea) trombocitelor de structurile subendoteliale (membrana bazală) în primele 3-10 secunde după ce s-a produs breșa. Sub acțiunea colagenului trombocitele își modifică forma și capătă posibilitatea de aderare la țesutul conjunctiv, dar și devin capabile să se lipească între ele. Concomitent se formează conglomerate trombocitare cu un număr variat de celule (3-20), care, de asemenea, se lipesc de trombocitele adesonate primar. În rezultat se formează dopul hemostatic, care umple breșa vasculară în 1-3 minute. În realizarea acestei etape participă co-factorul plasmatic de adeziune a trombocitelor către colagen – factorul Willebrand, o licoproteină produsă de endoteliu. Acest factor se leagă de trombocit prin intermediul unor receptori specifici pentru glicoproteinele Ib.

Adezivitatea trombocitară se prelungește prin următoarele două mecanisme. Primul este realizat de fibrinectina, secretată de celulele endoteliale. Sub acțiunea lor crește capacitatea de aderare la membrana trombocitului. Al doilea mecanism se desfășoară cu participarea fibrinogenului circulant. Prin intermediul lanțului γ el se va atașa la suprafața trombocitului la nivelul glicoproteinelor IIb și IIIa. În așa mod se crează punți de macromoleculare între trombocite. Trombocitele pot acumula acest factor în granulele sale și îl vor elimina în stare activă ("reacție de eliberare") pe etape din granule de tip I-IV.

Etapele reacției de eliberare sunt:

- 1) "*Pregătire*" – granulele compacte din interiorul trombocitului se deplasează spre centru, concomitent se dilată canalele din interiorul celulei;
- 2) "*Reacția precoce de eliberare*" – din celulă sunt eliberate granulele tip I (conțin substanțe nonproteice: ATP, ADP, serotonină, pirofosfat, adrenalină, calciu) și tip II (conțin proteine cu masă moleculară mică, factorul Willebrand, fibrinogen, β -tromboglobulină, factorul mitogen de stimulare a sintezei ADN și a divizării celulare și 2 tipuri ale factorului plachetar antiheparinic: factorul IV trombocitar, PF-I);
- 3) "*Reacția de eliberare tardivă*" – din trombocite se secretă granule de tipurile III și IV (conțin hidrolaze acide, care se secretă doar sub acțiunea trombinei și colagenului).

Agregarea trombocitară este etapa ce urmează după adeziune. Ea se realizează de o serie de agoniști (stimulatori) care acționează consecutiv și interdependent: colagen, ADP, acid arahidonic cu derivații săi, adrenalină, trombină.

Agregarea trombocitară se desfășoară în 2 „valuri”. Primul „val” se petrece în prezența ADP-ului din zona endotelială și a fibrelor de colagen.

Acțiunea agregantă a ADP-ului este foarte puternică, din aceasta cauză ea a fost denumită ca hormona agregant de către Hoving. Al doilea „val” de agregări este mai puternic și mai prelungit. În realizarea agregării trombocitelor la această etapă participă tromboxanul A_2 (TXA_2) al proteoglicanelor, care apare din fosfolipidele membranei trombocitare lezate sub acțiunea cicloxigenazei. TXA_2 provoacă o contracție nu numai a citoscheletului trombocitar, dar și a fibrelor musculare din media vasului. Acest mecanism dereglează membrana trombocitului, ea devine neregulată, fapt care ameliorează agregarea celulelor între ele. Trombocitele secretează diferite substanțele intracelulare: ionii de Ca^{+++} și Mg, factorii 3 și 4 trombocitari, serotonina, factorul de creștere a trombocitelor. Reacția de eliberare a ”factorilor intraplastici”, consolidarea și formarea de către fibrină a dopului trombocitar sunt finalizate de către trombină, care este un factor important al agregării. Trombina, datorită interacțiunii sale cu glicoproteina membrana V, formează receptori pe suprafața trombocitelor. Acești receptori sunt capabili să interacționeze cu factorii de coagulare X și V. După fixarea de trombocit, factorul Xa devine protejat de acțiunea anticoagulantă a antitrombinei III și heparinei.

Agregarea trombocitară se realizează cu participarea ionilor de calciu și magneziu, a factorului fosfolipidic, cofactorilor plasmatici (albumină), factorilor plasmatici termostabil și termolabil, unor componente plasmatică γ –globulinice, fibrinogenului, factorilor plasmatici ai complexului protrombinic. În urma acestui val de agregare și secreție se formează o masă amorfă din resturile de trombocite, care se localizează la nivelul breșei vasculare pe care o acoperă. La nivel de microcirculație hemostaza trombocitară poate fi suficientă pentru oprirea sângerării. Pe când în vasele de calibru mai mare dopul trombocitar, dacă nu este consolidat de fibrină, poate stopa hemoragia numai temporar. Presiunea din patul vascular nu permite o staționare de durată în locul leziunii a dopului trombocitar. Prin urmare, în caz de leziune a vasului, reacția primară vasculară (I) a organismului, însoțită de spasm local (cu participarea serotoninei), este urmată de faza trombocitară (II), caracterizată de adeziune și agregare a sângelui. Faza a III-a de coagulare are drept scop final generarea plimerilor de fibrină. Acestea vor forma rețeaua de fibrină în jurul trombusului alb trombocitar, rezultând cheagul roșu mai stabil.

În trombocite au fost găsiți numeroși factori care participă la coagularea sângelui. Acești factori sunt adsorbiți pe suprafața trombocitară din mediul extern sau nimeresc în interiorul celulei prin intermediul canalelor plachetare. În opinia White trombocitele participă atât de activ la hemostază, încât este dificil de apreciat limita între plasmă și trombocit. Către factorii cei mai activi trombocitari, implicați în coagulare se referă:

- a) Factorul al III-lea plachetar (FP-3), prezentat de un complex lipoproteic, la nivelul căruia se organizează și se accelerează interacțiunea factorilor plasmatici. În plus, FP-3, prin atașarea factorilor IX și X activați îi protejează de inactivare de către anticoagulanții fiziologici – antitrombina III și complexul heparin-antitrombin III (AT-III);
- b) Factorii membranari eritrocitari (eritrocitina, eritrofosfatida) posedă acțiune activatorie asupra coagulării sângelui;
- c) Către factorii trombocitari ce participă la coagulare se referă și factorul al IV-le plachetar (FP-4), constituit din două proteine cu molecule mici, aflate în granule de tip II. Acest factor posedă acțiune antiheparinică și potențiază agregarea trombocitelor și eritrocitelor;
- d) Componenta fibrinoplastică a trombocitelor răspunde de sensibilitatea fibrinogenului la trombină;
- e) Factorul de accelerare a polimerizării fibrin-monomerilor și trombostenina, care participă la modificarea formei trombocitelor, sunt implicate în ”reacția de eliberare” cu transformarea ATP în ADP, fixarea trombocitelor de subendoteliu, consolidarea trombusului trombocitar și retracția chiagului.
- f) În procesele de coagulare mai participă și substanțele precum ADP. Adrenalina se eliberează la activarea trombocitelor (accelerarea transformării factorilor XII și XI în forma activă).

În rezultatul agregării trombocitelor și eliberării factorilor trombocitari și plasmatici, adsorbiți de trombocite, se activează sistemul kininogen-kalikrein. Astfel se inițiază ”cascada” coagulativă, formându-se trombina activată – cercul vicios ”peroxidare-coagulare” se încheie.

Hemostaza coagulativă sau sistemul de coagulare

Hemostaza coagulativă, deși se numește secundară, se include în proces nu doar consecutiv celei primare (vascular-trombocitare), dar pe o perioadă de timp funcționează concomitent cu hemostaza primară. Coagularea sângelui reprezintă un proces enzimatic în cascadă, în care proenzimele se activează consecutiv. Tromboplastinele, care sunt procoagulanți, se transformă în enzime active – trombine, contribuind la formarea fibrinei insolubile din fibrinogen solubilă circulantă. Fibrina insolubilă participă la consolidarea trombusului.

Coagularea se realizează prin două mecanisme principale distincte – intrinsec și extrinsec. *Calea intrinsecă* este inițiată de contactul sângelui cu zona subendotelială a vaselor distruse, unde în prezența masei trombocitare concentrate pe această leziune, a fibrelor de colagen și altor componente se activează factorul XII de contact Hageman. În această reacție participă 2 proteine plasmatiche: prekalicreina transformată în kalikreină de către factorul XII și kininogenul. În lipsa lor factorul XII poate fi activat, dar la o rată de 50-100 de ori mai reudă. Calea intrinsecă se realizează fără suplimentarea din exterior a tromboplastinei tisulare, deci din contul resurselor

plasmatică intrinseci. După ce a fost activat factorul XII, în mod consecutiv devin activi factorii XI, IX, VIII. Ultimii doi formează un produs cu acțiune activatorie pentru factorul X, cu alte cuvinte, conduc la formarea activității protrombinazice. De unul singur, factorul X activat posedă acțiune protrombinazică joasă, dar care se amplifică de 1000 ori sub influența factorului V sau AC-globulinei. În mod similar acțiunea factorului IX asupra factorului X este amplificată de mii de ori de către factorul VIII (globulina antihemofilică).

Matricea oricărui trombus este compusă din fibre de fibrină, care se formează din molecule de fibrinogen (factor I) datorită secționării enzimatică de către trombină a 4 fibrinopeptide (peptida A și peptida B). Părțile restante ale moleculelor de fibrinogen (fibrinomerii) se unesc între ele în formă de lanțuri lungi de fibrinopolimer. Factorul XIII fibrinostabilizator (transglutaminaza plasmatică) consolidează fibrinopolimerii prin legături suplimentare, iar fibrina devine insolubilă în uree și în alți dizolvanți. Activatorul de bază pentru factorul XIII este trombina.

Trebuie de menționat că plasma nu conține trombină matură, dar este prezent precursorul ei neactiv – protrombina (factorul II). Protrombina este transformată în trombină datorită *mecanismului extrinsec* de coagulare. Acest mecanism se inițiază după pătrunderea din țesuturi sau din leucocite în plasmă a factorului de tromboplastină (factorul III), care se referă către lipoproteide. Factorul III interacționează cu factorul VII (proconvertina) în prezența ionilor de Ca (factorul IV) și formează rapid un activator al factorului X. Acesta este componentă de bază a protrombinazei, deoarece transformă protrombina în trombină (factorul I_{II}). Hemostaza coagulativă se realizează ”în cascadă” și se datorează activizării consecutive a proenzimelor. Fiecare precursor, după ce devine activ acționează ca activator al reacției următoare. Cu toate acestea, nu toți factorii de coagulare sunt proenzime. La etape diferite de coagulare se formează complexe lipoproteice și se activează factorii enzimatici, iar componentele nonenzimatice accelerează acest proces.

Se acceptă clasificarea factorii de coagulare plasmatici în două grupuri: enzimatic și nonenzimatic. Către grupul enzimatic se referă factorii XII, XI-IX, VII, X și II. Factorii nonenzimatici sunt: I, V, și VIII. A fost stabilit că după activare trombocitele elimină nucleotide, ADP, eicosanoide, TxA₂, serotonină, lipoproteide, fosfolipide și alți factori de coagulare (VLDL, chilomicroni). În condiții fiziologice (de normă) calea intrinsecă nu este foarte importantă. Pe când în stări patologice, în special, în caz de hiperlipidemie, datorită contactului cu particulele lipoproteice, acest mecanism de coagulare este activizat și contribuie la dezvoltarea aterosclerozei. Calea intrinsecă poate fi activizată prin contactul vaselor cu bacteriile cu formare ulterioară de microtrombi.

Tabel

Factorii coagulării primare

Factorul	Denumirea	Mecanismul activării	Caracteristica
Prekalicreina (PK)	Factorul Fletcher	Intrinsec	Funcționează cu HMVVK și factorul XII
HMVVK (kininogen cu molaritate înaltă)	Activator de contact (Fitzgerald, Flaubeac Williams factor)	-//-	Cofactor al kalicreinei, factor de activare a factorului XII, necesar la activarea factorului XIIa de către factorul XI, precursor al bradikininei (potențează vasodilatarea și induce spasmul musculaturii netede)
I	Fibrinogen	Intrinsec și Extrinsec	
II	Protrombina	-//-	Conține segmentul N-term gla
III	Factorul tisular, Tromboplastina tisulară	Extrinsec	
IV	Calciu	Intrinsec și Extrinsec	
V	Proaccelerin, factor labil, accelerator (AC-) globulin	Intrinsec și Extrinsec	Protein-cofactor
VI (similar cu Va)	Accelerina	Intrinsec și Extrinsec	Vezi Va și Factor V
VII	Proconvertina, Cotromboplastina, Accelerator al conversiei serice a protrombinei (SPCA)	Extrinsec	Endopeptidaza cu reziduri gla
VIII	Factorul antihemofilic A, Globulina antihemofilică (AHG)	Intrinsec	Protein-cofactor
IX	Factorul antihemofilic B, Christmas factor, Componenta plasmatică a	Intrinsec	Endopeptidaza cu reziduri gla

	tromboplastinei (PTC)		
X	Factorul Stuart- Power	Intrinsec și Extrinsec	-//-
XI	Precursorul plasmatic al tromboplastinei (PTA)	Intrinsec	Endopeptidaza
XII	Factorul Hageman	Intrinsec	Endopeptidaza
XII	Protransglutaminaza (FSF)	Intrinsec și Extrinsec	Transpeptidaza

Clasificarea funcțională a factorilor de coagulare

Factorul	Zimogenele proteazelor serinice	Activitatea (mecanismul de acțiune)
XII	Activat de către kinikogenul cu molecularitate înaltă (HMOVVK) și kaliceină. Cuplează sedimentul	
XI	Activat de către factorul XIIa	
IX	Activat de către factorul XIa în prezența Ca ²⁺	
VII	Activat de către trombină în prezența Ca ²⁺	
X	Activat pe suprafața trombocitelor activate cu ajutorul complexului tenazic și factorului VIIa în prezența factorului tisular și Ca ²⁺	
II	Activat pe suprafața trombocitelor activate cu ajutorul complexului protrombinazic	

Cofactori	Activitatea (mecanismul de acțiune)
VIII	Activat de către trombină; factor VIIIa – este cofactor la activarea factorului X cu ajutorul factorului IX
V	Activat de către trombină; factor Va – este cofactor al activării protrombinei de către factorul Xa
III (tisular)	Este o glicoproteină subendotelială de suprafață celulară care acționează ca cofactor al factorului VII
Fibrinogen	Activitatea (mecanismul de acțiune)
Factor I	Transformat de trombină cu formarea chiagului de fibrină
Transglutaminaza	Activitatea (mecanismul de acțiune)
Factor XIII	Activat de către trombină în prezența Ca ²⁺ , stabilizează cheagul fibrinic cu legături covalente încrucișate
Alte (protein	Activitatea (mecanismul de acțiune)

reglatorii)		
Factorul Willebrand	Von	În legătură cu țesutul conjunctiv subendotelial. Servește ca punte între glicoproteina GPIb IX trombocitelor și colagen
Proteina C		Activează proteina Ca prin cuplarea trombinei cu trombomodulina, apoi distruge factorii VIIIa și Va
Proteina S		Acționează ca cofactor al proteinei C, ambele proteine conțin glareziduri
Trombomodulina		Proteină de pe suprafața celulelor endoteliale, cuplează trombina, care apoi activează proteina C
Antitrombina III		Inhibitor important al coagulării, controlează activitatea trombinei și a factorilor IXa, Xa, XIa și XIIa

Schema de hemostază prezentată este completată cu date noi. A fost stabilit că activarea etapelor inițiale de coagulare se realizează cu participarea componentelor sistemului kalicrein-kininic. Sistemul kalicrein-kininic reprezintă un complex de proteine, care, în stare activă, favorizează eliberarea kininelor vasoactive. Kininele sunt eliberate din kininogenul cu molecularitate înaltă (HMWR) și cu molecularitate joasă (LTWK) în rezultatul activării de către kalicreina tisulară sau kalikreina plasmatică. Kalicreina, de facto, este prezentă în pre-forma neactivă. Kininele sunt implicate în mai multe procese de ordin fiziologic și patologice. Acestea modulează circulația sanguină, presiunea arterială (modularea sistemului renin-angiotenzinic), coagularea sanguină, proliferarea și creșterea celulară, angiogeneza, apoptoza, inflamația. Acțiunea kininelor asupra celulelor endoteliale se manifestă prin: dilatarea vaselor și creșterea permeabilității vasculare, eliberarea din țesuturi a activatorului de plasminogen (tPA), stimularea producerii oxidului de azot (NO), favorizarea mobilizării acidului arahidonic și prostaciclina (PGI₂) din celulele endoteliale.

În această lucrare se pune accentul pe elucidarea acțiunii lor asupra hemostazei. Din totalitatea kininelor importante suntem interesați în prezentarea bradikininei, care este eliberată din HMWR. Precalicreina plasmatică posedă acțiune activatorie asupra calicreinei și în rezultatul unei serii de procese metabolice din HMWR se eliberează bradikinina. Bradikinina este un peptid aminoacidic vasoactiv (9-amino acid vasoactive peptide), responsabil de vasodilatație cu dereglarea permeabilității vasculare. Plasma conține un sistem formator de kinine, compus din factorii XII și XI, prekalicreină și HMWR (kininogen cu molecularitate înaltă). Factorul XII, prekalicreina și HMWR se leagă reversibil cu celulele endoteliale, trombocitele, granulocitele prin reacții Zn-dependente. Ulterior se petrece contactul cu factorul XII (sarcină negativă),

cuplarea și autoactivarea lui de către factorul XIIa. Factorul XIIa transformă prekalicreina în kaliceină, apoi kaliceina dezintegrează HMWR cu eliberarea bradikininei.

De asemenea, are loc activarea reciprocă a factorului XII de către kaliceina eliberată în procesul amplificării acestui sistem. În prezent nu este clarificat în totalitate care dintre factori conduce la autoactivarea factorului XII. Se presupune că la acest proces participă hematina, pielea, acizii grași, protoporfirina, sulfatidele, heparina, hondroitin sulfatul, cristalele de urat de sodiu, cartilajul articular, endotoxina, L-homocisteina și amyloid- β -proteina. Unul dintre aceste sisteme de contact activează calea intrinsecă de coagulare. Complexul factorului IIa – kaliceină HMWR (kininogen cu molecularitate înaltă) accelerează activarea factorilor XI și VII. Astfel se realizează interdependența reciprocă între mecanismele de coagulare intrinsec și extrinsec.

Mecanismele anticoagulante

Sistemul anticoagulant are importanță majoră în menținerea fluidității sângelui și la prevenirea formării trombilor. Sistemul anticoagulant nu trebuie confundat cu sistemul fibrinolitic. Primul sistem previne formarea trombilor, iar cel de-al doilea dizolvă trombii deja formați. Toți anticoagulanții pot fi divizați în două grupuri de bază:

1) *Anticoagulanții existenți indiferent de coagulare*, de fibrinoliză sau de activarea sistemelor enzimatică (cei care preced coagularea – antitrombina III, heparina, factorul tisular inhibitor proteazic – TFPI), C1-inhibitor. Acești inhibitori proteazici circulanți au capacitatea de a elimina factorii de coagulare activați, atacând centrele lor active.

Antitrombina III este cel mai puternic anticoagulant natural și este sintetizat de endoteliul vaselor și de ficat. Această substanță blochează trombina și alți factori de coagulare activi – XIIa, XIa, IXa, Xa și parțial VIa, kininogenul, plasmina. Antitrombina III este un cofactor plasmatic al heparinei, sub influența căreia se transformă din inhibitor al coagulării lent în unul rapid. Activitatea antitrombinei III (AT-III) crește de mai mult de 100 de ori atunci când formează complexe cu heparina.

Factorul tisular inhibitor proteazic (TFPI) – inhibitor al coagulării cu acțiune dublă asupra mecanismelor coagulării:

- a) Inhibiție directă a factorului liber Xa;
- b) Prin intermediul complexului tranzitor [factorul tisular (TF) + factorul VIIa (factorul Xa) domain 2 Kunitz] blochează activitatea factorului Xa, iar Kunitz domain 1 blochează activitatea complexului TF+FVIIa. A fost dovedit că proteina S este un cofactor important de inhibiție a factorului Xa de către TFPI, dar nu a complexului TF+FVIIa. Proteina S mărește afinitatea TFPI către factorul Xa, favorizează menținerea concentrației stabilă a acestuia în plasmă.

Alte proteine cu proprietăți anticoagulante sunt proteina S și proteina C. În anul 1980 a fost dovedit că proteina C activată în complex cu proteina S induce inactivarea proteolitică a factorilor VIIIa și Va și, ca rezultat, se inhibă activitatea tenazică și protrombinazică.

Proteina C este un anticoagulant compus din 419 aminoacizi, care se sintetizează la nivelul ficatului. Această proteină este dependentă de vitamina K, se atașează la nivelul unui locus specific (trombomodulin) de celula endotelială. Activarea proteinei C se produce în prezența trombinei. Totuși, pentru a se activa proteina C nu este obligatorie atașarea trombinei de către trombomodulină, deși dezintegrarea lor este mai lentă dacă lipsește trombomodulina. Vasele sanguine posedă receptori endoteliali pentru proteina C (EPCR), activitatea cărora este dependentă de trombomodulină. Datorită suprafeței endoteliale mari la nivelul capilarelor proteina C este activată suficient. În vasele de calibru mai mare, care au o suprafață endotelială mai redusă este necesară prezența EPCR pentru a atașa proteina C și a o prezenta complexului trombinic (trombomodulinei). Proteina C are o dublă acțiune: a) antitrombotică prin inhibarea factorilor VIIIa și Va și b) acțiune fibrinolitică prin stimularea eliberării din celulele endoteliale a AP-P. Cofactorul proteinei C este proteina S, mult mai recent descoperită.

Cea mai mare parte a proteinei S circulă în plasmă în stare cuplată cu proteina ligandă de C4 (C4BP). Proteina S poate realiza activitate anticoagulantă în lipsa proteinei C activate (APC) în următoarele modalități: prin competiție cu protrombina prin legătură directă cu factorul Va; prin inhibiția factorului Xa; sau prin promovare, interacționând cu Fxa-TFPI.

Către componentele primare mai puțin cunoscute ale sistemului anticoagulant se referă: α 1-macroglobulina, α 1-antitripsina, inhibitorul lipidic al trombogenezei, inhibitorul fracției 1 a complementului (C1), inhibitorul proteic cu molecularitate joasă a asamblării fibrinei. Este posibil că acești factori sunt implicați nu doar în procesele de coagulare/ anticoagulare, dar și în formarea complexelor solubile fibrinomonomerică, și la lichidarea consecințelor activării intravasculare a coagulării.

2) Anticoagulanții formați în procesul proteolizei (secundari).

O serie de coagulanți și metaboliți ai lor capătă proprietăți anticoagulante în procesul coagulării și fibrinolizei. A fost dovedit că fibrina absoarbe și inactivează trombina rezultantă a procesului coagulării. Această fibrină a fost denumită antitrombina I. S-a observat că fibrinopeptidele, detașate de la fibrinogen sub acțiunea trombinei, posedă proprietăți anticoagulante. Trombina își realizează acțiunea asupra protrombinei în mod enzimatic, prin detașarea de la protrombină a factorului Xa. Factorul Va, după ce a participat în coagulare, încetinește transformarea protrombinei în trombină. Factorul XIa ulterior interacțiunii cu factorul XII va inhiba activitatea celui din urmă. Datele prezentate sugerează implicarea în procesul de coagulare a mecanismelor de autocontrol (autorestrângere) a acestui sistem. Aceleași

componente pot acționa la etapele inițiale ca coagulanți, iar mai apoi, ca anticoagulanți. Este posibilă deplasarea echilibrului coagulare/ anticoagulare în situațiile de patologie.

Sistemul fibrinolitic sau plasminic

Liza fibrinei în patul vascular este efectuată de către componentul de bază al sistemului fibrinolitic – fibrinolizina sau plasmina. Acest component se conține în plasmă sub formă de proenzimă (plasminogen) în concentrația de $20,6 \pm 3,6$ mg%. Plasminogenul este o moleculă mare produsă de către celula hepatică. Plasma și țesuturile conțin 2 sau mai multe forme de plasminogen. Fiecare dintre cele 2 forme de bază este compusă din câteva subforme moleculare:

- a) Plasminogenul nativ cu acid glutenic în poziția NH₂-terminală – ”glu-plasminogen”;
- b) Plasminogen cu lizină sau metionină în poziția NH₂-terminală – ”liz-plasminogen”, capabil de a fi transformat de către activatori cu o viteză de 10-20 ori mai mare în plasmină, posedă o afinitate mai mare decât glu-plasminogenul către fibrină, se metabolizează mai rapid.

Plasmina și tripsina se aseamănă după modul de acțiune. După activare plasminogenul dispare rapid din circulație, fiind blocat de către antiplasmine (α 2 antiplasmină). Se deosebesc două mecanisme de activare a plasminogenului – intrinsecă și extrinsecă. *Calea intrinsecă* de activare a plasminogenului este realizată de sistemele enzimatică ale sângelui. *Calea extrinsecă* – către activatorii tisulari (urokinaza și alte kinaze tisulare).

Plasminogenul se atașează atât de fibrinogen, cât și de fibrină, pe care o formează fiind inclus în cheagul sanguin.

Activatorul tisular al plasminogenului (tPA) și, într-o măsură mai mică, urokinaza conțin proteaze serinice, care transformă plasminogenul în plasmină. Celula endotelială cu care s-a atașat trombina prin intermediul trombomedulinei va secreta activatorul tisular al plasminogenului (tPA). tPA este absorbit la nivelul rețelei de fibrină și realizează un situs ideal de legare a plasminogenului. Afinitatea tPA pentru fibrină este de 400 de ori mai mare decât afinitatea acestuia pentru plasminogenul circulant. Astfel, plasmina se formează numai în interiorul trombusului de fibrină.

Inactivarea activatorului tisular al plasminogenului se realizează la nivelul endoteliului vascular. După lezarea acestuia are loc cuplarea fibrinei și activarea ei ulterioară. Îndată după ce s-a produs de către celulele endoteliale ale ductelor excretorii, urokinaza are formă de precursor – prourokinaza. Rolul urokinazei constă în activarea procesului de dizolvare a chiagurilor de fibrină, care se pot depozita în ducturile menționate. Activarea tPA duce la transformarea (dezintegrarea) plasminogenului în plasmină, care, ulterior dezintegrează fibrina.

În rezultat se formează un produs solubil al dezintegrării, care nu poate fi atașat de plasminogen și plasmină. Inhibitorii specifici sunt capabili să dezactiveze rapid eliberarea

plasminogenului și a plasminei. Suprimarea activității tPA se petrece în rezultatul cuplării cu inhibiției specifice ai proteinelor. Au fost identificați 4 tipuri de inhibitori, dintre care au acțiune fiziologică majoră inhibitorii activității plasminogenului tip I (PAI-1) și de tip 2 (PAI-2).

Cu toate că tPA interacționează cu plasminogenul, el este hidrolizat de către o proteină eliberatoare de plasmină catalitic activă. Ulterior plasmina hidrolizează filamentele peroxidice ale polimerilor fibrinici din cheagul sanguin, condiționând dizolvarea surplusului de plasmină, modulează în mod interactiv hiperactivitatea ei prin eliminarea inhibitorilor de plasmină, cum este α 2-antiplasmina.

Activarea plasminogenului în plasmă se produce în prezența factorului XIIa și a urokinazei. Astfel, se formează o cantitate suficientă de plasmină, care va digera fibrina la nivelul legăturilor similare arginină-arginină până la multiple fragmente solubile. Producția degradării fibrinei (X, Y, D, E) sunt rezultatul acestui proces. Orice cantitate de plasmină, care scapă din rețeaua de fibrină, este rapid neutralizată de α 2-inhibitor plasminic. Această proteină este prezentă, la normal, în plasmă și secretată de granulele alfa din trombocit (plasmina legată de fibrină este de 100 ori mai puțin sensibilă la acțiunea α 2-antiplasminei decât cea liberă).

În continuare este necesară intervenția sistemului monocit-macrofag din ficat, splină, măduva osoasă, ganglioni, care captează și îndepărtează din circulație monomerii de fibrină, producții de degradare a fibrinei, precum și factorii coagulării care depășesc concentrația normală. În cazul când acest mecanism de epurare este insuficient, hemostaza este controlată de fluxul sanguin care spală tot ce găsește în calea sa.

Concomitent cu sistemul enzimatic fibrinolitic există și un sistem fibrinolitic non-enzimatic. Această fibrinoliză se realizează de către complexe heparinei cu hormonii (tiroxina, serotonina). În special, este activ complexul heparină-adrenalină. Cu componentele sistemelor de coagulare (trombină, fibrinogen, factorul XIII) și fibrinolitic (plasminogen, plasmină), aceste complexe au capacitatea de a micșora viteza formării cheagului de sânge și de a dizolva fibrina nestabilizată. Fibrinoliza nonenzimatică este foarte importantă pentru menținerea fluidității sângelui și prevenirea formării trombilor în condiții de stres, deoarece acest sistem transformă adrenalina din "factor de risc" într-un component al sistemului anticoagulant.

Informațiile prezentate despre reglarea stării de agregare a sângelui demonstrează complexitatea acesteia. Este necesar de a se ține cont și de a aprecia la ce nivel, în caz de patologie, a apărut disfuncția mecanismelor hemostazei trombocitar vasculare și în reacțiile sistemelor protectoare anticoagulante și fibrinolitice.

1.5. Implicări reciproce între sindromul metabolic și patologia ficatului.

Sindromul metabolic actualmente prezintă cea mai complexă problemă majoră a medicinei interne moderne, în care sunt implicați oameni de știință din întreaga lume

Din aceasta declarație provine o întrebare logică - cu ce este legată aceasta integritate? Prezența acestui sindrom acoperă toate țări ale lumii în grad diferit de frecvență dar totuși... Există o creștere constantă a acestei patologii. Nu există un consens cu privire la parametrii care trebuie utilizat pentru a diagnostica acest sindrom, iar recomandările sunt constant provocate și modificate de către asociațiile internaționale care se ocupă de această problemă mondială [1].

Între timp denumirea sindromului metabolic a fost schinbată de mai multe ori:

1965 - sindromul polimetabolic (Avogaro P.)

1966 - trisindromul metabolic (Camus J.)

1968 - sindromul abundenței (Mehnert A.)

1988 - Sindromul X (Reaven G)

1989 - Cvartetul de moarte (Kaplan J.)

1991 - Sindromul metabolic (Hanefeld M.)

1991 - sindromul metabolic hormonal (Bjorntorp P.)

1992 - Sindrom de insulino rezistentă (Haffner S.)

1994 - Sextetul de moarte (Enzi G.)

1997 - Sindrom vascular metabolic (Hanefeld M.) [2]

Sindromul metabolic prezintă un complex de factori de risc interdependenți care duc la bolile sistemului cardiovascular și sindrom de insinerezistența sau diabetul zaharat []

Acești factori includ:

- ✓ Tipul obezității abdominale: circumferința taliei > 80 cm la femei, > 94 cm la bărbați;
- ✓ Nivelul scăzut al glucozei din sânge (> 6,1 mmol / l; > 100 mg / dl);
- ✓ Tensiune arterială crescută (AD > 130/85 mm / hg);
- ✓ Nivel crescut de trigliceride (TG > 1,7 mmol / l, > 150 mg / dl);
- ✓ HDL colesterol scăzut / tratament (COL HDL < 1,0 mmol / l, < 40 mg / dl la bărbați, < 1,3 mmol / l, < 50 mg / dl la femei)[3].

Sindromul metabolic (SMet) se referă la un complex de condiții medicale cu un număr de componente patologice care contribuie la apariția

- maladiilor cardiovasculare (de 2 ori mai mare) [4];
- dezvoltarea infarctului miocardic (de 3-4 ori mai mare);
- accidentului vascular cerebral (cu 65-93% creștere, de 2-4 ori mai mare)[5];
- diabetului zaharat (determină creșterea de 5 ori);
- mortalității totale (determină creștere cu 27-37%);

- Sunt responsabile de cele aproximativ 32 milioane de decese vasculare annual.

Aceste componente ale sindromului metabolic care au o influența majoră asupra organismului uman includ:

- ✓ Valor anormale a glucozei
- ✓ Dislipidemie
- ✓ Acumularea grasului visceral

Sindrom metabolic prezintă un pericol pentru sănătatea fiind este prezentă în aproximativ 5% din persoanele cu greutate normală, necâtând că obezitate ocupă primul loc dintre factorii de risc pentru dezvoltarea SM cele mai cunoscute:

- Obezitate;
- Femei aflate în postmenopauză;
- Fumat;
- Nutriție cu utilizarea unui număr mare de carbohidrați;
- Sedentarism;

Este bine cunoscut faptul că SMet se dezvoltă la 22% - cu greutatea ridicată a unui corp, 60% dintre cei care sunt obezi. Și acei oameni care continuă să câștige în greutate sunt în pericol de dezvoltare a SM în 45% din cazuri.

Bolile metabolice în ultimele decenii prezintă o creștere alarmantă pe plan mondial [1]. SMet este în permanentă creștere concomitent cu ridicarea prevalenței obezității în țările dezvoltate. Aproximativ 50 milioane de oameni din SUA se consideră că are SMT (>27%) [6]. Se consideră o epidemie în creștere și în țările Aziatice de Est așa cum sînt China, Japonia, Korea [7]. Prevalența în Azia de Est pot varia de la 8-13% la bărbați și de la 8-18% la femei în dependența de populație și criteriile utilizate [8, 9]. În Japonia a fost desfășurat un Program de screeningul populațional care a arătat că unu din 4 persoane adulte din populația Europeană o are sindrom metabolic (SMT), cu o răspîndire similară în America Latină [10].

Referitor la datele epidemiologice în Orientul Mijlociu, SMet afectează mai mult de 11 mln de Iranieni, - prevalența standartizată de vîrsta în Iran se estimează 33,7% de SMet (24% bărbați și 42% femei) [11, 12]. Frecvența SMet în Egipt este considerabilă dintre adolescenți (în total prezintă 7,4%), în particular dintre participanții obezi fiind la aceeași nivel ca și în Iran [13]. În Turcia frecvența de obezitate cît și SMet peste înaltă fiind 35,08% și 17,91% respectiv, mai ales la femei, dar hiopercolesterolemia și hipertenzia arterială a fost relativ joasă în populația turcească [14].

Conform datelor statistice a OMS SMet afectează populația europeană, reprezentînd o cifră enormă de la 40-60 mln de oameni. Studiu bazat pe 11 cercetări prospective de cohortă efectuate în Europa au evidențiat că răspîndirea SMet a fost mai mare la bărbați adulți non-

diabetici (15,7%) comparativ cu femeii (14,2%) având un risc crescut de mortalitate inclusiv din cauza bolilor cardiovasculare [15, 16]. În studiul de cohortă din Franța a fost stabilită creșterea frecvenței SMet până la 16% la bărbați și 11% la femeii în timpul de 3 ani comparativ cu 10% și 7% inițial conform studiului D.E.S.I.R. [17, 18]. Conform alt studiului prospectiv efectuat în Franța dintre persoanele aparent sănătoase (1366 oameni studiul STANISLAS) frecvența SMet a ridicat până la 7,2% la bărbați și 5,4% la femeii timp de 5 ani de monitorizare de la indicile de bază 5,9% și 2,1%, respective. O frecvență cu 2,5 ore mai mare a SMet în comparație cu SUA fiind vârsta dependentă; Un alt studiu efectuat în Franța a descoperit asociația SMet cu factorii de risc așa legate cu hemodinamica, ficatul, inflamație, statutul psihologic cu o mortalitate crescută la 70% în toate cauzele de deces [19].

În registrul spaniol MESASYS care a fost efectuat dintre persoanele sănătoși, apte de muncă (18 778 bărbați și femeii sănătoși), 12% au fost diagnosticate cu această condiție. Aceste cifre pot fi comparate cu 22% din populația generală din Spania, 41% dintre pacienți cu patologia cardiacă din Spania [20, 21]. Un studiu a 809 de persoane, efectuat în Spania (regiunea Segovia) pentru evaluarea SMet în teritoriul urban și rural de locuință a depistat frecvența SMet în mediu 17%, fiind 15,7 la bărbați și 18,1% la femeii fără diferența statistică dintre locul de viață. [22]. Alt studiu efectuat în 10 comunități autonome ale Spaniei (24 770 de indivizi) depistat prevalența SMet 31% dintre care 31% a prezentat 31% bărbați și 29% - femeii [23]. În studiul Botnia (1990 pentru evidențierea semnelor SMet la membrilor persoanelor cu DZ tip 2) efectuat în Finlanda și Suedia cu utilizarea criteriilor OMS, SMet a fost stabilit mai frecvent la bărbați nondiabetici 64% comparativ cu femeii 42%, la persoanele cu glucoza anormală a jeun/tolernața la glucoză anormală și 15%/10% la persoanele cu toleranța la glucoză normală, respective [24].

În țările industrializate, în rândul populației cu vârsta peste 30 de ani, prevalența sindromului metabolic este, în opinia diferitor autori, de 10-20%. Această boală este mai frecventă la bărbați, la femeii frecvența acesteia crește în perioada menopauzei.

Conform studiului efectuat în Italia (2100 persoane) în populația generală SMet a fost găsit în 18% de femeii și 15% la bărbați [27]. Norvegia în studiul HUNT 2 (10,206 participanți) [28] a descoperit prezența SMet 29,6% în mediu (29% la bărbați și 30,3% la femeii).

Cercetare efectuată în Grecia pe un număr impunător de oameni (4753) din regiuni urbane, semiurbane și rurale a estimat prevalența SMet în 23,6% fiind similar la bărbați (24,2 %) și femeii (22,8%) [29].

În prezent, sindromul metabolic este recunoscut oficial în clasificarea bolilor ICD-9 sub codul 277. 7. Aceasta ne permite autorităților din domeniul sănătății să monitorizeze acest

sindrom. În plus, acest fapt înseamnă că termenul "sindrom metabolic" este inclus în dicționarul medical zilnic oficial.

SMet a început mai curând ca un concept decât un diagnostic

Sindromul metabolic își are originile în anul 1920 când Kylin E, un medic suedez, au demonstrat asocierea tensiunii arteriale crescute (hipertensiune), glucoza din sânge (hiperglicemie) și gută [30];

Himsworth H. în 1936 a determinat o scădere a sensibilității țesuturilor la insulină ca una din principalele caracteristici ale diabetului de tip 2;

Mai târziu, în 1947, Vague a descris că obezitatea viscerală a fost frecvent asociată cu anomaliile metabolice constatate în maladii Cardiovasculare și DZ T2 [31];

Ca urmare, în 1965, Avogaro și Crepaldi au prezentat un rezumat la Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului reuniunii anuale în care este descris din nou un sindrom care a cuprins hipertensiune, hiperglicemie și obezitate. Această afecțiune a fost denumită de către ei "sindrom polimetabolic" [32];

În 1966, J. Camus a sugerat o relație între dezvoltarea hiperlipidemiei, diabetului de tip 2 și gută, numind astfel de perturbări „trisindrom metabolic“;

În 1968 H.Mehnert și H.Kuhlmann descrie relația dintre componente, ceea ce duce la tulburări metabolice în hipertensiune și diabet și a introdus conceptul de „sindromul abundenței“;

În anii 70 asocierea DZ tip 2, HTA, obezității și a DLP a fost descrisă de către cercetătorul german H.Haller et al.;

În 1981 Ruderman N.B., et al au observat că există indivizi normoponderali, dar metabolic obezi, care aveau hiperinsulinemie și posibil macradipocite

În 1981 împreună cu W. Leonhardt, prof. Hanefeld, în 1981, a publicat prima definiție cuprinzătoare a sindromului metabolic ca un complex al maladiilor metabolice și tensiunii arteriale cu risk crescut de dezvoltarea a DZ și boli cardiovasculare (CVD) [33];

În 1982 Kissebah A.H., et al au raportat că distribuția țesutului adipos și mărimea adipocitelor sunt markeri importanți ai complicațiilor metabolice ale obezității;

În 1988, Reaven a descris "Sindromul X" pentru "un grup de factori de risc pentru diabet și boli cardiovasculare". Principala sa contribuție a fost introducerea conceptului de rezistență la insulină. Cu toate acestea, el surprinzător nu inclus obezitate sau obezitate viscerală în definiția ceea ce ulterior a fost inclus ca o anomalie serioasă [34];

În 1989, Kaplan redenumit sindromul „Cvartetul de Moarte“ pentru combinația obezitate partea superioară a corpului, intoleranța la glucoza, hipertrigliceridemie, și hipertensiunea și cu toate acestea [35];

În 1991 Bjorntorp P. a redenumit sindromul X ca sindromul hormonal metabolic;

Hanefeld M. – ca sindromul metabolic, iar DeFronzo R.A. Și Ferranini E – ca sindromul IR [];

În 1992, Haffner a susținut noțiunea de sindrom insulinorezistență [36].

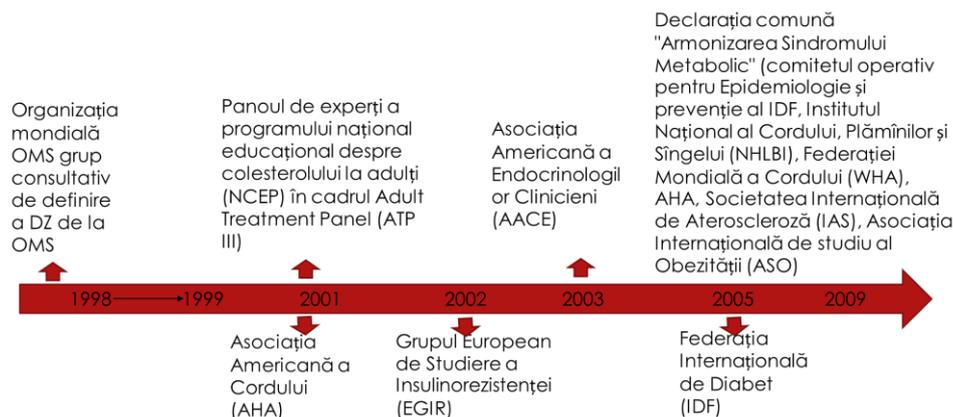


Figura 1. Evoluția criteriilor sindromului metabolic.

Actualmente există diferite argumente referitor la componența criteriilor pentru diagnosticul sindromului metabolic. Întrebarea cheie este dacă aceleași criterii ar trebui folosite, indiferent de origine. Circumferența taliei prezintă un semn regional și populațional specific. Pentru Europa OMS definește 2 niveluri de obezitate abdominală:

- ✓ Riscul crește la CT > 94 cm la bărbați și la > 80 cm la femei, totuși
- ✓ Este semnificativ mai mare la CT > 102 cm la bărbați și > 88 cm la femei.

Totodată există și indexul binecunoscut și ușor de calculat - masei corporale (IMC.) La pacientul cu masa corporală 85 kg și înălțimea 163cm $IMC = 31,95$.

Sindrom metabolic are nevoie în definiția corectă din punct de vedere patofiziologic. Sindrom metabolic prezintă o coexistență a factorilor complexe multiple care se începe de la insulinorezistența, este acompaniată cu depozitare și funcția adipoasă anormală, care se unește factori de risc pentru dezvoltare a mlădiilor cardiovasculare, diabet, ficatul gras și o varietate de cancere [38].

Conform datelor statistice din Institutul Național al Inimii, Plămînilor și Sîngelui (National Heart, Lung and Blood Institute NHLBI) și Asociației Americane a Inimii (American Heart Association AHA) MS actualmente sunt utilizate următoarele criterii pentru diagnosticul Smet:

- ✓ Glicemia ≥ 100 mg / dl (sau tratamentul medicamentos pentru hiperglicemie)
- ✓ Tensiunea arterială $\geq 130 / 85$ mm Hg (sau tratamentul medicamentos pentru hipertensiune)
- ✓ Trigliceride ≥ 150 mg / dl (sau tratamentul medicamentos pentru hipertrigliceridemie)
- ✓ HDL-C < 40 mg / dl la bărbați sau < 50 mg / dl la femei (sau la terapia cu medicamente pentru reducerea HDL-C)
- ✓ Circumferența taliei ≥ 102 cm (40 in) la bărbați sau ≥ 88 cm (35 in) la femei [38].

La factori etiologici care se atribue de dezvoltarea Smet se referă:

- Condiții medicale, cum ar fi, neuroinfecție, condiții de stres, traume, avort și/sau naștere la femei, perioada de postmenopauza, postclimacterică;
- Administrarea medicamentelor din clasa antipsihoticilor, antidepresanților, glucocorticoizilor, anticonvulsivi, adrenoblocanților, antihistaminici, preparatelor care reglează nivelul glicemiei, contraceptivelor hormonale;
- Genetica influențează fiecare componentă individuală a sindromului și sindromul în general (mutația genei în 19 cromozomi care reduce sensibilitatea la insulină)
- un istoric familial care include diabet zaharat de tip 2, hipertensiune arterială, boli cardiace precoce;
- Probleme de mediu înconjurător, cum ar fi nivel scăzut de activitate, sedentarismul cu creșterea masei corporale progresie, utilizarea produselor bogate în carbohidrați, dieta bogată cu lipide anume acizi grași saturați, tabacism;
- sindromul metabolic este prezent în aproximativ 5% dintre persoanele cu greutate corporală normală, 22% dintre cei supraponderali și 60% dintre cei care consideră obezitatea;
- Adulți care continuă să câștige cinci sau mai multe kilograme pe an are riscul crescut de a dezvolta Smet.

Simptomele clinice tipice ale sindromului metabolic:

- Fatigabilitate, sindrom astenic, diminuarea capacității de muncă, anxietate, apnoe, cefalee;
- Hipertensiune arterială;
- Obezitatea abdominală;
- Dureri toracice sau dificultăți de respirație: sugerând apariția complicațiilor cardiovasculare și a altor complicații;
- Acanthosis nigricans, hirsutism, neuropatie periferică și retinopatie: la pacienții cu rezistență la insulină și hiperglicemie sau cu diabet zaharat;
- Xantomi sau xanthelasma: la pacienții cu dislipidemie severă;
- Dereglări funcției menstruale și generative în contextul creșterii în greutate de 10-30 kg., avort spontan infertilitate.

Patogeneza sindromului metabolic

Există o teorie bine cunoscută privind dezvoltarea MS, în care principala unificare a tuturor manifestărilor este rezistența primară la insulină, cu o scădere a reacției țesuturilor sensibile la insulină cu hiperinsulinemia compensatorie sistemică concomitentă. Studiul factorilor genetici care contribuie la dezvoltarea rezistenței la insulină, a arătat caracterul său polimorf. La dezvoltarea tulburărilor de sensibilitate la insulină poate participa mutații genei substratului receptorilor de insulina (MIR-1), glicogensintetazei, lipazei hormonalsensibile,

receptorilor β_3 -adrenergici, factorului de necroză tumorală- α , proteinei de decuplare (UCP-1), și defecte moleculare proteinelor care transmit semnalele de insulină (creșterea expresiei proteinei Rad și UPC-1 - inhibitorului al tirozin kinazei a receptorului de insulină în mușchi, scăderea concentrației de membrană și activitatea transportorilor de glucoză intracelulare - GLUT-4 în țesutul muscular). Totuși, aceasta este doar una din etapele mecanismului complex al cascadei de dezvoltare a unuia dintre cele mai formidabile sindroame ale timpului nostru [39].

În primul rând, are loc o dereglare a reglementării neuroendocrine a hipotalamusului, cu apariția simptomelor diencefalice multiple (insomnia, dereglarea poftei de mâncare, sete, amețeli, dureri de cap, hipertensiune etc.) care indică geneza centrală (hipotalamică) a acestei patologii.

Ca răspuns la impactul diferiților factori etiologici (stres) în structurile cerebrale extrapiramidale, se produce o perturbare a metabolismului neurotransmițătorilor, în special o creștere a sintezei și eliberării β -endorfinei și o scădere a producției de dopamină.

Ca urmare, crește secreția de ACTH, prolactinei, dereglează ritmul de eliberare al gonadoliberinei și, în mod corespunzător, gonadotropinelor în glanda pituitară. Estron sintetizat extragonadal din androgeni mărește sensibilitatea glandei pituitare la gonadoliberină, care perturbă suplimentar funcția sistemului hipotalamo-hipofizar-gonadal [40]. Ca răspuns la stimularea excesivă a ACTH în glandele suprarenale, formarea tuturor hormonilor steroidieni ai cortexului crește:

- glucocorticoizi (cortizol),
- mineralocorticoizi (aldosteron) și
- hormoni sexuali, în principal androgeni.

Hipercorticismul contribuie la o obezitate viscerală specifică (obstrucția centrală, cushingoidă, masculină, androidă), cu o depunere predominantă de țesut adipos în brațul umărului, abdomenul și mesenteria organelor interne [40].

Țesutul adipos visceral duce la formarea rezistenței la insulină datorită hiperinsulinemiei.

Apoi, se dezvoltă dereglare profilului lipidic (dislipidemie), caracterizată prin niveluri crescute ale factorilor aterogene (trigliceride, lipoproteine cu densitate scăzută, lipoproteine cu densitate foarte scăzută), și scădere concentrației lipoproteinelor cu densitate mare, ceea ce duce la ateroscleroza și hipertensiune.

Secvența de tulburări metabolice corespunde duratei bolii. De aceea, hipertensiunea arterială, o componentă obligatorie a sindromului metabolic, se manifestă ca regulă după 35 de ani.

Obezitate viscerală contribuie de asemenea la bulimie (creșterea apetitului și consumul excesiv de alimente), ca urmare a afectării funcției neurotransmițătorului controlului asupra centrelor alimentare în hipotalamus.

În rezistența la insulină periferică contribuie, de asemenea, androgeni suprarenali și testosteron produse în țesutul adipos. Este cunoscut faptul că androgenii modifică structura țesutului muscular în direcția predominantă fibrelor musculare de tip II, care sunt mai puțin sensibile la insulină.

La nivelul ficatului se începe o cascada de reacții cu rolul organului major în dezvoltarea sindromului metabolic.

Depunerea de grăsime în regiunea abdominală (sau obezitatea centrală) este mai strâns legată de maladii cardiovasculare și mortalitate decât obezitatea de tip inferior, sau decât gradul de obezitate.

Țesutul adipos visceral, spre deosebire de țesutul adipos de altă localizare este mai inervat, are o rețea de capilare vastă și comunică direct cu sistemul portal. Adipocite viscerele au o densitate mare a receptorilor la β 3-adrenocorticoستيروizi, și androgeni și o densitate relativ scăzută a receptorilor α 2-adrenergici și a receptorilor de insulină.

Aceste caracteristici determină sensibilitatea ridicată a țesutului adipos visceral la acțiunea lipolitică a catecolaminelor și sensibilitatea scăzută la acțiunea anti-lipolitică a insulinei, în special în perioada postprandială.

Lipoliza intensă în adipocitele viscerele conduce la eliberarea unei cantități mari de acizi grași liberi, în principal în circulația portală și ficat.

În ficat, AGL interferează legarea insulinei cu hepatocite, determinând dezvoltarea rezistenței la insulină, reducerea excreției de insulină prin ficat și dezvoltarea hiperinsulinemiei sistemice.

Afectarea mai multor procese metabolice hepatice ducând la hiperinsulinemie, scăderea clearance-ului insulinei, intoleranța la glucoză, creșterea producției de glucoză hepatică și hipertrigliceridemia (creșterea secreției de apolipoproteină B a VLDL);

Țesutul adipos este un organ endocrin remarcabil, care este o sursă de adipokine precum adiponectina și citokinele inflamatorii cum ar fi interleukina (IL) -6 (IL-6) și factorul de necroză tumorală (TNF) - α participă în dezvoltarea rezistenței la insulină, și starea pro-inflamatorie, -trombotică și -hipertensivă în cadrul obezitității viscerele.

Excesul de adipozitate viscerală este doar (sau parțial) un marker al incapacității relative a țesutului adipos subcutanat de a acționa ca o chiuvetă metabolică protectoare din cauza incapacității sale de a se extinde (lipodistrofia) sau pentru că a devenit hipertrofică, disfuncțională și rezistentă la insulină.

În acest al treilea scenariu, indivizii sedentari nu își pot stoca excesul de energie în țesutul adipos subcutanat de către locații nedorite, cum ar fi ficatul, inima, mușchiul scheletal și pancreasul [41].

Intrând în fluxul sanguin sistemic, AGL contribuie la încălcarea absorbției de glucoză și la utilizarea acesteia în țesutul muscular și, prin urmare, la creșterea rezistenței periferice la insulină.

Nivelurile excesive de AGL în sânge este o sursă de acumulare a TG și metaboliților non-oxidative a AGL în mușchii cardiace și scheletice și este cauza tulburărilor insulino-dependente de utilizarea glucozei în aceste țesuturi.

Se arată, de asemenea, că AGL exercită direct efecte toxice asupra celulelor β pancreatice ca efectul de lipotoxicitate [42].

Interrelațiile sindromului metabolic cu ficatul

În stadiile inițiale de dezvoltare, sindromul metabolic este asociat cu rezistența la insulină și diminuarea eliminării de glucoză din mușchi [43].

Aceasta este asociată de obicei cu obezitatea abdominală crescută și cu secreția modificată a adipokinelor, cu leptină crescută și cu adiponectinul diminuat. Împreună acestea conduc la o rerutare a glucozei și a lipidelor ca o consecință a lipolizei crescute din țesutul adipos în ficat [44].

Astfel, în stadiile incipiente ale sindromului metabolic, ficatul este în mare parte la capătul de primire al mecanismului patofiziologic al rezistenței la insulină [45].

Dar, pe măsură ce nivelele lipidelor intracelulare în hepatocite cresc, împreună cu creșterea insulinei plasmatice circulante, semnalizarea insulinei hepatice se deteriorează rapid și această afectare transformă ficatul într-un co-conspirator în procesul sindromului metabolic și complicațiile sale ulterioare [46].

Ficatul primește de asemenea multe lipide din circulația sistemică și metabolizează resturile de chylomicron [47].

Producția hepatică a lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL) și VLDL are ca rezultat în mare parte reesterificarea AGL derivate din țesutul adipos și, în starea postprandială, trigliceride derivate din chylomicron (TG), cu o contribuție mai mică din TGs de novo-sintetizate. Secreția lipoproteinelor este, de asemenea, un proces reglementat [48].

Ficatul este un sit-cheie al sintezei colesterolului din acetat sub controlul factorului de transcripție SREBP2 și a catabolismului colesterolului în acizii biliari.

În plus, recaptarea colesterolului din țesuturile periferice ca LDL este reglată prin semnalizarea insulinei la niveluri multiple, incluzând sinteza, prelucrarea și procesarea SREBP2 a receptorului LDL prin intermediul chirionului Insig-2a sensibil la steroizi, care catalizează

activarea dependentă de scindare a sterolului dependente de transcripție. Produsele metabolismului oxidativ colesterol, oxisterolii, acționează ca liganzi pentru receptorii nucleari și promovează lipogeneza în colaborare cu insulina.

Acizii biliari care se produc în ficat din colesterol joacă, de asemenea, un rol în controlul metabolismului. Odată ce se eliberează în bilă și în intestinul subțire, acizii biliari activează receptorul farnosoid X (FXR), un factor de transcripție nucleară, pentru a-și suprima propria sinteză, precum și sinteza colesterolului și a TG. La alte situsuri periferice, acizii biliari sunt, de asemenea, gândiți să activeze un receptor transmembranar, TGR-5, care promovează consumul de energie și activitatea mitocondrială [49, 50].

Sindromul metabolic și maladiile hepatice

Această tulburare nu este asociată numai cu un risc înalt de apariție a diabetului zaharat de tip 2 și a evenimentelor cardiovasculare, dar are efecte asupra ficatului în moduri diferite.

Boala hepatică nealcoolică (NAFLD) este considerată manifestarea hepatică a SM și se caracterizează prin acumularea de trigliceride și un grad variabil de leziuni hepatice, inflamații și reparații.

În prezența leziunilor și inflamațiilor hepatocelulare semnificative, această stare este bine cunoscută și definită ca "steatohepatită nealcoolică" (NASH), care are potențialul de a progresa până la fibroza avansată și ciroza hepatică [51].

Asocierea strânsă a VHC și a steatozelor este evidentă din studiile in vitro care demonstrează că VHC deturge mecanismele de producere a lipidelor de hepatocite în beneficiul său [52, 53].

Proteina corectă al virusului HCV reglează proteina 1c legată de elementul de reglaj al sterolului (SREBP-1c), un factor transcripțional care mediază mai multe gene lipogene în metabolismul lipidic, precum și se leagă la domeniul de legare a ADN al receptorului alfa-retinoid alfa (RXRa), un receptor nuclear care reglează mai multe gene implicate în sinteza lipidelor celulare, promovând astfel lipogeneza de novo [54].

Mai mult, el inhibă proteina de transfer al trigliceridelor microsomale (MTP). Deoarece aceasta este o enzimă care limitează rata care joacă un rol-cheie în asamblarea lipoproteinelor cu densitate foarte scăzută (VLDL), consecința directă și probabilă a inactivării sale este acumularea trigliceridelor nesecretate, deci a steatozelor [53, 55].

Acumularea proteinelor de bază în mitocondrii poate afecta electronul transportul și astfel creșterea producției de specii reactive de oxigen (ROS). Stresul oxidativ conduce la peroxidarea lipidelor și a proteinelor structurale, perturbând aparatul celular de circulație și secreția VLDL [56, 57].

În ficat glucoza, lipidul și energia homeostaziei sunt în principal reglate de coactivatorul receptorului- γ activat de proliferator de peroxizomi 1 (PGC-1 α). Expresia ridicată a PGC-1 α poate modifica expresia proprietățile metabolice ale țesuturilor și provoca diverse boli cu afectarea metabolismului, cum ar fi obezitatea, diabetul, neurodegenerarea și cardiomiopatia [58, 59].

Mai multe rapoarte au sugerat că HBV adoptă un mod de reglementare similar cu cel major gluconeogeneza în ficat, interesant, că unul dintre ele induce oxidativ fosforilarea și mărește expresia enzimelor de sinteză de novo a acizilor grași, acetil CoA carboxilază (ACC) și sintetaza acizilor grași [60].

Genele implicate în biosinteza lipidelor, cum ar fi FASN și SREBP-2, este reglementată în sus în ficatul de șoarece transgenic cu HBV. Aceste constatări implică faptul că aberațiile metabolismului glucozei și lipidelor sunt strâns asociate cu infecția cronică cu VHB.

O relație strânsă între rezistența la insulină și fibroza hepatică a fost demonstrată în numeroase studii [61].

Diabetul zaharat nou este un predictor slab la pacienții cu infecție cu VHC fără ciroză. În acest grup, incidența cumulativă a cirozei și a cirozei decompensate a fost semnificativ mai mare la pacienții cu diabet decât cei fără [62].

Indiferent de genotipul viral și severitatea afectării hepatice, concentrațiile plasmaticice ale insulinei și evaluarea modelului de homeostazie a scorurilor indicelui de rezistență la insulină (HOMA-IR) cresc cu severitatea fibrozei hepatice [63].

Se crede că hiperinsulinemia și hiperglicemia stimulează direct celulele stelate hepatice, ducând la activarea factorului de creștere a țesutului conjunctiv și acumularea ulterioară a matricei extracelulare. Cele mai multe studii retrospective au arătat corelații pozitive între severitatea steatoză și stadiul fibrozei hepatice. Este dificil să se stabilească dacă cele două tipuri de steatoză hepatică contribuie în mod egal la progresia generală a bolii la pacienții cu infecție cu VHC. Majoritatea studiilor nu au separat cele două tipuri de steatoză la examinarea acestor întrebări [64, 65].

Obezitatea și sindromul metabolic sunt epidemii în creștere la nivel mondial. Aceste boli sunt asociate atât cu risc crescut cât și cu agravarea evoluției a diferitor boli cronice difuze hepatice, precum și steatoza hepatică, steatohepatita, hepatita cronică virală de etiologie HBV, HCV [66].

În ficat, modificări inflamatorii, fibrogene și angiogene datorate rezistenței la insulină și insuficienței hepatice grase ar putea conduce la creșterea numărului de pacienți cu ciroză hepatică și HCC în viitorul apropiat [67, 68].

Trebuie depuse multe eforturi pentru a defini mai mult în mod clar riscurile pentru dezvoltarea bolii hepatice terminale la cei cu Sindromul metabolic subiacent.

Verificarea celor expuși riscului și în cele din urmă, tratamentele adecvate care vizează subiacentele mecanisme de patogeneză ar fi benefice pacienților noștri.

Bibliografie

1. Grundy S.M. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. 28. p. 629-636
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *PMЖ.* №2, 2001, с. 56
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr, International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention., National Heart, Lung, and Blood Institute., American Heart Association., World Heart Federation., International Atherosclerosis Society., International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.*, 2009 Oct 20; 120(16):1640-5.
4. Hossain P., Kawar B., El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. *N Engl J Med.*, 2010; 356: 213-5
5. World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20; 120(16):1640-5.
6. Ford E.S., Giles V.H., Mkdad A.H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care.*, 2004. 27 (10): 2444-9 [Medline]
7. Hoang K.C., Le T.V., Wong N.D. The metabolic syndrome in East Asians. *J Cardiometab Syndr.* 2007 Fall. 2(4):276-82.[Medline]
8. Hwang L.C., Bai C.H., Chen C.J. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Taiwan. *J Formos Med Assoc.*, 2006 Aug 105 (8): 626-35 [Medline]
9. Nestel P., Lyu R., Low L.P., et al Metabolic syndrome: recent prevalence in East and Southeast Asian populations. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007. 16 (2): 362-7. [Medline]
10. Vanita P, Jhansi K (2011) Metabolic Syndrome in Endocrine System. *J Diabetes Metab.* 2:163. doi:10.4172/2155-6156.1000163

11. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R (2009) First Nationwide Study of the Prevalence of the Metabolic Syndrome and Optimal Cutoff Points of Waist Circumference in the Middle East: The National Survey of Risk Factors for Noncommunicable Diseases of Iran. *Diabetes Care* 32: 1092-1097.
12. Mousavi E, Gharipour M, Tavassoli A, Sadri GH, Sarrafzadegan N (2009) Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. *MetabSyndrRelatDisord* 7: 519-524.
13. Aboul Ella NA, Shehab DI, Ismail MA, Maksoud AA (2010). Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance among Egyptian adolescents 10 to 18 years of age. *J ClinLipidol* 4: 185-195.
14. Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M (2006) Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 6: 92.
15. Nematy M , Ahmadpour F, Rassouli ZB, Ardabili HM, Azimi-Nezhad M (2014) A Review on Underlying Differences in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the Middle East, Europe and North America. *J Mol Genet Med* S1:019. doi:10.4172/1747-0862.S1-019
16. Ekelund U, Anderssen S, Andersen LB, Riddoch CJ, Sardinha LB, et al. (2009) Prevalence and correlates of the metabolic syndrome in a population-based sample of European youth. *Am J ClinNutr* 89: 90-96.
17. Balkau B, Vernay M, Mhamdi L, Novak M, Arondel D, et al. (2003) The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 29: 526-532.
18. Maumus, S, Marie B, Siest G, Visvikis-Siest S (2005) A Prospective Study on the Prevalence of Metabolic Syndrome Among Healthy French Families Two cardiovascular risk factors (HDL cholesterol and tumor necrosis factor- α) are revealed in the offspring of parents with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 28: 675-682
19. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al. (2004) Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 164: 1066-1076.
20. Eduardo Alegría Ezquerro, José M Castellano Vázquez, Ana Alegría Barrero. Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes: Cardiovascular Implications and Therapy. *Rev Esp Cardiol*. 2008. 61 (07). p.752-64. DOI: 10.1016/S1885-5857(08)60212-1

21. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, et al; Investigadores del registro MESYAS. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
22. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Alvarez J, et al. (2005) Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia]. *Medicina Clin* 125: 481-486.
23. Fernández-Bergés D1, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, et al. (2012) Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 65: 241-248
24. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsén B., Lahti K., Nissén M., Taskinen M.R., Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.*, 2001 Apr;24(4):683-9.
25. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010 Sep; 2(3):180-93.
26. Stefanov TS, Temelkova-Kurktschiev TS. The metabolic syndrome in Bulgaria. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011 Oct-Dec; 53(4):5-14. Miccoli R., Bianchi C., Odoguardi L., Penno G., Caricato .F, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2005, 15: 250-254.
27. Hildrum B., Mykletun A, Hole T., Midthjell K, Dahl AA. Age specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. 2007, *BMC Public Health*, 7: 220.
28. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, et al. (2005) The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. 2005, *Diabetes Obes Metab*, 7: 397-405. *Diabetes ObesMetab*
29. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyca "mie- Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*. 1923;44:105-127.
30. Vague J. Sexual differentiation. A factor affecting the forms of obesity. *Presse Medicale*. 1947;30:S39-S40.
31. Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia*. 1965;1:p. 137.
32. Hanefeld M, Leonhardt W. Das Metabolische Syndrom. *Deutsche Gesundheitswesen*. 1981;36:545-51.

33. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607.
34. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine*. 1989;149(7):1514–1520. [PubMed]
35. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X) *Diabetes*. 1992;41(6):715–722. [PubMed]
36. Grib L. Sindromul metabolic: considerații patogenetice, clinice și diagnostice. 2010. Chișinău. 168 p. ISBN 978-9975-78-878-6
37. Wang S.S. Metabolic syndrome. <http://emedicine.com/article/165124-overview>
38. Буторова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *PMЖ*, 2001, 2 стр 56
39. Кулаков В.И., Савельева Г.М, Манухин И.Б. Гинекология – национальное руководство. 2009
40. Jean-Pierre Després, Isabelle Lemieux, Jean Bergeron, Philippe Pibarot, Patrick Mathieu, Eric Larose, Josep Rodés-Cabau, Olivier F. Bertrand, Paul Poirier. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28:1039-1049
41. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444: 881–887. CrossRefPubMed
42. Burgess SC, He T, Yan Z, Lindner J, Sherry AD, Malloy CR, Browning JD, Magnuson, MA (2007) Cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase does not solely control the rate of hepatic gluconeogenesis in the intact mouse liver. *Cell Metab* 5: 313-332.
43. Cherrington AD (1999) Banting Lecture 1997. Control of glucose uptake and release by the liver in vivo. *Diabetes* 48, 1198-1214.
44. Lewis GF, Vranic M, Harley P, Giacca A (1997) Fatty acids mediate the acute extrahepatic effects of insulin on hepatic glucose production in humans. *Diabetes* 46: 1111-1119.
45. Lin HV, Accili D (2011) Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell Metab* 14: 9-19.
46. Obici S, Rossetti L (2003) Minireview: nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. *Endocrinology* 144: 5172-5178.

47. Petersen KF, Laurent D, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI (1998) Mechanism by which glucose and insulin inhibit net hepatic glycogenolysis in humans. *J Clin Invest* 101: 1203-1209.
48. Ramnanan CJ, Edgerton DS, Rivera N, Irimia-Dominguez J, Farmer B, Neal DW, Lautz M, Donahue EP, Meyer CM, Roach PJ, et al. (2010) Molecular characterization of insulin-mediated suppression of hepatic glucose production in vivo. *Diabetes* 59: 1302-1311.
49. Roach PJ (2002) Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med* 2: 101-120.
50. Rosselli M, Lotersztajn S, Vizzutti F, Arena U, Pinzani M, Marra F. The metabolic syndrome and chronic liver disease. *Curr Pharm Des.* 2014;20(31):5010-24.
51. Shi ST, Polyak SJ, Tu H, Taylor DR, Gretch DR, Lai MM. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins. *Virology.* 2002;292(2):198–210. [PubMed]
52. Barba G, Harper F, Harada T, et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(4):1200–1205. [PMC free article] [PubMed]
53. Moradpour D, Englert C, Wakita T, Wands JR. Characterization of cell lines allowing tightly regulated expression of hepatitis C virus core protein. *Virology.* 1996;222(1):51–63. [PubMed]
54. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J.* 2002;16(2):185–194. [PubMed]
55. Okuda M, Li K, Showalter LA, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology.* 2002;122(2):366–375. [PubMed]
56. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2006;12(42):6756–6765. [PMC free article] [PubMed]
57. Dharancy S, Malapel M, Perlemuter G, et al. Impaired expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2005;128(2):334–342. [PubMed]
58. Cheng Y, Dharancy S, Malapel M, Desreumaux P. Hepatitis C virus infection down-regulates the expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and carnitine palmitoyl acyl-CoA transferase 1A. *World J Gastroenterol.* 2005;11(48):7591–7596. [PMC free article] [PubMed]

59. Jarcuska P.,Drazilova S.,Fedacko J.,Pella D.,Janicko M. Association between hepatitis B and metabolic syndrome: Current state of the art. *World J Gastroenterol* 2016 Jan 7; 22(1): 155–164, PMID:PMC4698482. Published online 2016 Jan 7.doi:10.3748/wjg.v22.i1.155
60. Ait-Goughoulte M, Banarjee A, Meyer K, et al. Hepatitis C virus core protein interacts with fibrinogen-beta and attenuates cytokine stimulated acute-phase response. *Hepatology*. 2010;51(5):1505–1513. [PubMed]
61. Huang YW, Yang SS, Fu SC, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology*. 2014;60(3):807–814. [PubMed]
62. Petta S, Cammà C, Di Marco V, et al. Insulin resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(5):1136–1144. [PubMed]
63. Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, et al. Association of metabolic profiles with hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(5):970–977. [PubMed]
64. Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, et al. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(12):2752–2759. [PubMed]
65. Patton HM, Patel K, Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2004;40(3):484–490. [PubMed]
66. Younossi ZM, McCullough AJ. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus: impact on disease progression and treatment response. *Liver Int*. 2009;29(Suppl 2):3–12. [PubMed]
67. Aziz H, Gill U, Raza A, Gill ML. Metabolic syndrome is associated with poor treatment response to antiviral therapy in chronic hepatitis C genotype 3 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(5):538–543. [PubMed]
68. <https://www.nice.org.uk/guidance/g189/chapter/1-recommendations#identification-and-classification-of-overweight-and-obesity> (2014)
69. Krak J.G., Lundholm K., Bjorntorp P., Sjostrom L., SChersten T. Hepatic lipid metabolism in severe human obesity. 1977, *Metabolism*. Volume 26, Issue 9, , Pages 1025-1031. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90020-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90020-8)
70. Sanyal AJ., Campbell-Sargent C., Mirshahi F., Rizzo WB., Contos MJ., Sterling RK., Luketic VA., Shiffman ML., Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of

insulin resistance and mitochondrial abnormalities. 2001, Gastroenterology, 120 (5), p1183-92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11266382>

1.6. Interrelații ale funcțiilor pulmonare cu starea funcțională a ficatului.

La ora actuală hepatitele virale cronice, cirozele și cancerul hepatic primar, prezintă una din cele mai serioase probleme medicale și socio-economice din Republica Moldova. Tot mai îngrijorătoare devine dinamica în ascensiune a morbidității prin aceste patologii hepatice. De asemenea mortalitatea determinată de ciroză și cancerul hepatic este în creștere.

Prin diverse mecanisme etio-patogenetice, pe lângă afectarea hepatică pot fi implicate în proces și alte organe. Manifestările extrahepatice pot influența evoluția bolilor hepatice, pot agrava starea pacienților cu patologie hepatică, înrăutățind astfel calitatea vieții acestor pacienți. Despre manifestările extrahepatice pulmonare în cadrul maladiilor de ficat mai rar se raportează în literatura de specialitate, comparativ cu alte manifestări extrahepatice, ceea ce ne-a determinat să demarăm și noi investigații în sfera respectivă.

Literatura relevantă, care vizează problema studiată de noi [1-50], pune în evidență faptul că pe glob, 500 milioane de oameni sunt cronic infectați cu *virusul hepatitic B (VHB)* și *virusul hepatitic C (VHC)*, aproximativ 1 din 12 indivizi. În timp ce aceste virusuri sunt cunoscute datorită efectului său dăunător asupra ficatului, ele sunt de asemenea cunoscute în afectarea multiplelor organe, inclusiv pulmonilor. Studiile au arătat că aceste virusuri, în special VHC, dezvoltă manifestări sistemice extrahepatice, precum manifestări limfoproliferative, dermatologice, nefrologice, neurologice, endocrinologice, cardiocirculatorii, pulmonare. Au existat multe mecanisme biologice ce au explicat cum infecția cu VHC și VHB afectează ficatul. Efectul asupra plămânilor poate fi direct și indirect. Direct, câteva studii și cazuri raportate au legat VHC de maladiile interstițiale difuze, astmul bronșic, bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) și au găsit funcția pulmonară alterată de aceste virusuri. Efectele indirecte, se crede că apar prin mecanisme imunopatogenetice complexe, prin asocierea crioglobulinemiei, cirozei hepatice sau legate de administrarea tratamentului antiviral cu interferoni. Mai multe studii s-au focusat pe efectul VHC asupra pulmonilor, în timp ce VHB sau co-infecția VHB - VHC nu a fost elucidată. Există de asemenea literatură foarte limitată despre asocierea infecției VHB sau VHC cu BPCO sau astmul bronșic. Rezultatele obținute în diverse studii sunt contradictorii. Unele studii au găsit că infecția VHC este asociată cu descreșterea funcției pulmonare. Un studiu de cohortă prospectiv mic a raportat că declinul FEV₁ a fost mai evident la pacienții cu BPCO care au avut infecția VHC decât cei ce nu au fost infectați cu VHC. Un alt studiu observațional prospectiv (Erturk) a demonstrat că infecția VHC a fost asociată cu descreșterea FEV₁ și FVC. De asemenea și Li Yen Goh și coautorii (2014) într-un studiu larg

cross-sectional au investigat dacă expunerea la infecția cu virusul hepatitic B și virusul hepatitic C este asociată cu funcția pulmonară și afecțiunile respiratorii. Ei au relevat că expunerea la infecția cu virusul hepatitic C a fost semnificativ asociată cu o creștere a FEV₁ (Coef: 97.94 ml, 95% CI: 38.87-157.01) și FVC (Coef: 90 ml, 95% CI:14.50-166.24). Pacienții care au fost expuși la ambele virusuri, și VHC și VHB, de asemenea au avut semnificativ crescute FEV₁ (Coef: 145.82. CI: 60.68-230.94) și FVC (Coef: 195.09. CI:78.91-311.26). S-a determinat de asemenea și o asociere semnificativă dintre expunerea la VHB și astmul bronșic (OR: 1.28, 95% CI: 1.05 – 1.58).

Evidențele în curs de dezvoltare indică faptul că ficatul gras non-alcoolic este asociat cu o largă varietate de complicații extrahepatice. Totuși, asocierea potențială dintre afectarea funcției pulmonare și ficatul gras non-alcoolic a fost insuficient investigată. Există o serie de studii recente ce au raportat asocierea dintre scăderea funcției pulmonare și sindromul metabolic. În ciuda faptului că mecanismele reglatorii ale acestei asocieri rămân incomplet înțelese, rolul insulinorezistenței a fost pe larg acceptată ca ipoteză. Totuși, evidențe ale asocierii dintre ficatul gras non-alcoolic, ca o cauză importantă sau efect al insulinorezistenței, și scăderea funcției pulmonare s-au raportat rar în literatură. Tao Chun-Peng și coautorii (2015), au raportat că FEV₁% prezis și FVC% prezis s-au asociat semnificativ și invers cu gradul de steatoză hepatică (P <0.001 pentru ambele). Patternul restrictiv pulmonar a fost semnificativ asociat cu steatoza hepatică moderată și severă comparativ cu cei fără steatoză (OR 1.65, 95% CI 1.14-2.39 și OR 1.85, 95% CI 1.13-2.82), în timp ce patternul obstructiv pulmonar nu s-a asociat cu prezența steatozei hepatice. Indicatorii spirometriei precum FEV₁ și FVC au fost identificați ca indicatori ai mortalității. Legătura dintre insuficiența funcției pulmonare și mortalitatea a fost atribuită altor comorbidități, precum afecțiunii cardiovasculare și diabetului. Contrar sindromului hepatopulmonar, care se distinge prin dilatații vasculare precapilare și postcapilare intrapulmonare, precum și sporirea vaselor pulmonare, cu reducerea ulterioară a oxigenării sângelui venos care trece prin pulmoni, câteva mecanisme potențiale explică asocierea dintre ficatul gras non-alcoolic și afectarea funcției pulmonare. O posibilă explicație a acestei asocieri ar fi implicarea obezității abdominale, prin descreșterea complianței(elasticității) peretelui toracic. Obezitatea abdominală poate limita expansiunea pulmonară, conducând la creșterea presiunii toracice, astfel împiedicând coborârea diafragmei și cauzând restricția pulmonară. Recent, Hong și alții au demonstrat că descreșterea masei musculare a fost legată de creșterea riscului de ficatul gras non-alcoolic. Reducerea masei corporale de asemenea conduce la declinul funcției pulmonare. Tao Chun-Peng și coautorii de asemenea au notat prezența patternului restrictiv pulmonar prin spirometrie, care ar putea fi cauzat de slăbiciunea mușchilor respiratori. În plus, Hong și alții de asemenea au raportat că mecanismele care stau la baza

sarcopeniei și ficatului gras non-alcoolic pot implica inflamația și insulinorezistența. Țesutul adipos visceral poate acționa ca o sursă importantă de inflamație în ficatul gras non-alcoolic, pentru că corelează pozitiv cu nivelul circulant al proteinei C reactive, fibrinogenului, interleukinei 6, tumor necrosis factor – α , și leptina. În concordanță cu aceasta, Mannino și alții au demonstrat impactul inflamației asupra afecțiunilor pulmonare restrictive și obstructive, astfel furnizând un potențial mecanism pentru asocierea dintre ficatul gras non-alcoolic și afectarea funcției pulmonare. În In the British Women's Heart and Health Study, FEV₁ și FVC s-au asociat negativ cu insulinorezistența. În studiul asupra populației Statelor Unite (Ford and Mannino) , FEV₁, FVC, FEV₁% prezis, FVC% prezis și patternul restrictiv pulmonar au fost toate invers asociate cu incidenta diabetului. În contrast, insulinorezistența potențial precipită funcția pulmonară deteriorată. Prin urmare, ficatul gras non-alcoolic, care acționează inseparabil patfiziologic cu insulinorezistența, este potențial legat de afectarea funcției pulmonare.

Asocierea *bolilor cronice difuze ale ficatului* (BCDF) cu simptomele respiratorii și hipoxia sunt bine cunoscute. Patru complicații pulmonare de bază pot avea loc la pacienții cu BCDF: pneumonia, hidrotoracele hepatic, sindromul hepato-pulmonar (SHP), hipertensiunea porto-pulmonară (HTPP). SHP se întâlnește mult mai frecvent decât HTPP și HH. Unii dintre acești pacienți pot dezvolta complicații pulmonare independent de careva maladiei pulmonare pe care le pot avea. SHP este definit ca dereglarea oxigenării pulmonare, cauzate de vasodilatații intrapulmonare, care este diagnosticat mai frecvent la pacienții cu ciroză hepatică și hipertensiune portală, dar care a fost descris și la pacienții cu hipertensiune portală prehepatică, cu obstrucții venoase dar fără ciroză, și chiar la pacienții cu hepatite acute sau hepatite cronice. Prezența tahipneei și polipneei, degetele sub formă de bețișoare de tobă și/sau cianoza la un pacient cu BCDF, suspicionează SHP. Pulsoximetria servește ca metodă screening pentru SHP. La pacienții cu SpO₂ <96% ,este indicată și gazimetria (PaO₂). Echo-cardiografia cu contrast (microbubble) este de asemenea recomandată. Injectarea în vena periferică de Technetiu-99-m marcat cu albumină macro-agregată servește ca o potențială alternativă de diagnostic, dar este o procedură mai invazivă și mai puțin sensibilă. HTPP rezultă din vasoconstricția arterială, legată de remodelarea vaselor pulmonare, datorate hipertensiunii portale prelungite, care cauzează hipertensiunea arterială pulmonară. Această entitate este rară, dar se poate întâlni la femei și pacienții cu hepatite autoimune. Echo-cardiografia transtoracică se consideră una dintre cele mai practice metode de detectare a HTPP. Hidrotoracele hepatic este cea mai frecventă entitate clinică care este suspectată, când refluatul pleural este prezent la pacienții cu patologie hepatică în absența condițiilor cardiopulmonare. Pasajul lichidului ascitic din cavitatea peritoneală în cavitatea pleurală prin defectele diafragmale este cel mai acceptat mecanism patogenetic de dezvoltare al HH. Radiografia cutiei toracice este cea mai frecventă metodă utilizată în

aprecierea lichidului pleural. Dintre toate complicațiile descrise mai sus, HH are o rezolvare mai bună a procesului. Complicațiile pulmonare întâlnite la pacienții cu BCDF frecvent impune evaluarea necesității efectuării transplantului hepatic. Pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu BCDF este necesar de a stabili la timp diagnosticul corect, prin cele mai simple, inofensive și accesibile metode de diagnostic și tratament.

Bibliografie:

1. Agnello V and De-Rosa FG., (2004): Extra-hepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J. Hepatol*; 40: 341 - 452.
2. Aliannejad R, and Ghanei M., (2011): Hepatitis C and Pulmonary fibrosis *Hepatitis Monthly*;11(2): 71 -73.
3. Aliannejad R, Ghanei M. Hepatitis C and pulmonary fibrosis: hepatitis C and pulmonary fibrosis. *Hepat Mon* 2011;11(2): 71-3.
4. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 749-754
5. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, et al. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59:1174–1197.
6. Asthma Management and Prevention. Updated December 2008. Available at <http://www.ginasthma.org>. Accessed October 12, 2009.
7. Ching-Lung Lai, Man-Fung Yuen. Systemic corticosteroid and reactivation of chronic hepatitis B. *Respirology* (2010) 15, 1017–1018..
8. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167–185.
9. Erturk A, et al. Pulmonary alterations in patients with chronic HCV infection. *Dig Liver Dis* 2006;38(9):673-6.
10. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, Shah VH, Kaplowitz N, Forman L, Wille K, Kawut SM. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008; 135:1168-1175.
11. Germanidis G, Hytiroglou P, Zakalka M, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection, following treatment of refractory rheumatoid arthritis with abatacept. *J Hepatol* 2012;56:1420–142.
12. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004; 363: 1461-1468 .
13. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B: definition and terminology. Presented at: Proceedings from AASLD/NIH Emerging Trends Conference on HBV Reactivation; March 21, 2013; Crystal City, VA; pp 17–20.

14. Idilman R, et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2002;66(1): 34-9.
15. Jung DH, Shim JY, Lee HR, et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and pulmonary function. *Intern Med J.*2012;42:541–546.
16. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Increased responses to inhaled oxitropium bromide in asthmatic patients with active hepatitis C virus infection. *Chest* 2004;125:1368-71.
17. Kanazawa H, Mamoto T, Hirata K, Yoshikawa J. Interferon therapy induces the improvement of lung function by inhaled corticosteroid therapy in asthmatic patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study. *Chest* 2003;123:600-3.
18. Kanazawa H, Yoshikawa J. Accelerated decline in lung function and impaired reversibility with salbutamol in asthmatic patients with chronic hepatitis C virus infection:a 6-year follow-up study. *Am J Med* 2004;116:749-52.
19. Kanazawa H, Yoshikawa J. Accelerated decline in lung function and impaired reversibility with salbutamol in asthmatic patients with chronic hepatitis C virus infection: a 6-year follow-up study. *Am J Med* 2004;116(11):749-52.
20. Kim TW, Kim MN, Kwon JW *et al.* Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010; 15:1092–7.
21. Kim TW, Kim MN, Kwon JW, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology* 2010;15:1092–1097.
22. Kula M, et al. Impaired lung epithelial permeability in hepatitis C virus antibody positive patients detected by 99mTc-DTPA aerosol scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2002;23(5):441-6.
23. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:509–516.
24. Li Yen Goh, Tim Card, Andrew W. Fogarty, Tricia M. McKeever. The association of exposure to hepatitis B and C viruses with lung function and respiratory disease: A population based study from the NHANES III database. *Respiratory Medicine* (2014) 108, 1733-1740.
25. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asia-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012;6:531–561.
26. Lv Y, Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci* 2015; 60:1914-1923.
27. Minakata Y, et al. High COPD prevalence in patients with liver disease. *Intern Med* 2010;49(24):2687-91.

28. Moorman J, Saad M, Kosseifi S, Krishnaswamy G. Hepatitis C virus and the lung: implications for therapy. *Chest* 2005;128:2882-92.
29. Naveed B, Weiden MD, Kwon S, et al. Metabolic syndrome biomarkers predict lung function impairment: a nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:392–399.
30. Norvell JP, Spivey JR. Hepatic hydrothorax. *Clin Liver Dis* 2014;18: 439-449.
31. Rabie Fathy Abbas1, Khalid Massoud1, Amin M. Hegazy1, Mohamed Said Abdul Aziz Shehata. Risk of Pulmonary Fibrosis in Egyptian Patients with Chronic Hepatitis-C-Infection. *International Journal of Internal Medicine* 2015, 4(1): 1-8.
32. Robert P. Perrillo, Robert Gish, Yngve T. Falck-Ytter. **10**American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221–244.
33. Saleh.MA, EL-Alafy H, Arafa-MM, et.al; (2014): Association Between HCV Induced Mixed Cryoglobulinemia and Pulmonary Affection: The Role of TNF-Alfa in The Pathogenesis of Pulmonary-Changes. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tubercul OSIS*;63,259-265.
34. Salim R Surani, Yamely Mendez, Humayun Anjum, Joseph Varon. Pulmonary complications of hepatic disease. *World J Gastroenterol* 2016 July 14; 22(26): 6008-6015.
35. Shaker MK, et al. Interstitial pulmonary changes in patients with hepatitis c-related chronic liver disease. *Arab J Gastroentology* 2010;11:136-40.
36. Silva DR, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with COPD. *Epidemiol Infect* 2010;138(2):167-73.
37. Stevenova-Petrova DV, Tzveetanska AH, Naumova EJ et.al. (2007): Chronic hepatitis C Virus Infection: Prevalence of Extrahepatic Manifestations and Association With Cryoglobulinemia in Bulgarian Patients. *J Gastroenterol*; 13:6518-6528.
38. Suhail M, Abdel-Hafiz H, Ali A, Fatima K, Damanhour GA, Azhar E, Chaudhary AG, Qadri I. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2014; 20:12462-12472 [PMID: 25253946 DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12462].
39. Taku Nakashima1, Akihito Yokoyama, HiroshiOhnishi, Masahiro Yamasaki, Masahiro Shiode, Yoshinori Haruta, Noboru Hattori, Soichiro Hozawa, Hideto Yamakido, Nobuoki Kohno. Chronic Hepatitis C Virus Infection is Associated with More Severe Asthma. *Allergology International.* 2011;60:299-304.
40. Tamori A, Koike T, Goto H, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy:evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol* 2011;46:556–564.

41. Tao-Chun Peng, Tung-Wei Kao, Li-Wei Wu, Ying-Jen Chen, Yaw-Wen Chang, Chung-Ching Wang, Yu-Tzu Tsao, Wei-Liang Chen. Association Between Pulmonary Function and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the NHANES III Study.
42. Tehila A. Saadia, Maria-Anna Vastardi, Maria A. ChittyLopez, Irina Katayeva, , Stephan Kohlhoff, Rauno Joks. Relation of hepatitis B virus infection in Brooklyn immigrants to allergic responses and asthma. *Allergy Clin Immunol*. AB262 Abstracts. February 2017.
43. Teuber G, et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; 13(5):311-8.
44. Ueda T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(1):266-8.
45. Vanella KM, Moore BB. Viruses as co-factors for the initiation or exacerbation of lung fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2008;1(2).
46. Venessa Pattullo Hepatitis B reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression - prevention is better than cure. *World J Hepatol* 2015 May 8; 7(7): 954-967.
47. WHO. Hepatitis C fact sheet. 2011. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
48. World Health Organisation. Hepatitis B. [Accessed 28 November 2014]. Available from: URL: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html>.
49. Yamaguchi S, et al. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997;52(1):33-7.
50. Zignego AL, Piluso A, Giannini C. HBV and HCV chronic infection: autoimmune manifestations and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 2008;8(2):107-11.

1.7. Manifestările digestive în bolile cronice

Hepatitele cronice (HC) virale deseori sunt diagnosticate ocazional din motivul tabloului clinic nespecific [51]. Pacienții sunt, de obicei, asimptomatici sau simptomele pot fi minimale și neglijate. Cel mai frecvent pacienții cu hepatite cronice virale prezintă fatigabilitate, depresie, simptome gastrointestinale, dereglările de somn; sunt posibile mialgii, artralgiile, vasculite, etc [51]. Având în vedere varietatea manifestărilor posibile, în unele cazuri este dificil de a determina dacă simptomul se datorează mecanismelor patogenetice ale HC virale (manifestare extrahepatică) sau este asociat bolii hepatice și se datorează altor stări concomitente.

Se consideră că manifestările extrahepatice la pacienții cu hepatita cronică virală C (HCVC) au o pondere de aproximativ 36%, cu toate că prevalența lor reală nu se cunoaște. Către

manifestările extrahepatice cele mai frecvente se referă la cele cutanate, neurologice, renale, reumatologice, în special, datorate crioglobulinemiei [52-54].

Publicațiile relevante din literatura specială menționează că fatigabilitatea este deseori prezentă (după diferiți autori în 53-81%) la pacienții cu hepatite cronice [55,56]. În opinia savanților natura fatigabilității pare să fie în legătură cu gradul depresiei mai mult decât cu activitatea procesului în ficat [51,57].

Apariția depresiei, la fel înregistrată frecvent în hepatitele cronice virale, se consideră rezultatul interacțiunii mai multor mecanisme: reacție psihogenă la depistarea maladiei [58], acțiunea nemijlocită a virusului asupra sistemului nervos central, dependență de leziunea hepatică [59,60].

Tulburările de somn, care pot fi, pe de o parte, componente ale statutului depresiv, pe de altă parte, pot avea și o cauză biologică condiționată de starea funcțională a ficatului în hepatita cronică sau de acțiunea directă a virusului. Însă acest aspect necesită studii suplimentare [61, 62].

Simptomele gastrointestinale, cum sunt simptomele de reflux și cele dispeptice, de asemenea, se întâlnesc la pacienții cu hepatite cronice virale mai frecvent decât în populația generală. Mecanismul apariției lor la acest contingent de bolnavi a fost puțin studiat. Există opinia că apariția simptomelor de reflux și dispeptice poate avea caracter psihosomatic și să reflecte procesul somatizării pe un fundal anxios depresiv [63]. Cu toate acestea, necesită studiere și acțiunea nemijlocită a infecției virale asupra stării mucoasei gastrointestinale, asupra pragului de sensibilitate viscerală și a proceselor de motilitate.

Bibliografie:

1. Abdo AA. *Hepatitis C and Poor Quality of Life: Is it the Virus or the Patient?* Saudi J Gastroenterol. 2008; 14(3), p. 109–113
2. Sterling RK, Bralow S. *Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus.* Curr Gastroenterol Rep. 2006; 8(1), p.53-9
3. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, et al. *Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection.* Ther Adv Infect Dis. 2016 Feb;3(1), p. 3-14.
4. Negro F, Forton D, Craxi A, et al. *Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C.* Gastroenterology. 2015; 149(6), p. 1345-60.
5. Poynard T, Cacoub P, Ratziu V, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier A, et al. *Fatigue in patients with chronic hepatitis C.* J Viral Hepat. 2002; 9, p. 295–303.
6. Kenny-Walsh E. Irish Hepatology Research Group. *Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin.* N Engl J Med. 1999;340, p. 1228–33.

7. Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, et al. *Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. health-related quality of life (HRQOL)*. *Ann Hepatol*. 2010 -Dec;9(4), p. 419-27.
8. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. *The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life*. *Hepatology*. 1999; 30(5), p. 1299-301.
9. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006; 18, p. 333–338.
10. Cutler N, Ac L *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. January 19, 2009. http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
11. Carlson MD, Hilsabeck RC, Barakat F, Perry W. *Role of Sleep Disturbance in Chronic Hepatitis C Infection*. *Curr Hepat Rep*, 2010; 9(1), p. 25–29
12. Sockalingam S, Abbey SE, Alosaimi F, Novak M. *A review of sleep disturbance in hepatitis C*. *J Clin Gastroenterol*, 2010; 44, p. 38–45.
13. Wiklund I, Butler-Wheelhouse P. *Psychosocial Factors and their Role in Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Dyspepsia*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1996; 31(s220), p. 94-100
14. Conroy RM, Golden J, O'Dwyer AM, et al. *Illness-related stigma, mood and adjustment to illness in persons with hepatitis C*. *Social Science & Medicine*. 2006; 63(12), p. 3188-3198
15. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, et al. *Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015*. *World J Gastroenterol*. 2015, 14;21(42), p. 11974-83.
16. De la Roca-Chiapas JM, Solís-Ortiz S, Fajardo-Araujo M, et al. *Stress profile, coping style, anxiety, depression, and gastric emptying as predictors of functional dyspepsia: a case-control study*. *J Psychosom Res*. 2010 Jan;68(1), p. 73-81.
17. Cordoba J, Cabrera J, Lataif L, et al. *High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis*. *Hepatology*, 1998;27, p. 339–345.
18. Lang CA, Conrad S, Garrett L, et al. *Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection*. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 31, p. 335–344.
19. Carlson M, Barakat F, Richards L, et al. *Sleep and fatigue in patients with chronic hepatitis C*. *Hepatology*. 2004;40(Supp 1), p. 248A.
20. Posada C, Morgan EE, Moore DJ, et al. *Neurocognitive effects of the hepatitis C virus*. *Curr Hepatitis Rep*. 2009; 8, p. 158–166.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Cercetarea științifică consacrată manifestărilor extrahepatice în bolile cronice difuze ale ficatului s-a efectuat în corespundere cu **obiectivele generale** ale Proiectului și a inclus studierea aspectelor de interacțiune a stării funcționale a ficatului în diferite BCDF cu:

- Funcția axului hipofizar gonadic (coriogonina, hormonul foliculostimulant, hormonul luteinizant, estradiol, progesteron, testosteron);
- Particularitățile metabolismului serotoninei (serotonina, triptofan, acidul oxiindolacetic);
- Activitatea sistemului mesagerilor intracelulari (AMPc, GMPc);
- Starea sistemului de coagulare (factorul trombocitar, indicele protrombinic, TTPA, TT, antitrombina 3, proteina C specifică);
- Componentele sindromului metabolic (spectrul lipidic, indice de insulinorezistență, măsurări antropometrice, date electrocardiografice, presiunea arterială);
- Starea funcțională pulmonară (spirografia, body-pletismografia);
- Manifestările din partea tubului digestiv (esofag, stomac, etc.).

2.1. Descrierea metodicii de colectare a materialului clinic și designul studiului

Acumularea materialului clinic și investigațiile s-au efectuat în Republica Moldova pe etape, începând cu utilizarea rezultatelor proiectului Laboratorului din anii precedenți (designul se anexează anexa). Ulterior, pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală (B, C, D) au fost cercetați, urmăriți în dinamică în condiții de policlinică și staționarul de profil hepatologie și alergologie a SCR (or. Chișinău)

I etapă a constituit din lucru cu arhiva bazelor de date din proiectul precedent al Laboratorului din anii 2011-2014 cu selectarea pacienților cu patologii extrahepatice concomitant cu lucrul cu arhivele secțiilor de hepatologie, gastroenterologie și alergologie din IP SCR.

A II-a etapă a constituit în elaborarea bazei de date din pacienți care au dat acordul pentru participare în proiect și din pacienții noi evaluați la nivelul policlinicii și din staționar.

A III-a etapă a constatat în investigarea pacienților conform protocolului standard elaborat pentru proiect.

Metodele de cercetare folosite la aceasta etapă: Colectarea informației demografice și clinice a fost efectuată cu ajutorul protoalelor speciale, care conțineau mai mult de 1000 parametri, inclusiv date demografice (sex, vârstă, naționalitate, locul de trai, locul de muncă), caracteristici antropometrice (masa corpului și talia), presiunea arterială, frecvența pulsului, deprinderile vicioase, noxele profesionale, datele anamneșticului agravat (maladiile suportate

anterior, traume, intervenții chirurgicale, transfuzii de sânge sau preparate de sânge, donarea sângelui, anamneza ginecologică agravată la femei), anamneza familiei, factorii de mediu, bolile suportate, datele examenului clinic pe sisteme.

Compartimentul clinic al anchetelor conținea informații pentru diagnosticarea sindroamelor clinice cele mai frecvente posibile în bolile hepatice: astenovegetativ, icteric, hemoragic, de hipertensiune portală, etc.

La etapa III, după colectarea informație anamnestică și clinice au fost colectate probele de sânge pentru examinarea lor ulterioară în laboratoarele specializate. La necesitate s-au efectuat ultrasonografia abdominală și FGDS.

A IV-a etapa constă în stabilirea diagnosticului definitiv de patologie hepatică (de orice origine, inclusiv HCVC și HCVB) și/sau extrahepatică. Etapa a IV-a a cercetării a fost realizată în condiții de policlinică sau în staționar (s.hepatologie) la baza Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie din SCR.

Etapa a V-a a inclus evaluarea examinării clinice, de laborator și instrumentale, pentru stabilirea diagnosticului diferențiat al HC de alte forme ale BCDF. De asemenea, s-a făcut diferențierea între HCV B și C în funcție de forma și de activitatea bolii pe baza cu ajutorul probelor funcționale hepatice, statutului hormonal, conform protocolului.

La toate persoanele din studiul au fost efectuate:

- aprecierea sindroamelor hepatice de bază: citoliză (ALT, AST, histidaza), coleastăză (GGTP, FA, bilirubină), de inflamație imună (IgA, IgM, IgG, IgE), hepatopriv (proteina totală, albumin),
- la toți pacienții cu hepatita cronică virală B și C, precum și cu steatoza hepatică au fost efectuată USG abdominală

Pentru diagnosticul de ciroză hepatică, suplimentar au fost colectate date pentru: prezența semnelor și sindroamelor clinice ale hipertensiunii portale (splenomegalie, ascită, dilatarea venelor pe peretele abdominal anterior); se acorda atenție prezenței stigmelor hepatice: palme „hepatice”, limbă zmeurie, „steluțe vasculare”, icter, modificările unghiilor, părului, tegumentelor; diagnosticul a fost verificat prin γ -scintigrafie hepatică, examinare Doppler-duplex color USG a sistemului portal, FGS (vene esofagiene), după necesitatea a fost efectuată laparoscopie (în condiții de staționar de profil a SCR).

Diagnosticul de „ficat gras” a fost stabilit după prezența steatozei hepatice care se suspectează la persoanele obeze și cu sindrom metabolic. Pentru stabilirea diagnosticului a fost apreciat coeficientul de Ritis (AST/ALT) <1, a indicelui HOMA-IR >2,5. Un suport important au avut: nivelul ridicat al GGTP, colesterolului, trigliceridelor. Acestor persoane li se efectua în

mod obligatoriu examinarea USG a ficatului, fapt ce de asemenea contribuia la concretizarea diagnosticului de steatoză hepatică.

Diagnosticul de hepatopatie. Persoanele cu contact cu substanțe toxice (profesional sau habitual), cele cu hepatomegalie, cu modificări a unora dintre probele funcționale hepatice (creștere a uneia dintre Ig A, M, G, E, CIC, a colesterolului, trigliceridelor), cu rezultate negative pentru infecția cu VHC, VHB să fie considerați drept bolnavi cu patologie hepatică neprecizată – hepatopatie.

Diagnosticul de patologie extrahepatică (PEH). Dintre PEH, au fost diagnosticate:

- *patologia gastrointestinală* (patologia esofagală, a zonei gastroduodenale, a pancreasului, etc);
- *maladii cardio-vasculare* (hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, viciile cardiace);
- *patologie articulară și a coloanei vertebrale* (osteocondroză vertebrală, artroze);
- *maladii endocrine* (persoane cu diabet zaharat tip II, maladii ale glandei tiroide primare, persoane cu obezitate (fără semnele susnumite pentru steatoză hepatică));
- *afecțiuni ale sistemului nervos* (persoanele cu unele consecințe ale ictusului suportat, a traumatismului cranio-cerebral, distonie neurocirculatorie, polienurite).

Etapa VI a constituit în evaluarea patologiei extrahepatice concomitente cu introducerea datelor primare în baza de date a proiectului cu evaluarea statistică ulterioară a materialului colectat cu analiza datelor obținute.

Criterii de includere în studiu prezentat

Etapa I-III – pacienții adulți, vârsta aptă de muncă, din ambele sexe.

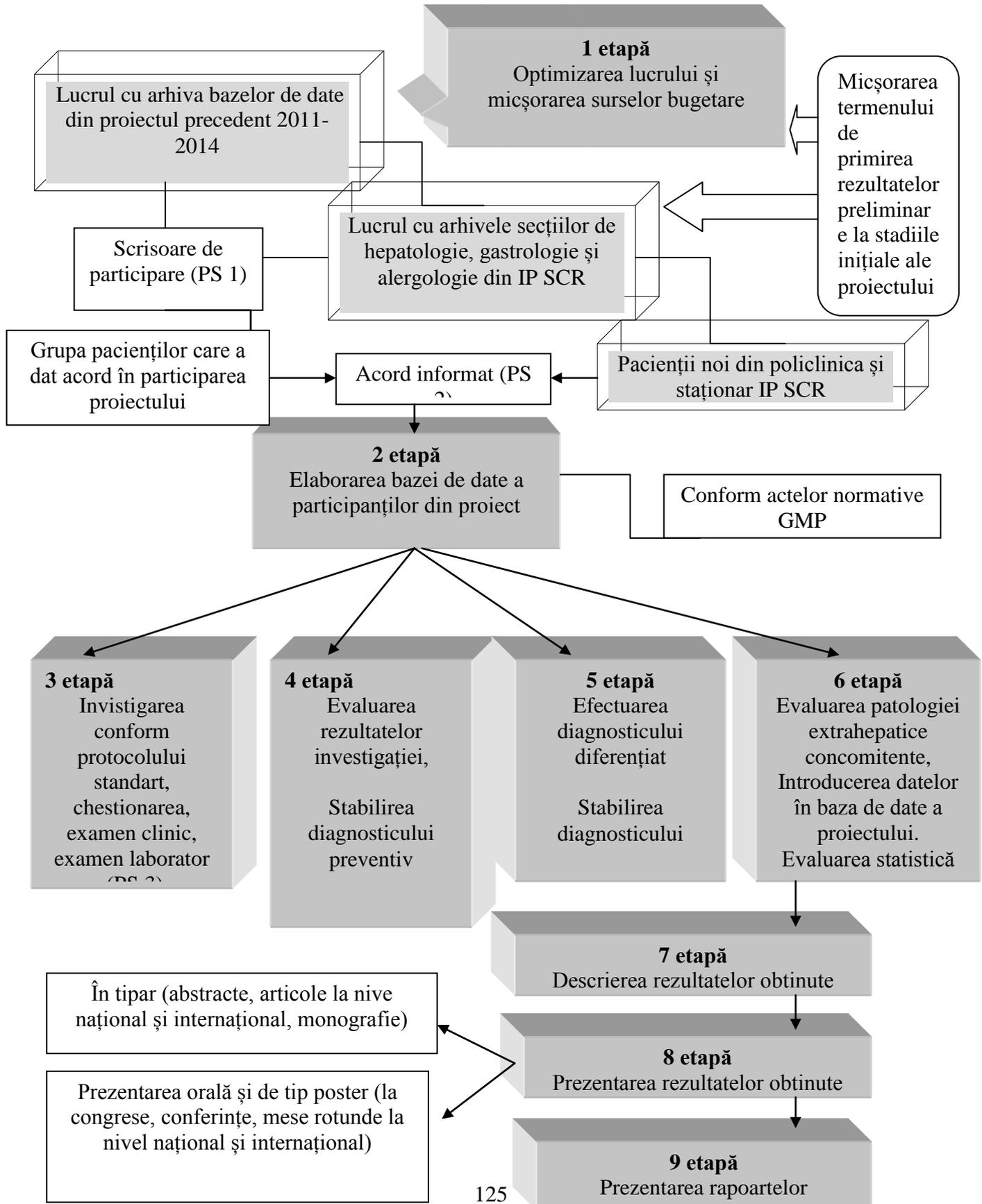
Etapa III-V – pacienții cu hepatite cronice virale B și C (265) repartizate în funcție de forma și activitatea bolii, pacienții cu hepatite cronice virale C și B (64) cu viremia înaltă, activitatea procesului hepatic exprimat, fibroza gr. II-III (Metavir) după criteriile bazate pe Protocoale Internaționale EASL, 2009, 2011, 2012; AASLD 2009, 2014; Protocoale Clinice Naționale, pacienții cu patologii extrahepatice (pancreatice, gastroduodenale, esofagale, a sistemului psihoemoțional).

Criterii de excludere: sarcina, starea după naștere, boli grave a SNC, endocrine (DZ și altele patologii grave care nu pot fi stabilite ca patologii extrahepatice concomitente), boli autoimune, de sistem, procesele maligne, hematologice, ciroze hepatice stadiile finale.

Anexa

Designul studiului clinic în cadrul proiectului «**BOLILE CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI – MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE**»

*conform registrului managementului de calitate al procedurilor de standart



2.2. **Caracteristica loturilor de pacienți și a metodelor de investigare clinice și paraclinice** se va prezenta separat pentru fiecare obiectiv al Proiectului.

2.2.1. Astfel, la realizarea **obiectivului nr.1**

”*Studierea funcției axului hepato-hipofizar-gonadic (coriogonina, hormonul foliculostimulant, hormonul luteinizant, estradiol, progesteron, testosteron) la pacienții cu diferite boli cronice difuze ale ficatului*” în calitate de material clinic au servit persoane cu diagnostic stabilit de HC virale B și C (grupul 1): 265 bolnavi cu *hepatite cronice virale B (138) și C (127)* (numărul de persoane cu HC virale de la I etapă (159) a fost completat cu pacienți noi), dintre ei bărbați 64,15% (170) și femei 35,85% (95). Pacienții cu steatoza hepatică au constituit 109 din numărul total al al persoanelor investigate, pe când cei cu ciroza hepatică au prezentat numai 20. Pacienți cu vârsta sub 40 ani au constituit 27,92% (74) și mai mari de 40 ani – 72,08% (191).

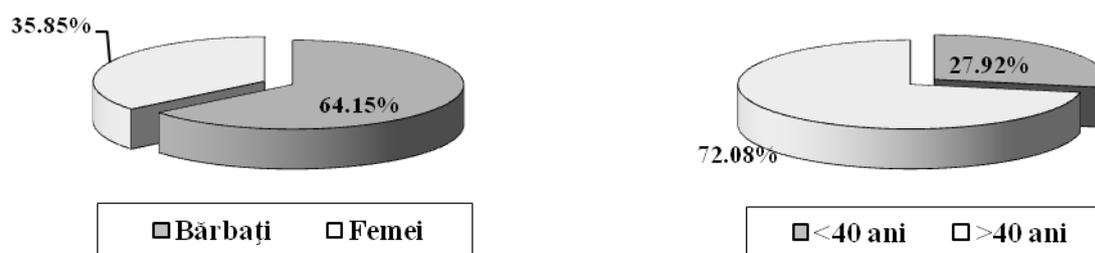


Figura 1. Repartizarea pacienților cu HC virale după sex și după vârstă.

Pacienții cu hepatite cronice virale B și C au fost 265, din care 138 cu HCVB și 127 cu HCVC.

La bolnavii cu hepatite cronice virale toți parametri studiați au fost interpretați în funcție de vârstă, sex, masa corporală, de factorul etiologic, de activitatea procesului inflamator în ficat (activitatea sindromului de citoliză, colestază, hepatopriv, imunoinflamator).

Pacienții cu HC virale B și C ulterior au fost *repartizați pe grupe* în funcție de etiologia și forma hepatitei virale, de activitatea procesului hepatic. Pacienții cu HCVB (138) au fost repartizați în următorul mod:

- *grupul I* – HCVB forma HBeAg+ activitate moderat-maximală, 15,02% (21 pacienți), dintre care 33,33% (7) femei și 66,67% (14) bărbați
- *grupul II* – HCVB forma HBeAg- cu antiHBe+ și activitate minimală a procesului hepatic, 40,58% (56 pacienți), dintre ei femei 28,57% (16) și bărbați 71,43% (40);
- *grupul III* – HCVB forma HBeAg- cu antiHBe+ cu activitate moderată-maximală, pacienți 23,91% (33), dintre care femei 39,39% (13) și bărbați 60,61% (20);

- *grupul IV* – HCVB forma HBeAg- sau infecție ocultă, 20,29% (28), dintre ei femei 32,14% (9) și bărbați 67,86% (19).

Hepatita cronică virală C (127) a fost repartizată în două subgrupe:

- *grupul V* – HCVC: 22,83% (29) de bolnavi cu HCVC cu activitate minimală (*gr V-a*), dintre care 41,38% femei (12) și bărbați 58,62% (17); și 77,17% (98) de bolnavi cu HCVC cu activitate moderată-maximală (*gr V-b*), dintre care 48 femei (48,98%) și 50 bărbați (51,02%);

În calitate de *lot martor (LM)* pentru cercetările ulterior au servit 62 persoane practic sănătoase, comparabile după criteriul de vârstă și sex cu grupul de studiu, în lipsa anamnezei familial agravat pentru patologia hepatică și endocrină, fără patologii ale ficatului, TGI și a sindromului metabolic. Datele apreciate la aceste 62 de persoane sănătoase au fost folosite pentru compararea markerilor hepatici de bază cu cele la pacienții cu HC virale B și C.

Concomitent cu metodele clinice și paraclinice necesare stabilirii diagnosticului definitiv de hepatită cronică virală cu specificarea formei și activității procesului hepatic (descrise anterior), pentru realizarea obiectivului nr.1, care include studierea funcției *axului hipofizar-gonadic* au fost efectuate investigații speciale cu aprecierea nivelului de:

- coriogonină;
- hormon foliculostimulant (FSH);
- hormon luteinizant (LH);
- estradiol;
- progesteron;
- testosteron.

Testele hormonale menționate s-au efectuat prin metoda imunofluorescentă cu seturi speciale standard din Suedia, compania LHB-Delfa, cu examinarea ulterioară la fluorimetru Arcus.

2.2.2. În scopul realizării *obiectivului nr.2* al Proiectului

”*Aprecierea particularităților metabolismului serotoninei (serotonina, triptofan, acidul oxiindolacetic) la bolnavii cu patologie hepatică în funcție de activitatea bolii și de factorii psihosociali*” au fost investigați prin metode clinico-paraclinice 147 pacienți cu hepatite cronice virale: B (35 – 23,81%), C (42 - 28,57%), și D (40 – 27,21%), B+C (26 - 17,69%), B+C+D (4 - 2,72%),. Vârsta medie a constituit 37,29±0,89 ani.

Repartizarea bolnavilor din lotul de studiu s-a efectuat conform criteriilor de vârstă, sex (femei 64, bărbați 83), factorul etiologic, vechimea diagnozei, activitatea procesului hepatic, faza infecției virale. În funcție de prezența și de gradul depresiei pacienții cu HC virale B, C, D au

fost împărțiți în loturi: lipsa depresiei – la 22 (14,97%), depresie ușoară – la 78 (53,06%), depresie moderată – la 37 (25,17%) și severă – la 10 (6,80%). Bolnavii cu HC virale cu depresie moderată și severă au fost reușiți în lotul cu depresie moderată-severă 47 (31,97%) din cauza numărului mic de pacienți cu depresie severă.

În calitate de *lot martor* au fost examinate 29 persoane practic sănătoase, cu anamnezic familial neagrav, vârsta medie 30,97±1,05 ani.

Toți participanții cercetării au fost examinați clinic (acuze, examen obiectiv) și paraclinic prin teste care confirmă diagnosticul de hepatită cronică virală (descrise anterior) și apreciază starea funcțională a ficatului: hepatice de bază: citolitic (ALT, AST), colestatic (bilirubina totală și fracțiile, FA, GGTP, colesterolul), hepatopriv (albumina, proteina totală, protrombina), imunoinflamator (IgA, IgM, IgG, CIC, limfocite T-tot, T-act, T-tfr, T-tfs, B-limf, crioglobuline). Etiologia hepatitelor virale s-a determinat prin aprecierea markerilor serologici ai infecțiilor cu VHB, VHC, VHD prin metode imunoenzimatic.

Cercetările specifice pentru realizarea acestui obiectiv au inclus studierea indicilor ce caracterizează *metabolismul serotoninei*:

- nivelul triptofanului (prin analiza spectrală),
- serotoninei în sânge (spectrofluorimetrie) și
- excreția urinară nictimerală a acidului 5-oxiindolacetic (spectrofluorimetrie).

O altă particularitate a studiului a fost efectuarea testărilor psihometrice: testul Hamilton (HDRS) de apreciere a depresiei (21 întrebări/simptome depresive, sumarea punctajului permite diferențierea depresiei de diferit grad);

2.2.3. Materialul clinic care a servit la realizarea *obiectivului nr.3* al Proiectului ”*Determinarea aspectelor de activitate a mesagerilor intracelulari (adenozinmonofosfat, guanozinmonofosfat) în bolile cronice difuze ale ficatului în funcție de forma patologiei și de starea funcțională a ficatului*” s-a constituit din.....

Au fost cercetați pacienți cu diferite boli cronice difuze ale ficatului, inclusiv 265 cu hepatite cronice (138 VHB și 127 VHC), 307 cu hepatopatii, 109 cu steatoză hepatică. Pacienți cu vârsta sub 40 ani au constituit 27,92% (74) și mai mari de 40 ani – 72,08% (191).

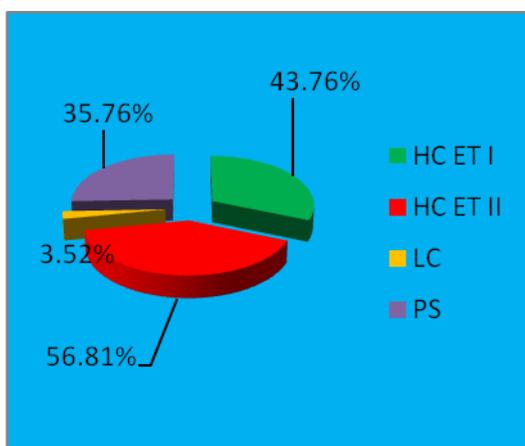
Diagnosticul de BCDF a fost verificat în timpul examenului medical în Policlinica Republicană. În cazurile de diagnostic dificil caracterul patologiei hepatice a fost determinat în condiții de staționar în secția specializată (hepatologie) a Spitalului Clinic Republican. La toți pacienții s-au determinat parametrii ce caracterizează sindroamele hepatice de bază (citoliză, coleastăză, hepatopriv, imunoinflamator), au fost investigați markerii infecțiilor virale hepatice (HBV, HCV, HDV). Toți participanții au fost examinați prin determinarea profilului hormonal

(axa hipofizar-adrenală, hormonii tiroidieni, ai părții endocrine a pancreasului, indexul de insulinoză HOMA IR, hormonii sexuali). Tuturor pacienților s-a efectuat examenul ecografic al cavității abdominale, scintigrafia hepatică, la necesitate – biopsia hepatică (prin laparoscopie sau ecoghidată) cu studierea histologică a biopsatului.

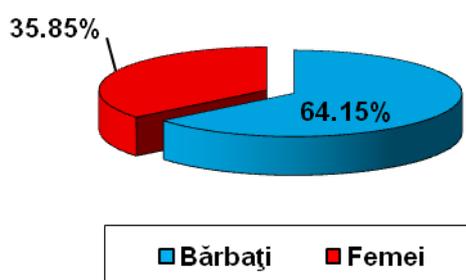
Determinarea AMPc și GMPc a fost efectuată cu ajutorul kit-urilor standard (Cyclic AMP, GMP–radioimmuno assay Kit (125). Investigațiile au fost efectuate în laboratorul specializat radioimun ”MedExpert”.

2.2.4. Pentru realizarea **obiectivului nr.4** ”Studierea stării sistemului de coagulare (factorul trombocitar, indicele protrombinic, TTPA, TT, antitrombina 3, proteina C specifică) la bolnavii cu patologia ficatului” au fost cercetați:

Au fost investigate 298 persoane, dintre care 15 au fost persoane sănătoase;



Lotul de comparație s-a constituit din persoane fără HC virale.



În toate loturile predominau bărbați cu ratio bărbați : femei aproximativ 2:1 (1,8:1). Vârsta medie a fost aptă de muncă 50,95 ani.

În evidență au fost 298 de pacienți cu hepatite cronice virale, dintre care 265 de pacienți cu HCV B (138) și HCV C (127).și 33 bolnavi cu hepatite cronice virale B + C.

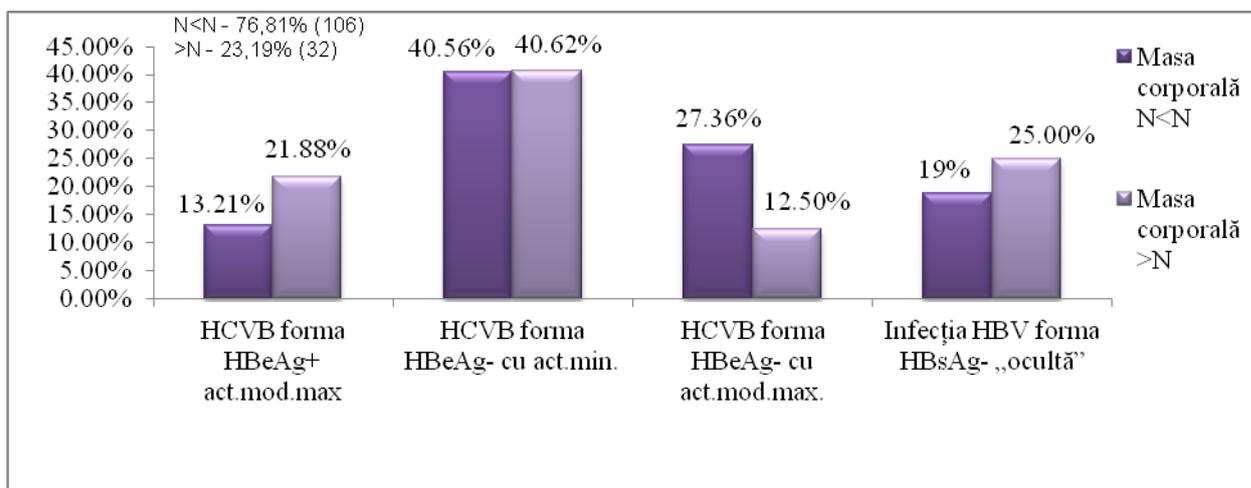
Pacienții cu HCV B au fost separați în 4 grupuri, în funcție de forma bolii B:

în grupul I au fost incluși bolnavii cu forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic – 15,22% (21);

grupul II a fost constituit din pacienții cu HCV B forma HBeAg- și anti-HBe+ cu activitatea minimală a procesului hepatic – 40,58% (56);

grupul III a cuprins pacienții cu HCV B forma HBeAg- și anti-HBe+ cu activitate moderat-maximală – 23,91% (33).

grupul IV, constituit din persoane cu infecție cronică virală B forma HBsAg-negativă – 20,29% (28), în lipsa ADN HBV în ser, dar în prezența anti-HBcor+ și/sau anti-HBs+, care nu au fost vaccinați anterior.

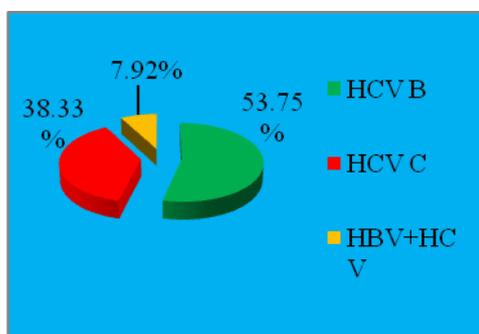


2.2.5. În calitate de lot de studiu pentru realizarea *obiectivului nr.5*

”Precizarea rolului sindromului metabolic în dezvoltarea bolilor cronice difuze ale ficatului (spectrul lipidic, indice de insulinorezistență, măsurări antropometrice, date electrocardiografice, presiunea arterială)” au fost investigați:

Investigați 240 de pacienți cu hepatitele cronice virale: HBV (129) și HCV (92), cât și pacienți cu hepatitele mixte HBV+HCV (19).

Grupul de comparație a servit 152 de pacienți fără hepatite cronice virale, dar cu alte patologii hepatobiliare.



Sindromul metabolic a fost diagnosticat conform criteriilor internaționale ”Declarația comună ”Armonizarea Sindromului Metabolic” (comitetul operativ pentru Epidemiologie și prevenție al IDF, Institutul Național al Cordului, Plămînilor și Sîngelui (NHLBI), Federației

Mondială a Cordului (WHA), AHA, Societatea Internațională de Ateroscleroză (IAS), Asociația Internațională de studiu al Obezității (ASO)” elaborate în anul 2009.

- Glicemia ≥ 100 mg / dl sau $\geq 5,6$ mmol/l (sau tratamentul medicamentos pentru hiperglicemie)
- Tensiunea arterială $\geq 130 / 85$ mm Hg (sau tratamentul medicamentos pentru hipertensiune)
- Trigliceride ≥ 150 mg / dl sau $\geq 1,7$ mmol/l (sau tratamentul medicamentos pentru hipertrigliceridemie)
- HDL-C < 40 mg / dl la bărbați sau < 50 mg / dl la femei sau ; 1,03 mmol/l (sau la terapia cu medicamente pentru reducerea HDL-C)
- Circumferența taliei ≥ 102 cm (40 in) la bărbați sau ≥ 88 cm (35 in) la femei.

Suplimentar a fost estimat IMC > 25 kg/m² conform definiției Japoneză din 2005

2.2.6. La etapa realizării **obiectivului 6**

”Cercetarea capacității funcționale a pulmonilor (spirografia, body-pletismografia) la pacienții cu diverse forme de patologie hepatică” a fost evaluată funcția pulmonară la pacienții cu patologii hepatice, dar și particularitățile astmului bronșic în funcție de prezența infecției VHB.

2.2.6.1. **Funcția pulmonară la pacienții cu infecție cronică VHB:**

În studiu au fost incluși 43 pacienți cu infecție cronică VHB:

- lotul pacienților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “-“ / Anti HBcor “+“ (28 pacienți);
- lotului de pacienți cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “+“ / Anti HBcor “+“ (15 pacienți);
- lotul martor (15 persoane sănătoase).

2.2.6.2. **Funcția pulmonară la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția VHB:**

Acest aspect s-a studiat pornind de la ipoteza că dereglările imune la pacienții cu astm bronșic pot contribui la persistența infecției cronice cu VHB.

- 129 pacienți cu Astm bronșic, dintre care:
 - o 73 (56,6%) în asociere cu infecția VHB, dintre care:
 - 50 (68,49%) forma HbsAgnegativă și
 - 23 (31,5%) forma HBsAg pozitivă.
- Printre 50 de pacienți cu Astm bronșic cu HB_s Ag negativ, s-au apreciat la 46 pacienți (92%) Anti HBcor pozitiv, preponderent la femei (33 paciente (66%)), cu vârsta cuprinsă între 40-59 ani (38 paciente (76%)).

- Dintre pacienții cu Astm bronșic cărora li s-a evaluat funcția pulmonară, 23 de pacienți cu Astm bronșic cu marcheri serici hepatici virali negativi au constituit lotul I, iar 63 de pacienți cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B au constituit lotul II.

Metodele clinico-paraclinice standard au fost efectuate pentru confirmarea diagnosticului de bază și stabilirea formei evolutive și aprecierea stării funcționale a ficatului (metodele descrise anterior).

Dintre metodele specifice etapei s-a folosit spirometria, care a permis aprecierea următorilor indici ai funcției pulmonare:

- capacitatea vitală pulmonară forțată (CVF),
- volumul expirator maxim în prima secundă ($VEMS_1$),
- indicele Tiffeneau ($VEMS_1 / CVF$),
- PEF,
- debit expirator mediu între 25 și 75% din capacitatea vitală pulmonară forțată (DEM 25-75),
- debit expirator maxim instantaneu la 25% din capacitatea vitală pulmonară forțată (DEM 25),
- debit expirator maxim instantaneu la 50% din capacitatea vitală pulmonară forțată (DEM 50),
- debit expirator maxim instantaneu la 75% din capacitatea vitală pulmonară forțată (DEM 75).

2.2.7. **Obiectivul 7** al Proiectului presupune ”*Studierea manifestărilor din partea tubului digestiv (esofag, stomac, etc.) în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului*”.

2.2.7.1. **Studierea manifestărilor de reflux și dispeptice în HC virale:**

În studiu au fost incluși 147 pacienți cu hepatite cronice virale (B, C, D): VHC – 42 (28,57%); VHB – 35 (23,81%); VHB+VHD – 40 (27,21%); VHC+VHB – 26 (17,69%); VHC+VHB+VHD – 4 (2,72%). Vârsta medie a bolnavilor a fost de $37,3 \pm 0,89$ ani, 84 (57,14%) bărbați și 63 (42,86%) femei. În calitate de lot martor au fost examinate 29 persoane practic sănătoase, vârsta medie $30,97 \pm 0,89$ ani ani, bărbați 65,51%.

Toți pacienții au fost examinați clinic. Manifestările clinice s-au înregistrat în anchete speciale care conțin informație despre existența și expresivitatea simptomelor. Au fost analizate separat simptomele de ordin astenic (fatigabilitatea, iritabilitatea, tulburările de somn). Dintre simptomele gastrointestinale studiul s-a axat pe analiza simptomelor de reflux și dispeptice (senzația de durere/ arsură epigastrică, simptome postprandiale care includ plenitudinea postprandială și sațietatea precoce).

Suplimentar, pentru aprecierea interrelațiilor psihosomatice și determinării factorilor principali ce determină apariția simptomelor digestive a fost studiat statutul emoțional cu ajutorul scorului Hamilton (HDRS-21). Acest instrument psihometric oferă posibilitatea

determinării cantitative a depresiei: lipsa depresiei (0-7 puncte), prezența depresiei (≥ 8 puncte). În componența testului Hamilton sunt incluși 3 itemi care apreciază tipul tulburărilor de somn. Astfel itemul 4 reflectă tulburările de adormire (insomnia early), itemul 5 – somnul neliniștit sau întrerupt pe parcursul nopții (insomnia middle), itemul 6 – insomnia matinală la sfârșitul nopții (insomnia late).

Investigațiile de laborator și instrumentale au fost efectuate pentru confirmarea diagnosticului de HC virală, aprecierea stării funcționale a ficatului: activitatea sindromului de citoliză, colestază, imunoinflamator, hepativ, de hipertensiune portală.

2.2.7.2. Studiarea concentrației gastrinei în HC virale:

Concomitent a fost studiată concentrația gastrinei la pacienții cu hepatite cronice virale. Lotul pacienților au servit 58 de pacienți cu HC virale, 15 pacienți au servit lotul de control.

Dintre pacienți evaluați femeile au prezentat 58,49%, în special, persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani (84,91%). Conform designului studiului pacienții au fost divizați în 2 loturi. Lotul A au servit pacienții fără dispepsia funcțională, pe când lotul B – au prezentat pacienții cu manifestări clinice de dispepsia funcțională (conform criteriilor ROMA IV), sindrom postprandial și schimbări radiologice de eliberare gastrică cu întârziere.

3. REZULTATE PROPRII:

Prezentarea rezultatelor științifice se va efectua în corespundere cu **obiectivele generale** ale Proiectului.

3.1. Obiectivul nr.1 ”Studierea funcției axului hepato-hipofizar-gonadic (coriogonina, hormonul foliculostimulant, hormonul luteinizant, estradiol, progesteron, testosteron) la pacienții cu diferite boli cronice difuze ale ficatului” a fost realizat cu următoarele rezultate:

3.1.1. Hormonii hipofizari (FSH, LH, coriogonina) în hepatitele cronice:

La bolnavii cu HC au fost studiați hormonii *foliculostimulator (FSH)* și *luteinizant (LH)* (tabel). Din datele prezentate se observă, că în HC concentrația FSH ($18,04 \pm 3,28$ E/l) și LH ($13,80 \pm 2,08$ E/l) a fost mai înaltă versus lotul martor ($6,64 \pm 0,98$ E/l, $p < 0,01$; $7,07 \pm 1,32$ E/l, $p < 0,01$). Femeile au avut valori de FSH ($20,56 \pm 3,98$ E/l, $p < 0,05$) și LH ($15,43 \pm 2,5$ E/l, $p < 0,05$) mai înalte comparativ cu bărbații cu HC (FSH – $8,14 \pm 2,92$ E/l; LH – $8,06 \pm 2,07$ E/l).

S-a apreciat influența vârstei și masei corporale asupra hormonilor FSH și LH. Astfel, la pacienții cu HC cu vârsta mai mare de 40 ani s-au înregistrat concentrații de FSH ($18,45 \pm 3,36$ E/l) și LH ($14,13 \pm 2,12$ E/l) mai înalte versus pacienții mai tineri (FSH – $3,30 \pm 0,85$ E/l, $p < 0,01$; LH – $1,75 \pm 0,67$ E/l, $p < 0,01$). Prezența obezității în HC s-a acompaniat de valori LH mai crescute ($17,43 \pm 1,73$ E/l, $p < 0,01$) comparativ cu bolnavii fără obezitate ($10,62 \pm 0,92$ E/l).

În grupul de pacienți cu HC concentrația de *coriogonină* ($2,10 \pm 0,28$ un) nu s-a deosebit de același parametru apreciat în lotul martor ($2,20 \pm 0,16$ un), cu toate că se observă tendința de scădere în grupul 1, decât la bărbați ($2,69 \pm 0,42$ un, $p < 0,05$). Aceiași tendință spre scăderea concentrației de coriogonină este prezentă și la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani ($2,08 \pm 0,12$ un) versus bolnavii cu HC mai tineri ($2,38 \pm 0,24$ un).

Masa corporală în exces la persoanele cu HC s-a asociat cu concentrații de coriogonină mai scăzute ($1,26 \pm 0,24$ un) comparativ cu pacienții normoponderali ($2,74 \pm 0,26$ un, $p < 0,01$).

3.1.2. Hormonii hipofizari (FSH, LH, coriogonina) în hepatopatii:

În mod similar, la bolnavii cu hepatopatii au fost înregistrate valori crescute de *FSH* și *LH* ($15,07 \pm 1,48$ u/l, $p < 0,01$; $12,96 \pm 1,32$ u/l, $p < 0,01$) în comparație cu persoanele sănătoase din lotul martor ($6,64 \pm 0,98$ u/l; $7,07 \pm 1,32$ u/l). Femeile cu hepatopatii au avut valori mai înalte de FSH ($17,54 \pm 1,73$ u/l, $p < 0,01$) și LH ($14,99 \pm 1,55$ u/l, $p < 0,01$) versus bărbații (FSH - $3,60 \pm 0,51$ u/l; LH - $3,77 \pm 0,73$ u/l). În vârsta mai mare de 40 ani s-au apreciat creșteri mai semnificative de FSH ($15,29 \pm 1,53$ u/l, $p < 0,01$) și LH ($13,21 \pm 1,25$ u/l, $p < 0,01$) în comparație cu pacienții sub 40 ani (FSH – $9,28 \pm 1,02$ u/l; LH – $4,80 \pm 1,86$ u/l).

Influența masei corporale asupra valorilor de FSH și LH în hepatopati nu a fost demonstrată. S-a observat tendința de scădere a FSH în hepatopatii comparativ cu hepatitele cronice ($18,04 \pm 3,28$ u/l) și cu ciroza hepatică ($19,05 \pm 5,87$ u/l) (tabel 52).

Concentrația *coriogoninei* s-a depistat în hepatopatii fiind ne semnificativ mai scăzută ($1,94 \pm 0,13$) comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor ($2,20 \pm 0,16$). La femei tendința de scădere a coriogoninei ($1,81 \pm 0,13$) a fost mai exprimată comparativ cu bărbații acestui grup ($2,10 \pm 0,17$). În vârsta mai avansată (după 40 ani) nivelul coriogoninei în sânge scade ($1,90 \pm 0,12$) în comparație cu pacienții cu hepatopatii sub 40 ani ($2,33 \pm 0,17$, $p < 0,05$). La bolnavii acestui grup cu obezitate s-a observat tendința de scădere a coriogoninei ($1,84 \pm 0,13$) versus pacienții normoponderali ($2,0 \pm 0,15$).

3.1.3. Hormonii hipofizari (FSH, LH, coriogonina) în ficatul gras

Au fost înregistrată creșterea valorilor FSH (hormonului foliculostimulant) ($15,54 \pm 2,88$ u/l, $p < 0,01$) și scăderea coriogoninei ($1,25 \pm 0,14$) în steatoza hepatică versus persoanele sănătoase din lotul martor ($6,64 \pm 0,98$ u/l; $2,20 \pm 0,16$, $p < 0,01$). În steatoză s-a apreciat creșterea concentrației de cortizol ($674,59 \pm 14,12$ nmol/l, $p < 0,01$) și aldosteron ($325,67 \pm 7,30$ pg/ml, $p < 0,01$) versus grupul de control ($491,0 \pm 5,49$ nmol/l; $288,50 \pm 4,29$ pg/ml). Rezultatele LH (hormonului luteinizant), la bolnavii cu steatoză hepatică nu s-au deosebit semnificativ de indicii apreciați la persoanele sănătoase.

3.1.4. Hormonii hipofizari (FSH, LH, coriogonina) în ciroza hepatică

În grupul 4 de pacienți a fost apreciată o concentrație mai crescută de FSH ($19,05 \pm 5,87$ u/l) și LH ($20,81 \pm 3,42$ u/l) față de valorile la persoanele sănătoase ($6,64 \pm 0,98$ u/l, $p < 0,05$ și $7,07 \pm 1,32$ u/l, $p < 0,01$), dar și versus bolile biliopancreatice ($6,41 \pm 1,16$ u/l, $p < 0,05$ și $7,07 \pm 1,23$ u/l, $p < 0,01$) și osteocondroza coloanei vertebrale ($6,10 \pm 1,46$ u/l, $p < 0,01$ și $7,81 \pm 1,48$ u/l, $p < 0,01$). Analiza rezultatelor LH în ciroza hepatică a diagnosticat creșterea acestor parametri în comparație cu grupul de bolnavi cu hepatopatii ($12,96 \pm 1,32$ u/l, $p < 0,01$), steatoză hepatică ($9,11 \pm 1,24$ u/l, $p < 0,01$), bolile cardiovasculare ($9,66 \pm 1,32$ u/l, $p < 0,01$, $p < 0,01$) și endocrine ($12,63 \pm 1,73$ u/l, $p < 0,05$).

Studierea coriogoninei în ciroza hepatică a arătat scăderea acestuia versus lotul martor ($2,20 \pm 0,16$, $p < 0,01$).

3.1.5. Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron) în hepatitele cronice (grup 1):

La pacienții cu hepatite cronice au fost studiați hormonii sexuali: progesteron, estradiol și testosteron. Femeile cu HC au avut concentrații de progesteron mai înalte ($5,09 \pm 0,33$ nmol/l, $p < 0,01$). comparativ cu bărbații ($0,45 \pm 0,02$ nmol/l). Cu toate că concentrația estradiolului nu s-a

deosebit veridic între pacienții cu HC de ambele sexe. Testosteronul la bărbații cu HC a depășit ($16,51 \pm 0,31$ nmol/l, $p < 0,01$) valorile apreciate la femei ($3,87 \pm 0,18$ nmol/l).

Prezența obezității la persoanele cu HC s-a acompaniat cu niveluri de testosteron mai scăzute ($6,45 \pm 0,27$ nmol/l, $p < 0,01$) versus pacienții normoponderali ($10,02 \pm 0,77$ nmol/l). În grupul de pacienți cu HC a fost făcută analiza comparativă a hormonilor sexuali, comparativ cu parametrii similari în hepatopatii. La femeile grupului 1 concentrația de progesteron a depășit veridic indicele similar în hepatopatii ($3,35 \pm 0,35$ nmol/l, $p < 0,01$). Respectiv, femeile cu HC au înregistrat niveluri de testosteron ($3,87 \pm 0,18$ nmol/l) mai importante versus femeile cu hepatopatii ($2,57 \pm 0,19$ nmol/l, $p < 0,01$).

Studierea hormonilor sexuali la bărbații cu HC versus hepatopatiile a pus în evidență concentrații de testosteron ($16,51 \pm 0,31$ nmol/l, $p < 0,01$) mai înalte concomitent cu scăderea progesteronului ($0,45 \pm 0,02$ nmol/l, $p < 0,01$) în grupul 1 de pacienți. La bărbații cu hepatopatii valorile progesteronului au constituit ($0,66 \pm 0,04$ nmol/l), a estradiolului ($2,43 \pm 0,11$ nmol/l) și a testosteronului ($16,05 \pm 0,89$ nmol/l). Profilul hormonal al hormonilor sexuali a fost analizat și comparativ cu parametrii similari la bărbații și femeile cu steatoză hepatică.

Femeile cu HC au avut concentrații de testosteron mai crescute ($2,27 \pm 0,14$ nmol/l, $p < 0,01$) versus femeile cu steatoză. Nivelurile de estradiol și progesteron la femeile cu HC și cu steatoză hepatică au fost comparabile. Bărbații cu HC au înregistrat scăderea concentrației de progesteron ($p < 0,01$) și creșterea estradiolului ($p < 0,01$) și a testosteronului ($p < 0,01$) comparativ cu indicii similari în grupul de bărbați cu steatoză hepatică. În steatoză valorile de progesteron au fost ($1,75 \pm 0,22$ nmol/l), estradiol ($0,09 \pm 0,02$ nmol/l), testosteron ($11,33 \pm 0,85$ nmol/l).

3.1.6. Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testeosteron) în hepatopatiile (grupul nr.2)

În hepatopatii au fost studiați hormonii sexuali: progesterona, estradiolul și testosteronul. Media de grup a concentrației de progesteron pentru pacienții cu hepatopatii ($2,66 \pm 0,42$ nmol/l, $p < 0,01$) s-a apreciat mai scăzută versus lotul martor. Femeile au avut valori de progesteron mai crescute ($3,35 \pm 0,35$ nmol/l, $p < 0,01$) comparativ cu bărbații ($0,66 \pm 0,04$ nmol/l). La bolnavii normoponderali s-au determinat valori mai înalte ($3,19 \pm 0,37$ nmol/l, $p < 0,01$) versus pacienții cu hepatopatii și obezitate ($1,22 \pm 0,39$ nmol/l, $p < 0,01$). S-a observat creșterea concnetrației de progesteron cu vârsta la bolnavii cu hepatopatii: la bolnavii cu vârsta peste 40 ani ($2,73 \pm 0,75$ nmol/l, $p < 0,05$) versus vârsta sub 40 ani ($0,79 \pm 0,17$ nmol/l, $p < 0,01$).

Comparația mediilor de grup a valorilor de progesteron în hepatopatii și în hepatitele cronice ($3,46 \pm 0,30$ nmol/l) nu a arătat divergențe veridice, dar s-au observat că femeile acestui grup au avut concnetrații mai scăzute de progesteron versus ($3,35 \pm 0,35$ nmol/l) femeile cu hepatite cronice ($5,09 \pm 0,33$ nmol/l, $p < 0,01$) Pe când bărbații din grupul 2 s-au deosebit prin

valori mai crescute de progesteron ($0,66\pm 0,04$ nmol/l, $p<0,01$) comparativ cu bărbații cu hepatite cronice ($0,45\pm 0,02$ nmol/l).

Aceiași legitate a fost observată și prin comparația grupurilor cu hepatopatii – și steatoză. Astfel, în mediu pe grup, progesterona în hepatopatii a fost mai scăzută decât în steatoza hepatică ($4,86\pm 0,27$ nmol/l, $p<0,01$) și decât în ciroza hepatică ($7,89\pm 1,38$ nmol/l, $p<0,01$). La femeile cu hepatopatii s-au înregistrat valori de progesteron mai scăzute versus steatoza hepatică ($5,62\pm 0,52$ nmol/l, $p<0,01$). Bărbații cu hepatopatii, de asemenea, au avut concentrații de progesteron mai scăzute versus bărbații cu steatoză hepatică ($1,75\pm 0,22$ nmol/l, $p<0,01$).

Studierea concentrației de estradiol la pacienții cu hepatopatii ($0,89\pm 0,15$ nmol/l) nu a pus în evidență diferențe veridice comparativ cu media de grup la persoanele sănătoase din lotul martor ($1,02\pm 0,14$ nmol/l). Însă, particularitățile acestui hormon la persoanele cu hepatopatii au putut fi observate la femeile din grupul 2, la care estradiolul a fost mai scăzut ($0,50\pm 0,10$ nmol/l, $p<0,01$) versus bărbații ($2,43\pm 0,11$ nmol/l). Pacienții supraponderali au avut valori de estradiol mai crescute ($1,82\pm 0,17$ nmol/l, $p<0,01$).)comparativ cu cei normoponderali ($0,35\pm 0,10$ nmol/l).

Concentrația estradiolului a fost analizată între grupe sub aspectul diferențelor de sex. Nivelul estradiolului la femeile cu hepatopatii nu s-a deosebit veridic de indicele apreciat la bolnavele cu hepatite cronice ($0,43\pm 0,09$ nmol/l). Însă, pentru bărbații cu hepatopatii s-au apreciat concentrații de estradiol ($2,43\pm 0,11$ nmol/l, $p<0,01$) mai crescute versus bărbații cu hepatite cronice ($0,42\pm 0,09$ nmol/l).

Cercetarea estradiolului la femeile din grupul 2 ($0,50\pm 0,10$ mmol/l) nu a evidențiat diferențe veridice versus femeile cu steatoză hepatică ($0,28\pm 0,07$ mmol/l). Pe când bărbații cu hepatopatii s-au deosebit prin valori mai crescute de estradiol ($2,43\pm 0,11$ mmol/l, $p<0,01$) comparativ cu bărbații din grupul cu steatoză hepatică ($0,09\pm 0,02$ mmol/l).

Cu toate că media de grup a concentrației de estradiol în hepatopatii a fost comparabilă cu valorile de grup ale indicelui, apreciat la pacienții cu hepatite cronice ($0,42 \pm 0,11$ mmol/l, $p<0,01$) totuși, acesta a fost mai scăzut versus ciroza hepatică ($2,0\pm 0,01$ mmol/l, $p<0,01$).

La pacienții cu hepatopatii a fost determinată scăderea concentrației de testosteron, ($6,55\pm 0,34$ nmol/l, $p<0,01$) comparativ cu valorile în lotul martor ($8,34\pm 0,19$ nmol/l). La femeile din grupul 2 valorile de testosteron au fost mai scăzute ($2,57\pm 0,19$ nmol/l) versus bărbații ($16,05\pm 0,89$ nmol/l, $p<0,01$). Influența masei corporale asupra concentrației de testosteron în hepatopatii nu a fost demonstrată. Studierea hormonilor sexuali a pus în evidență valori de testosteron mai scăzute în grupul de pacienți cu hepatopatii comparativ cu bolnavii cu hepatite cronice ($8,70\pm 0,23$ nmol/l, $p<0,01$). Această diferență se observă și atunci când comparăm valorile de testosteron la femeile cu hepatopatii ($3,87\pm 0,18$ nmol/l, $p<0,01$) versus femeile cu hepatite cronice. Pe când bărbații din ambele grupuri studiate au înregistrat rezultate

comparabile, fără diferențe statistic veridice. În ce privește particularitățile testosteronului în hepatopatii comparativ cu steatoza hepatică ($2,27 \pm 0,14$ nmol/l), s-au obținut rezultate aproximativ similare la femeile ambelor grupe. Bărbații cu hepatopatii s-au deosebit prin concentrații de testosteron mai înalte versus bărbații cu steatoză hepatică ($11,33 \pm 0,85$ nmol/l, $p < 0,01$).

3.1.7. Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testeosteron) în ficatul gras (grupul nr.3)

Caracterul modificărilor profilului hormonilor sexuali la bolnavii cu ficat gras a fost interpretat prin comparația cu diverse forme BCDF. Astfel, în grupul 3 de bolnavi s-a apreciat concentrație de estradiol mai scăzută ($0,22 \pm 0,05$ mmol/l) versus hepatitele cronice ($0,42 \pm 0,11$ mmol/l), hepatopatii ($0,89 \pm 0,15$ mmol/l, $p < 0,01$) și ciroză hepatică ($2,0 \pm 0,01$ mmol/l, $p < 0,01$). Respectiv și concentrația testosteronului în steatoza hepatică a fost mai scăzută ($4,84 \pm 0,23$ mmol/l) comparativ cu hepatitele cronice ($8,70 \pm 0,23$ mmol/l, $p < 0,01$). Progesterona s-a apreciat cu valori mai crescute în steatoză ($4,86 \pm 0,27$ mmol/l) decât în hepatitele cronice ($3,46 \pm 0,30$ nmol/l, $p < 0,01$) și hepatopatii ($2,66 \pm 0,42$ nmol/l, $p < 0,01$) dar mai scăzute versus ciroza hepatică ($7,89 \pm 1,38$ nmol/l, $p < 0,05$).

3.1.8. Hormonii sexuali (progesteron, estradiol, testosteron) în ciroze hepatice (grupul nr.4)

A fost studiat profilul hormonilor sexuali la bolnavii cu ciroză hepatică. În acest grup de pacienți valorile progesteronului nu s-au deosebit semnificativ de indicii apreciați la persoanele sănătoase din lotul martor. Dar estradiolul în ciroza hepatică ($2,0 \pm 0,01$ mmol/l) a fost mai crescut atât în comparație cu persoanele sănătoase ($1,02 \pm 0,14$ mmol/l, $p < 0,01$) cât și cu bolnavii cu hepatite cronice ($0,42 \pm 0,11$ mmol/l, $p < 0,01$) hepatopatii ($0,89 \pm 0,15$ mmol/l, $p < 0,01$) și steatoză hepatică ($0,22 \pm 0,05$ mmol/l, $p < 0,01$). A fost diagnosticată și creștere a estradiolului în ciroza hepatică versus bolile extrahepatice: biliopancreatice ($0,41 \pm 0,07$ mmol/l, $p < 0,05$), cardiovasculare ($1,0 \pm 0,15$ mmol/l, $p < 0,01$), endocrine ($0,46 \pm 0,14$ mmol/l, $p < 0,01$) și osteocondroza coloanei vertebrale ($0,30 \pm 0,07$ mmol/l, $p < 0,01$).

În ciroza hepatică s-a apreciat creșterea concentrației de progesteron ($7,89 \pm 1,38$ nmol/l) față de rezultatele pacienților cu hepatite cronice ($3,46 \pm 0,30$ nmol/l, $p < 0,01$), hepatopatii ($2,60 \pm 0,42$ nmol/l, $p < 0,05$), boli cardiovasculare ($1,59 \pm 0,22$ nmol/l, $p < 0,01$), endocrine ($3,05 \pm 0,63$ nmol/l, $p < 0,01$), ale sistemului nervos ($2,66 \pm 0,22$ nmol/l, $p < 0,05$) și osteocondroza coloanei vertebrale ($2,20 \pm 0,35$ nmol/l, $p < 0,05$). La bolnavii cu ciroză hepatică s-a înregistrat scăderea concentrației de testosteron ($5,79 \pm 1,25$ nmol/l) în comparație cu persoanele sănătoase din lotul martor ($8,34 \pm 0,19$ nmol/l, $p < 0,05$) și cu pacienții cu hepatite cronice ($8,70 \pm 0,23$ nmol/l, $p < 0,05$) dar care a fost mai ridicat versus patologia sistemului nervos ($0,98 \pm 0,18$ nmol/l, $p < 0,05$).

Astfel, trecem în revistă principalele rezultate:

- Concentrația FSH și LH în hepatitele cronice s-a apreciat mai înaltă versus persoanele sănătoase ($p < 0,01$) și ($p < 0,01$).
- Femeile cu HC au înregistrat valori de FSH ($p < 0,01$) și LH ($p < 0,01$) mai crescute versus bărbații.
- Hormonii FSH și LH au avut niveluri mai înalte la pacienții cu HC cu vârsta mai mare de 40, comparativ cu pacienții mai tineri ($p < 0,01$) și ($p < 0,01$). La bolnavii cu HC supraponderali concentrația LH a fost mai mare comparativ cu bolnavii cu HC normoponderali.
- S-a apreciat tendința de scădere a coriogoninei în hepatitele cronice comparativ cu persoanele sănătoase. Scăderea coriogoninei este mai importantă la femeile cu HC ($p < 0,05$) și la persoanele cu surplus de masa corporală ($p < 0,01$).
- Cercetarea hormonilor FSH și LH a pus în evidență valori mai crescute în hepatopatii, comparativ cu lotul martor ($p < 0,01$, $p < 0,01$).
- La femei s-au înregistrat concentrații de FSH și LH mai înalte versus bărbații ($p < 0,01$, $p < 0,01$) cu hepatopatii.
- Creșterile de FSH și LH sunt mai evidente la pacienții cu hepatopatii mai tineri de 40 ani ($p < 0,01$, $p < 0,01$).
- În hepatopatii s-au apreciat concentrații de coriogonină cu tendință de scădere, față de persoanele sănătoase din lotul martor. Aceste modificări au fost mai semnificative la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani ($p < 0,05$).
- În steatoza hepatică nivelul FSH s-a apreciat mai crescut ($p < 0,01$), iar coriogonina a fost mai scăzută ($p < 0,01$) versus lotul martor.
- În ciroza hepatică s-a înregistrat creșterea FSH și LH comparativ cu lotul martor ($p < 0,05$; $p < 0,01$).
- A fost diagnosticată scăderea concentrației de coriogonină în ciroza hepatică comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,01$), hepatitele cronice ($p < 0,01$), hepatopatii ($p < 0,01$) și steatoză hepatică ($p < 0,01$).
- În hepatite cronice la femei nivelul progesteronului este mai înalt în comparație cu bărbați ($p < 0,01$).
- La pacienții de genul masculin cu hepatite cronice concentrația testosteronului este mai mare versus indice hormonului la femei ($p < 0,01$).
- La bolnavii supraponderali cu hepatite cronice de genul masculin nivelul testosteronului este mai înalt versus date corespunzătoare la pacienții normoponderali ($p < 0,01$).
- La pacienții cu hepatite cronice de genul feminin nivelul progesteronului și testosteronului este mai mare versus indice similare în hepatopatiile ($p < 0,01$).

- La bărbați cu hepatite cronice a fost stabilită concentrația testosteronului ridicată ($p < 0,01$, $p < 0,01$) în comparație cu datele corespunzătoare la bolnavii cu hepatopatiile.
- La pacienții cu hepatite cronice de genul feminin nivelul testosteronului este mai mare versus indice hormonului în ficatul gras ($p < 0,01$).
- La bărbați cu hepatite cronice a fost apreciată diminuarea progesteronului ($p < 0,01$) concomitent cu majorarea estradiolului, testosteronului versus date corespunzătoare în ficatul gras ($p < 0,01$, $p < 0,01$).
- În hepatopatii au fost înregistrate niveluri de progesteron mai scăzute, comparativ cu lotul martor ($p < 0,01$).
- Femeile cu hepatopatii au avut concentrații de progesteron mai înalte decât bărbații aceluiași grup ($p < 0,01$).
- Creșterea progesteronului la pacienții cu hepatopatii s-a asociat cu vârsta mai mare de 40 ani ($p < 0,05$) și lipsa obezității ($p < 0,01$).
- Media de grup a concentrației de progesteron în hepatopatii a fost mai joasă, comparativ cu indicele similar în steatoza hepatică ($p < 0,01$) și ciroza hepatică ($p < 0,05$).
- Scăderea progesteronului în hepatopatii, comparativ cu steatoza hepatică, s-a apreciat atât pe seama femeilor ($p < 0,01$) cât și la bărbați ($p < 0,01$).
- Femeile cu hepatopatii au avut valori de progesteronă mai scăzute versus femeile cu hepatite cronice ($p < 0,01$).
- La bărbații cu hepatopatii s-au determinat concentrații de progesteron mai crescute versus bărbații cu hepatite cronice ($p < 0,01$).
- Au fost apreciate niveluri de estradiol mai scăzute la femeile cu hepatopatii comparativ cu bărbații ($p < 0,01$).
- Estradiolul a fost mai crescut la pacienții din grupul 2 cu obezitate versus lipsa obezității.
- Bărbații cu hepatopatii au avut concentrații de estradiol semnificativ mai crescute versus bărbații cu hepatite cronice ($p < 0,01$) și cei cu steatoză hepatică ($p < 0,01$).
- Mediile de grup (fără particularitățile de sex) pentru concentrațiile de estradiol pun în evidență valori mai crescute în hepatopatii versus hepatitele cronice ($p < 0,01$) și steatoza hepatică ($p < 0,01$), dar mai scăzute versus ciroza hepatică ($p < 0,01$).
- Concentrația de testosteron în mediu pe grup (fără particularitățile de sex) în hepatopatii a fost mai scăzută versus persoanele sănătoase ($p < 0,01$). Femeile din grupul 2 au avut testosteronul mai scăzut versus bărbații ($p < 0,01$).
- Scăderea testosteronului în grupul cu hepatopatii a fost evidențiată comparativ cu hepatitele cronice ($p < 0,01$). Femeile cu hepatopatii au avut valori de testosteron mai scăzute decât femeile cu hepatite cronice ($p < 0,01$).

- Bărbații cu hepatopatii au înregistrat concentrații de testosteron mai crescute comparativ cu bărbații cu steatoză hepatică ($p < 0,01$).
- În grupul 3 de pacienți concentrația de estradiol în sânge a fost mai scăzută versus indicele similar apreciat în hepatopatii ($p < 0,01$) și în ciroză hepatică ($p < 0,01$).
- În steatoza hepatică s-a evidențiat scăderea concentrației de testosteronă versus hepatitele cronice. La pacienții cu ficat gras s-au înregistrat valori de progesteron mai crescute comparativ cu hepatitele cronice ($p < 0,01$), hepatopatii ($p < 0,01$).
- În ciroza hepatică s-a apreciat creșterea concentrației de progesteron în comparație cu valorile apreciate la pacienții cu hepatite cronice ($p < 0,01$), bolile biliopancreatice ($p < 0,01$), cardiovasculare ($p < 0,01$), endocrine ($p < 0,01$), ale sistemului nervos ($p < 0,05$) și vertebro-articulare ($p < 0,05$).
- În grupul 4 de pacienți s-a apreciat creșterea concentrației de estradiol versus parametrii lotului martor, dar și comparativ cu hepatitele cronice ($p < 0,01$), hepatopatiile ($p < 0,01$), steatoza hepatică ($p < 0,01$), bolile extrahepatice: grupul 5 ($p < 0,05$), grupul 6 ($p < 0,01$) grupul 8 ($p < 0,01$).
- La pacienții cu ciroză hepatică s-a înregistrat scăderea concentrației de testosteron în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$) și cu bolnavii cu hepatite cronice ($p < 0,05$), dar valorile testosteronului în ciroza hepatică au depășit indicii apreciați la bolnavii cu patologia sistemului nervos ($p < 0,05$).

Sumar:

1. S-au determinat următoarele particularități ale hormonilor axului hipofizar-gonadic în hepatitele cronice:
 - Concentrația FSH și LH în hepatitele cronice a fost mai înaltă versus persoanele sănătoase din lotul martor; cu valori mai înalte la femei versus bărbații și în vârsta mai mare de 40 ani comparativ cu vârsta sub 40 ani. HL a fost mai crescut în suprapondere versus pacienții normoponderali.
 - Coriogonina a manifestat tendință de scădere în hepatitele cronice versus lotul martor, în special la femei și la pacienții supraponderali.
 - Nivel de progesteron superior la femei versus bărbații.
 - Concentrație de testosteron mai mare la bărbați versus femeile, în special la cei supraponderali.
2. S-au apreciat particularități ale hormonilor axului hipofizar-gonadic în hepatopatii:
 - Concentrația FSH și LH în hepatopatii a depășit valorile din lotul martor, cu valori mai înalte la femei versus bărbații, în vârsta mai tânără comparativ cu vârsta peste 40 ani.

- Coriogonina cu tendință de scădere față de persoanele sănătoase, în special la persoanele cu vârsta mai mare de 40 ani.
 - Niveluri de progesteron mai scăzute comparativ cu lotul martor.
 - Concentrația de progesteron superioară la femei versus bărbații, în vârsta peste 40 ani versus vârsta sub 40, la normoponderali versus supraponderali.
 - Estradiolul a avut valori mai mari la pacienții supraponderali versus cei normoponderali.
 - Testosteronul la valori mai joase comparative cu lotul martor, la bărbați superior versus femeile.
3. S-au determinat particularități ale hormonilor axului hipofizar-gonadic în steatoza hepatică:
- Nivel crescut al FSH versus persoanele sănătoase
 - Concentrația coriogoninei mai scăzută versus lotul martor.
4. S-au evidențiat particularitățile hormonale hipofizar-gonadice în ciroza hepatică:
- Valori FSH și LH crescute comparativ cu lotul martor.
 - Concentrația coriogoninei mai scăzută versus persoanele sănătoase, vs hepatitele cronice, hepatopatiile și steatoza hepatică.
 - Nivelul estradiolului mai mare și de testosteron mai scăzute comparativ cu persoanele sănătoase.
5. S-au apreciat diferențe ale statutului hormonal hipofizar-gonadic în funcție de forma bolii hepatice:
- Nivelul progesteronei a fost mai mare la femeile cu hepatite cronice versus femeile cu hepatopatii, pe când la bărbați – situație inversă.
 - Progesterona mai joasă în hepatopatii versus steatoza hepatică și ciroza hepatică. Iar în steatoză a fost mai mare versus hepatitele cronice.
 - În ciroza hepatică progesterona mai mare versus hepatitele cronice și versus patologiile extrahepatice biliopancreatice, neurologice, cardiovasculare, vertebroarticulare..
 - Concentrația testosteronului la femeile și bărbații cu hepatite cronice a avut valori mai mari în hepatitele cronice versus hepatopatiile.
 - Testosteronul la femeile cu hepatite cronice a fost mai ridicat versus hepatopatiile și versus steatoza hepatică.
 - Testosterona la bărbații cu hepatopatii mai superior versus cei cu steatoza hepatică.
 - Estradiolul a fost mai mare în grupul cu hepatopatii comparativ cu hepatitele cronice și cu steatoza hepatică, dar mai scăzut versus ciroza hepatică.
 - La bărbații cu hepatite cronice a fost apreciată diminuarea progesteronului concomitent cu majorarea estradiolului, testosteronului versus date corespunzătoare în ficatul gras.

- Estradiolul la bărbații cu hepatopatii determinat la concentrații mai mari versus hepatitele cornice și versus steatoza hepatică.
- Estradiolul mai scăzut în grupul cu steatoză versus hepatitele cornice, hepatitiile și versus ciroza hepatică. Cele mai crescute valori de estradiol au fost în grupul cu ciroza hepatică.

3.2. Rezultatele științifice obținute la realizarea **obiectivului nr.2** al Proiectului *”Aprecierea particularităților metabolismului serotoninei (serotonina, triptofan, acidul oxiindolacetic) la bolnavii cu patologie hepatică în funcție de activitatea bolii și de factorii psihosociali”* au fost următoarele:

3.2.1. Testare psihometrică de apreciere a depresiei (testul Hamilton) a fost necesară pentru interpretarea ulterioară adecvată a rezultatelor care reflectă metabolismul serotoninei.

Rezultatele testului Hamilton au evidențiat loturile de pacienți cu HC virale în funcție de prezența și de gradul depresiei: lot D-0 – lipsa depresiei 22 pacienți (14,97%), lot D-1 – depresie ușoară 78 (53,06%), lot D-2 – depresie grad mediu și sever 47 (31,87%). În total, depresia de diferit grad în HC virale a fost apreciată la 125 (85,03%) bolnavi, în comparație lotului martor – 13,79% (4) cazuri, $p < 0,001$. Scorul Hamilton mediu în HC virale $14,65 \pm 0,53$ puncte a depășit punctajul la persoanele sănătoase din lotul martor $4,72 \pm 0,43$ puncte, $p < 0,001$.

3.2.2. Valorile serotoninei, triptofanului și 5-OIA la pacienții cu HC virale în funcție de gradul depresiei:

În lipsa depresiei serotonina, triptofanul și 5-OIA au fost comparabile cu cele din lotul martor, iar la pacienții cu HC virale depresivi acești parametri au constituit: $32,31 \pm 0,66$ mcg/l, $11,79 \pm 0,42$ mcM/l și $4,42 \pm 0,06$ mcM/l fiind semnificativ mai scăzute versus pacienții nondepresivi, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$. Depresia ușoară s-a asociat cu indici mai favorabili (serotonina $35,02 \pm 0,69$ mcg/l, triptofan $13,28 \pm 0,52$ mcM/l și 5-OIA $4,64 \pm 0,07$ mg/24ore) în comparație cu depresia moderată-severă ($27,81 \pm 1,04$ mcg/l, $p < 0,001$, $9,33 \pm 0,57$ mcM/l, $p < 0,001$ și $4,05 \pm 0,09$ mg/24ore, $p < 0,001$).

3.2.3. Valorile serotoninei, triptofanului și 5-OIA la pacienții cu HC virale în funcție de activitatea procesului hepatic (activitatea enzimelor citolitice):

La pacienții cu activitate minimală a procesului hepatic (n=64) triptofanul și serotonina s-au apreciat în concentrații mai mari – $14,75 \pm 0,80$ mcM/l și $35,63 \pm 0,95$ mcg/l versus bolnavii cu activitate moderată-maximală (n=83) – $12,57 \pm 0,63$ mcM/l și $32,60 \pm 0,87$ mcg/l, $p < 0,05$ și $p < 0,05$ respectiv. Excreția urinară nictimerală a metabolitului principal al serotoninei, acidului 5-

oxiindolacetic a fost aproximativ similară în procesele hepatice active și în cele cu activitate minimală.

3.2.4. Valorile serotoninei, triptofanului și 5-OIA la pacienții cu HC virale în funcție de prezența dezechilibrului imunologic:

În acest studiu a fost cercetată și implicarea sistemului imun în tulburarea metabolismului serotoninei. Astfel, în lotul de pacienți cu CIC crescute (n=68) au fost mai scăzute valorile triptofanului – $10,91 \pm 0,53$ mcM/l, serotoninei – $31,06 \pm 0,96$ mcg/l și excreția 5-OIA – $4,38 \pm 0,08$ mg/24ore versus persoanele fără dezechilibru imunologic (n=79) – $15,76 \pm 0,73$ mcM/l; $36,39 \pm 0,79$ mcg/l și $4,62 \pm 0,07$ mg/24ore ($p < 0,001$; $p < 0,001$ și $p < 0,05$). Ponderea pacienților cu valori subnormale ale acestor parametri, deasemenea a fost mai mare în prezența dezechilibrului imunologic – 57,35% (39); 76,65% (46) și 50,00% (34) versus lipsa lui – 25,32% (20); 32,91% (26) și 24,05% (19) - $p < 0,001$; $p < 0,001$ și $p < 0,001$.

Sumar. Scăderea parametrilor metabolismului serotoninei, apreciată la pacienții cu hepatite cronice virale, reflectă simptomatologia depresivă a acestor bolnavi. Este sugestivă implicarea nemijlocită a disfuncției hepatice și dezechilibrului imunologic în perturbarea mecanismelor biologice de reglare a statutului emoțional.

3.3. Rezultatele științifice ale compartimentului consacrat realizării *obiectivului nr.3* al Proiectului ”*Determinarea aspectelor de activitate a mesagerilor intracelulari (adenozinmonofosfat, guanozinmonofosfat) în bolile cronice difuze ale ficatului în funcție de forma patologiei și de starea funcțională a ficatului*”

3.3.1. BCDF și mesagerii intracelulari

La pacienții cu boli cronice difuze ale ficatului (hepatite cronice, hepatopatii, steatoză și ciroză hepatică) s-a studiat concentrația nucleotidelor ciclice AMPc și GMPc. Menționăm, că valorile AMPc în BCDF per total ($12,36 \pm 1,68$ pmol/ml) nu s-au deosebit semnificativ de cele apreciate la persoanele sănătoase din lotul martor ($12,38 \pm 1,03$ pmol/ml, $p > 0,05$). Acest parametru nu a fost influențat de masa corpului și apartenența gender a pacienților.

Pe când concentrația GMPc a fost mai mare în BCDF ($7,05 \pm 1,44$ pmol/ml, $p < 0,01$) versus lotul martor ($3,89 \pm 0,09$ pmol/ml). Cele mai semnificative creșteri de GMPc s-au determinat la pacienții cu boli hepatice și surplus ponderal ($9,29 \pm 0,07$ pmol/ml, $p < 0,05$) în comparație cu pacienții normoponderali ($5,55 \pm 1,14$ pmol/ml, $p < 0,01$).

Merită atenție analiza valorilor AMPc și GMPc în diferite forme de BCDF cu aprecierea particularităților de vârstă, sex și masă corporală.

Interpretarea rezultatelor AMPc în bolile sistemului cardiovascular (CPI și HTA) a evidențiat scăderea concentrației AMPc ($6,65 \pm 0,07$ pmol/ml, $p < 0,01$) versus persoanele

sănătoase. La fel și concentrația GMPc a fost mai scăzută în bolile cardiovasculare ($2,35\pm 0,17$ pmol/ml, $p<0,01$) comparativ cu lotul martor ($3,89\pm 0,09$ pmol/ml), deși diferențele nu sunt atât de pronunțate ca și în cazul AMPc.

Prin compararea datelor (AMPc și GMPc) obținute la pacienții cu boli cardiovasculare versus BCDF s-au obținut rezultate interesante. Astfel, în patologia hepatică concentrația AMPc ($12,36\pm 1,68$ pmol/ml, $p<0,01$) și GMPc ($7,05\pm 1,44$ pmol/ml, $p<0,01$) a fost superioară comparativ cu parametrii similari la pacienții cardiovasculari (AMPc - $6,65\pm 0,07$ pmol/ml; GMPc - $2,35\pm 0,17$ pmol/ml).

Concentrația nucleotidelor ciclice (AMPc și GMPc) în bolile biliopancreatice s-a determinat mai crescută în raport cu valorile la pacienții cardiovasculari ($p<0,01$, $p<0,01$). Nivelul AMPc în patologia biliopancreatică ($19,24\pm 1,72$ pmol/ml, $p<0,01$) a fost mai mare decât la persoanele sănătoase ($12,38\pm 1,03$ pmol/ml, $p<0,01$). În mod similar s-a determinat și creșterea GMPc la ei $6,25\pm 0,88$ pmol/ml, $p<0,01$) versus lotul martor ($3,89\pm 0,09$ pmol/ml). Totuși, la pacienții cu boli ale colecistului și pancreasului GMPc nu s-a deosebit semnificativ de valorile apreciate în BCDF.

3.3.2. Hepatite cronice – mesagerii intracelulari

În hepatitele cronice concentrația AMPc a fost superioară ($16,46\pm 1,42$ pmol/ml, $p<0,05$) comparativ cu lotul martor ($12,38\pm 1,03$ pmol/ml). Valorile AMPc au fost mai înalte la femei ($19,54\pm 1,82$ pmol/ml, $p<0,01$) versus bărbații ($12,35\pm 1,16$ pmol/ml) și la pacienții normoponderali ($17,76\pm 1,12$ pmol/ml, $p<0,01$) versus cei cu surplus de masă corporală ($13,21\pm 0,75$ pmol/ml).

S-a determinat tendința de majorare a concentrației GMPc în HC ($7,40\pm 2,11$ pmol/ml) în raport cu valorile acestui nucleotid la persoanele sănătoase ($3,89\pm 0,09$ pmol/ml). Creșteri importante ale GMPc s-au înregistrat în grupul de pacienți cu HC supraponderali ($8,57\pm 0,63$ pmol/ml, $p<0,01$) versus pacienții normoponderali ($6,93\pm 0,29$ pmol/ml).

Analiza comparativă a concentrației AMPc în HC ($16,46\pm 1,42$ pmol/ml) și în alte forme ale BCDF a pus în evidență valori mai crescute în HC versus hepatopatiile ($10,42\pm 1,09$ pmol/ml, $p<0,01$) și steatoza hepatică ($8,61\pm 0,87$ pmol/ml, $p<0,05$). Este de menționat concentrația semnificativ scăzută a acestui nucleotid la pacienții cu boli cardiovasculare ($6,65\pm 0,07$ pmol/ml, $p<0,01$) comparativ cu HC. Cu toate acestea, în patologia cardiovasculară nu s-au înregistrat modificări importante ale nivelului hormonilor gonadotropi.

Concomitent cu aprecierea AMPc, la pacienții cu HC a fost studiat conținutul în sânge a GMPc. În acest grup de bolnavi valorile GMPc au fost comparabile cu cele apreciate în celelalte boli cronice difuze ale ficatului. S-au determinat scăderi semnificative ale GMPc în bolile

cardiovasculare ($2,35 \pm 0,57$ pmol/ml, $p < 0,05$) versus indicele similar la pacienții cu HC ($7,40 \pm 2,11$ pmol/ml).

3.3.3. Hepatopatii – mesagerii intracelulari

La pacienții cu hepatopatii au fost studiate nucleotidele ciclice (AMPc și GMPc) S-a determinat creșterea concentrației de GMPc în grupul cu hepatopatii ($7,11 \pm 0,82$ pmol/ml, $p < 0,01$) comparativ cu persoanele sănătoase ($3,89 \pm 0,09$ pmol/ml).

Valorile nucleotidelor ciclice nu s-au deosebit semnificativ între femeile și bărbații cu hepatopatii.

În prezența surplusului ponderal la pacienții cu hepatopatii au fost observate următoarele particularități: valori mai înalte de AMPc ($11,42 \pm 0,37$ pmol/ml, $p < 0,01$) și GMPc ($10,29 \pm 2,20$ pmol/ml, $p < 0,05$).

S-a efectuat analiza comparativă a nivelurilor serice ale nucleotidelor ciclice în hepatopatii versus alte boli cronice difuze ale ficatului. Astfel a fost identificată scăderea semnificativă a AMPc în hepatopatii ($10,42 \pm 1,09$ pmol/ml) comparativ cu hepatitele cronice ($16,46 \pm 1,42$ pmol/ml, $p < 0,01$).

La bolnavii cu patologie biliopancreatică concentrația AMPc a fost superioară ($19,24 \pm 3,72$ pmol/ml, $p < 0,05$), versus hepatopatiile.

Concentrația nucleotidelor ciclice în bolile cardiovasculare s-a deosebit de rezultatele obținute la pacienții cu hepatopatii. Astfel, valorile AMPc ($6,65 \pm 0,07$ pmol/ml, $p < 0,01$) și GMPc ($2,35 \pm 0,57$ pmol/ml, $p < 0,01$) au fost veridic mai joase în patologia sistemului cardiovascular versus indicii similari în hepatopatii.

3.3.4. Steatoza hepatică – mesagerii intracelulari

Prin investigarea nivelului de nucleotide ciclice la pacienții cu steatoză hepatică a fost apreciată scăderea concentrației de AMPc ($8,61 \pm 0,87$ pmol/ml, $p < 0,01$) și creșterea GMPc ($9,37 \pm 1,83$ pmol/ml, $p < 0,01$) comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor (AMPc – $12,38 \pm 1,03$ pmol/ml, GMPc – $3,89 \pm 0,09$ pmol/ml). Bărbații cu steatoză au avut valori de AMPc ($15,57 \pm 2,22$ pmol/ml, $p < 0,01$) mai mari versus femeile ($3,97 \pm 0,72$ pmol/ml).

Particularitățile legate de sexul pacienților cu steatoză se exprimă prin concentrații superioare de AMPc la bărbați.

Analiza comparativă a nucleotidelor ciclice în steatoza hepatică versus alte boli cronice difuze ale ficatului a pus în evidență nivel mai scăzut de AMPc în raport cu cele apreciate la pacienții cu hepatite cronice și cu patologia biliopancreatică. În comparație cu bolile cardiovasculare, în steatoza hepatică au fost mai mari valorile GMPc.

Comparativ cu hepatitele cronice, în steatoza hepatică au fost mai scăzute concentrațiile de AMPc ($p < 0,01$). Scăderile de concentrație a AMPc ($p < 0,01$) în steatoză în steatoza hepatică comparativ cu bolile biliopancreatice.

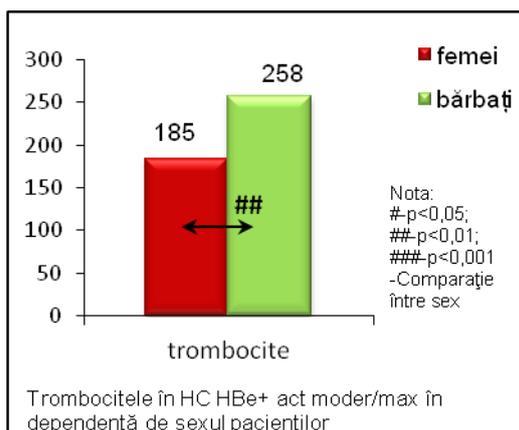
Sumar:

1. Valorile AMPc au fost mai mari în HC comparativ cu persoanele sănătoase din lotul martor, în special, la femei și la normoponderali.
2. Cele mai scăzute valori AMPc au fost la pacienții cu hepatopatii, comparativ cu hepatitele cronice și cu bolile biliopancreatice.
3. La pacienții cu HC valorile GMPc cresc odată cu creșterea masei corporale.
4. În hepatopatii creșterea AMPc și GMPc este mai evidențiată la bolnavii cu surplus ponderal.
5. Particularitățile parametrilor studiați în bolile cardiovasculare versus hepatopatiile s-au reflectat prin scăderea AMPc și GMPc.

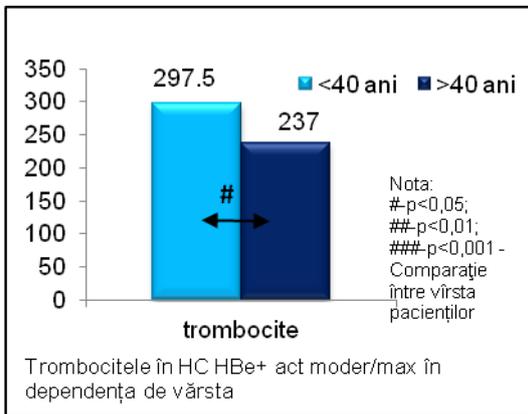
3.4. Prin realizarea **obiectivului nr.4** ”Studierea stării sistemului de coagulare (factorul trombocitar, indicele protrombinic, TTPA, TT, antitrombina 3, proteina C specifică) la bolnavii cu patologia ficatului” au fost obținute următoarele rezultate:

3.4.1. Hepatita cronică virală B forma HBeAg+ (pozitivă) cu activitatea moderat-maximală a procesului hepatic (grupul I)

Cercetarea numărului trombocitelor nu a evidențiat diferența statistică cu lotul martor, totodată a fost descoperită influența sexului, indice fiind mai scăzut la femei – $185,00 \pm 16,26$ în comparație cu bărbați $258,36 \pm 21,71$, $p < 0,01$.



A fost apreciată influența vârstei asupra indicelui studiat la pacienții cu vârsta mai mare de 40 de ani a fost mai joasă $237,91 \pm 22,47$ în comparație cu pacienți mai tineri $297,50 \pm 6,01$, $p < 0,05$. Masa corporală nu a influențat cantitatea trombocitelor în acest grup de pacienți.

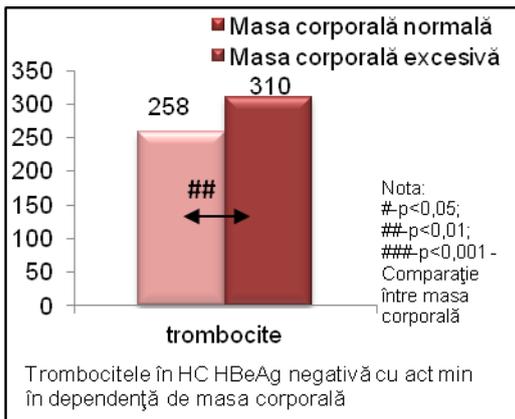


Compararea indicilor fibrinogenului a evidențiat creșterea nivelului $3,66 \pm 0,30$ comparativ cu datele lotului martor $2,41 \pm 0,30$, $p < 0,01$.

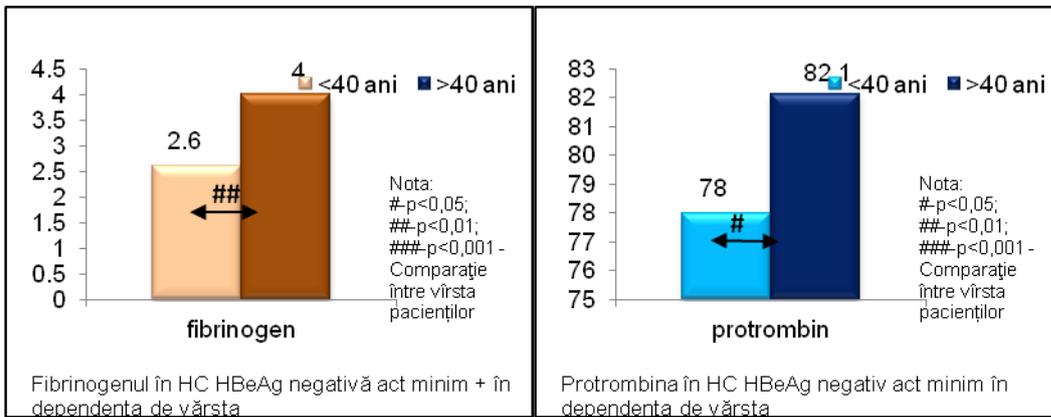
3.4.2. Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitatea minimală a procesului patologic hepatic (grupul II)

Cantitatea trombocitelor nu a fost influențată de sexul și vârsta pacienților acestui grup.

A fost evidențiat că masa corporală se influențează asupra trombocite la supraponderali acest indice a fost statistic mai mare $310,00 \pm 8,48$ comparativ cu normoponderali $258,12 \pm 15,98$, $p < 0,01$.

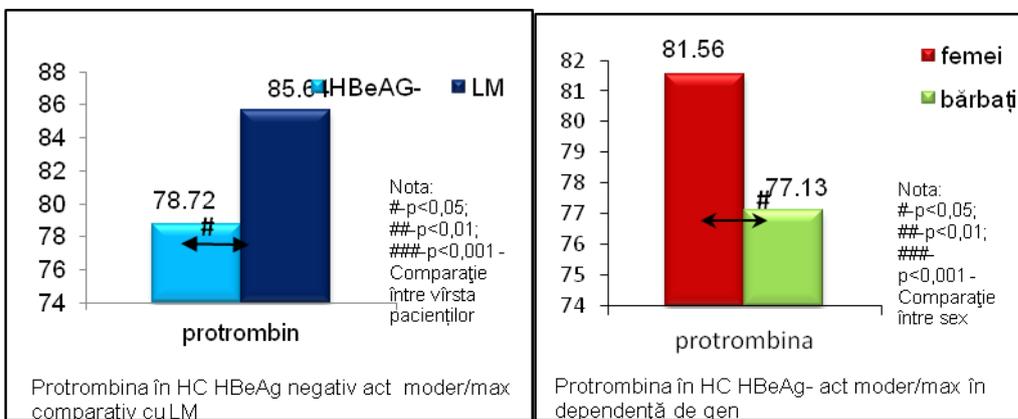


Sexul și masa corporală nu a influențat asupra indicilor fibrinogenului și protrombinei în acest grup. Totodată, a fost descoperit un fapt interesant că vârsta provoacă tendința spre hipercoagulare, la pacienți mai mare de 40 de ani fibrinogenul - $4,00 \pm 0,001$, $p < 0,01$, și protrombina - $82,10 \pm 1,63$, $p < 0,05$ au fost veridic mai mare, comparativ cu pacienți mai tineri - $2,60 \pm 0,01$ și $78,0 \pm 0,01$, concomitent.



3.4.3. HCV B HBeAg- cu activitatea moderat-maximală a procesului patologic hepatic (grupul III)

Rezultatele studierii indicilor hemostazei la pacienții cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală au evidențiat scăderea concentrației de protrombină ($78,72 \pm 1,17\%$, $p < 0,05$), comparativ cu datele din lotul-martor ($85,64 \pm 2,82\%$), fără depășirea limitelor normale.



Scăderea valorilor de protrombină a fost mai evidentă la bărbați ($77,13 \pm 1,48\%$, $p < 0,05$) decât la femeile acestui grup ($81,56 \pm 1,51\%$).

3.4.4. Hepatita cronică virală B forma "occultă" HBsAg -negativă, (grupul IV)

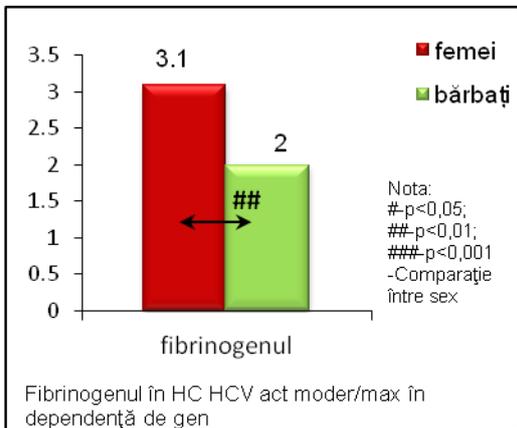
Hepatita cronică HBV forma HBsAg- nu s-a caracterizat prin schimbări deosebite sau evidente în cantitatea trombocitelor, datelor fibrinogenului și protrombinei.

3.4.5. Hepatita cronică virală C cu activitate minimală a procesului hepatic patologic (grupul Va)

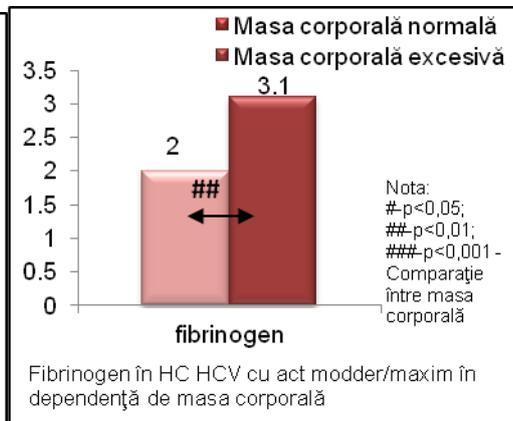
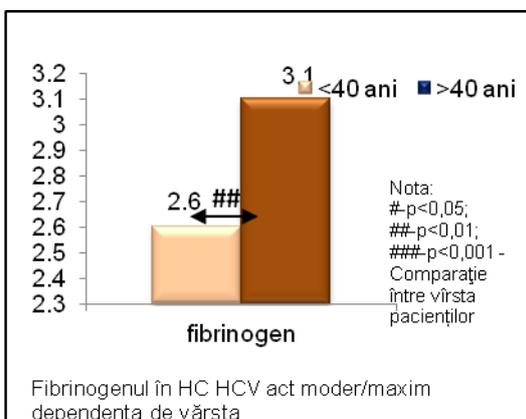
Studierea parametrilor hemostazei de rutină (trombocitele, protrombina, fibrinogenul) în HCV C cu activitate minimală, cât și cea moderat-maximală nu a demonstrat devieri semnificative ale acestor indici, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor.

3.4.6. Hepatita cronică virală C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul Vb).

Cercetarea indicilor fibrinogenului în contextul sexului pacienților a evidențiat că la femeile acestui grup concentrația fibrinogenului a fost veridic mai mare $3,10 \pm 0,001$, $p < 0,01$, comparativ cu bărbați – $2,00 \pm 0,001$.

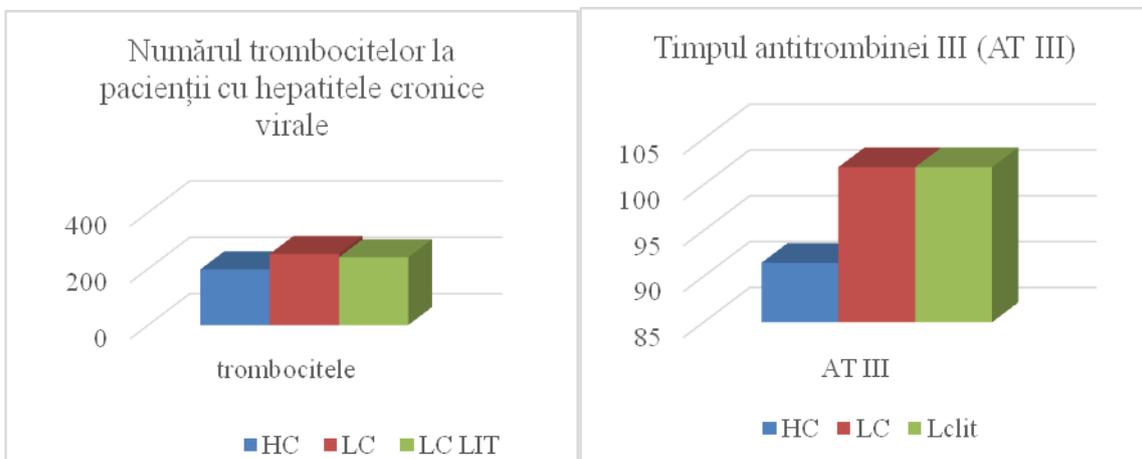


Totodată acest indice a fost veridic mai înalt la persoane cu vârsta mai mare de 40 de ani, fiind $3,10 \pm 0,001$, $p < 0,01$, comparativ cu cei tineri $2,00 \pm 0,001$, și mai mare la oameni supraponderali $3,10 \pm 0,001$, $p < 0,01$, comparativ cu normoponderali $2,00 \pm 0,001$.



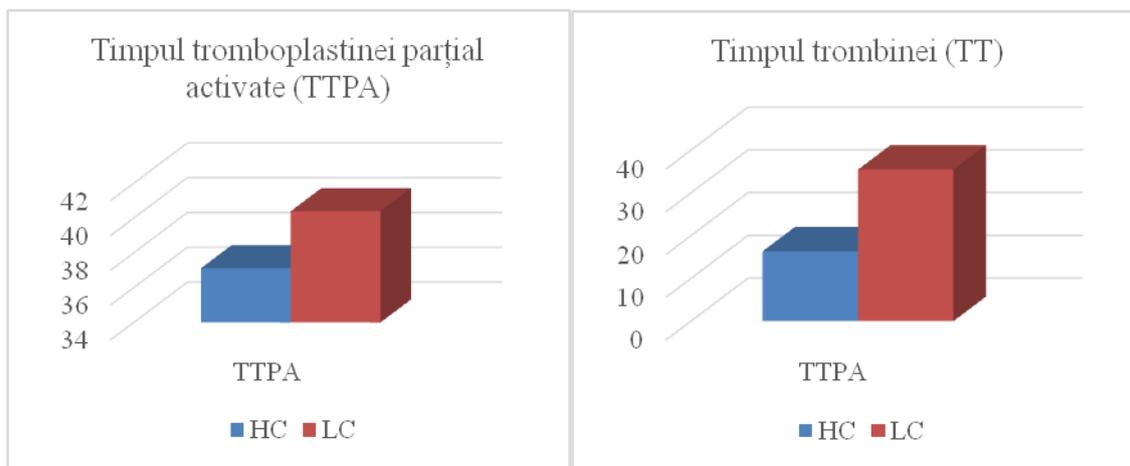
Au fost examinați 33 pacienți cu hepatite cronice virale HBV+HCV, (bărbați 21, femei 12), 15 persoane practic sănătoase (lotul martor), vârsta medie a constituit $50,0 \pm 1,92$ ani (aptă de muncă).

La bolnavii cu HC HCV+HBV numărul trombocitelor ($197,4 \pm 10,3$) s-a dovedit mai scăzut comparativ cu LC și LClit ($252,4 \pm 3,05$; $240, 9 \pm 6,7$, $p < 0,01$), fiind în limitele normale totuși reflectând dereglări în sistemul hemostazei primare incipiente care sunt cauzate posibil de supresia medulară descrisă în hepatitele cronice virale.



Concomitent au fost evidențiate dereglări în sistemul hemostazei secundare: la bolnavii cu hepatite cronice a fost depistată tendință de scădere a nivelului glicoproteinei AT III ($91,93 \pm 4,72\%$) inhibitorului natural al coagulării, (LC $99,04 \pm 6,49$; LClit $101,9 \pm 1,9$) cu tendință spre prelungire concomitentă a TT ($16,33 \pm 0,62$ sec) și majorarea TTPA ($37,12 \pm 1,28$ sec) comparativ cu LC ($18,47 \pm 1,29$ și $35,47 \pm 3,43$, concomitent).

Faptul dereglărilor contradictorii în sistemul de coagulare probabil este condiționat de coagulopatia de consum la nivelul vaselor sangvine mici. În cazul unui deficit izolat de AT III, riscul dezvoltării complicațiilor trombotice crește proporțional cu scăderea concentrației acesteia în serul pacientului, pe când în cazul patologiei hepatice în cadrul hepatitelor cronice virale posibil inițiază un alt mecanism de afectarea homeostazei.



Un indice indirect al dereglării microcirculației la bolnavii cu hepatite cronice constituie și depistarea unui nivel crescut al crioglobulinelor ($89,0 \pm 18,14$ UDO) la acești bolnavi.

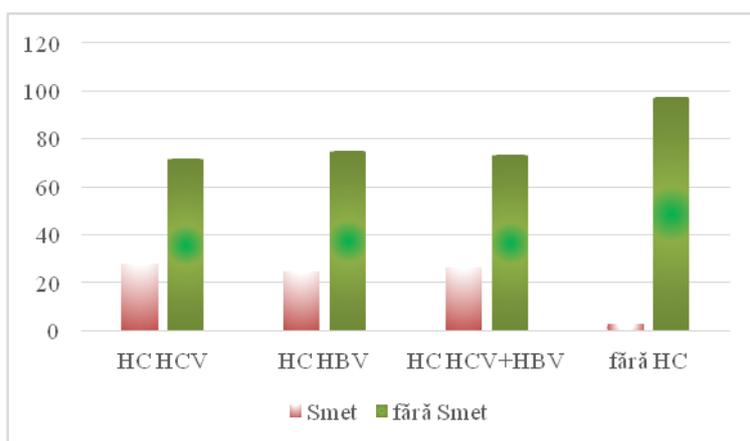
Sumar:

1. Dereglările hemostazei primare și secundare la bolnavii cu patologii hepatice cronice difuze se dezvoltă în decursul evoluției bolii începând cu hepatitele cronice.
2. Dereglările hemostazei în cadrul HC de etiologie HBV sunt dependente de stadiul bolii și de activitatea procesului patologic în ficat, sunt influențate de sexul pacienților, vârsta și maza corporală.
3. Pentru grupul HBe- activitatea minimală este caracteristic influența supraponderabilității asupra creșterii trombocitelor; influența vârstei asupra fibrinogenului și protrombinei cu dezvoltarea hipercoaglației relative
4. Pentru grupul HBe- activitatea moderat/maximală a fost evidențiată o altă tendință cu scăderea protrombinei mai ales la bărbați
5. Pentru grupul HBe+ activitatea moderat/maximală este caracteristic influența sexului și vârstei asupra cantității trombocitelor cu scăderea la femei și vârstnici, cu tendința la creșterea fibrinogenului comparativ cu lotul martor, ceea ce indică la dezorganizarea proceselor homeostazice în cadrul procesului activ în ficat

6. La pacienții cu HC de etiologie HCV a fost descoperită tendința la hipercoagulare în dependența la activitatea bolii, sexului feminin și vârsta mai mare de 40 de ani
7. Trebuie de menționat faptul că dereglările hemostazei în cadrul infecției cronice cu HBV se dezvoltă la nivel mai adânc în comparație cu infecția HCV cu afectarea funcției sintetice (protrombina în forma HBe- activitatea minimală $78,72 \pm 1,17$ comparativ cu HCV activitatea maximală $82,78 \pm 1,26$, $p < 0,05!$)
8. Indicele hemostazei de rutină nu sunt direct sensibili pentru evidențierea dereglărilor la nivel hemostazei primară și/sau secundară, cercetarea pacienților trebuie să fie mai amplă cu utilizarea coagulogramei desfașurată.

3.5. Rezultatele științifice raportate la *obiectivul nr.5* ”Precizarea rolului sindromului metabolic în dezvoltarea bolilor cronice difuze ale ficatului (spectrul lipidic, indice de insulinorezistență, măsurări antropometrice, date electrocardiografice, presiunea arterială)”:

Din 240 de pacienți cu HC de etiologie virală (HBV, HCV, HBV+HCV) sindrom metabolic a fost depistat în 26,25% (63 pacienți), aproximativ la fiecare a 4 pacient.



În grupul pacienților cu HC HCV sindrom metabolic a fost depistat relativ mai des – în 28, 26% cazuri (26), în comparație cu grupul pacienților cu hepatita cronică virală HBV, unde sindrom metabolic a fost depistat în 24,8% (32). În grupul pacienților cu hepatite cronice virale mixte HBV+HCV sindrom metabolic a fost diagnosticat în 26,32% (5) cazuri.

Trebuie de menționat faptul, că sindrom metabolic a fost depistat mai des la pacienții cu HC de etiologie HCV. Totodată necătfînd la informația masivă prezentată în literatura mondială referitor la dezvoltarea steatozei și dereglărilor lipidice în cadrul hepatitei virale HCV, grație ciclului de viață a virusului și efectelor secundare provocate de el, acest sindrom se dezvoltă aproximativ în aceeași proporție și în cadrul HC HBV.

Smet a fost stabilit conform criteriilor deșarației ASM 2009:

- Glicemia $\geq 5,6$ mmol/l (sau medicația hipoglicemică)

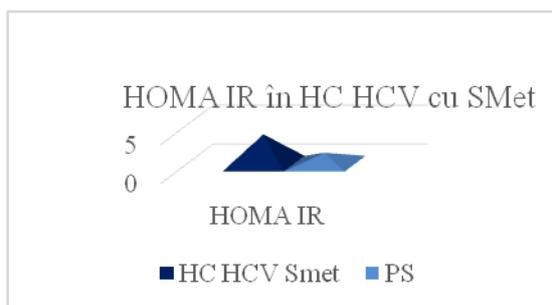
- Tensiunea arterială $\geq 130 / 85$ mm Hg (sau tratamentul antihipertensiv)
- Trigliceride $\geq 1,7$ mmol/l (sau medicația hipoTG)
- HDL-C $< 1,03$ mmol/l ($< 1,0$ – b, $< 1,3$ F (sau medicația pentru reducerea HDL-C)

Suplimentar a fost estimat IMC > 25 kg/m² conform definiției Japoneză din 2005

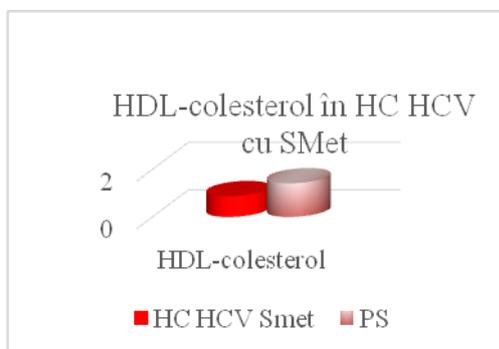
În grupul pacienților fără hepatitele cronice (152) Smet a fost depistat numai în 2,63% (4) cazuri, cu absența indicatorilor în 97,37% (148).

Dintre pacienți cercetați cu HC HCV (26) femei și bărbați a fost o cantitate egală, vârsta medie a constituit $52,3 \pm 2,16$ ani (aptă de muncă). Masa ponderală a pacienților a fost 93,51 kg, IMC a constituit $32,18 \pm 0,94$, ce corespunde ce referă la obezitatea gr. I (referința 30-34,9).

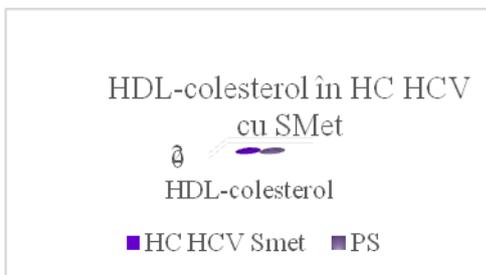
Prezența obezității cu 1 sau mai multe indice se indică la prezența sindromului metabolic. La 6 pacienți din grupul studiat (23,07%) a fost depistată hipertensiunea arterială, pe când la alții TA a fost în limitele normale. În studiul nostru 5 pacienți au avut diabet zaharat confirmat cu medicația antihiperglicemică, și 3 au avut hiperglicemia bazală. În general în lotul cercetat a fost evidențiat că glicemia ajeun la pacienți a fost în limitele normale $5,2 \pm 0,3$ mmol/l, pe când indexul HOMA IR a constituit $3,79 \pm 0,84$ în comparație cu persoanele sănătoase $1,41 \pm 0,02$, de reprezintă sindrom de IR dezvoltat.



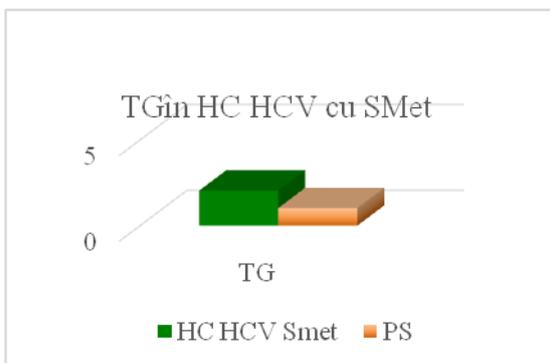
Al doilea rezultat important care a fost descoperit în studiul nostru că nivelul colesterolului nu a depășit valorile normale ($4,99 \pm 0,24$ mmol/l), pe când lipoproteina cu densitate înaltă HDL-colesterol a constituit $0,87 \pm 0,04$ mmol/l, fiind mai jos de indicele de referințe (1,03 mmol/l) și se indică afectarea mecanismului de degradare a grăsimilor în organism.



Acest fapt este dovedit de concentrația mărită de lipoproteine de densitatea joasă LDL-colesterol care a a fost depistat în concentrații $3,42 \pm 0,2$ mmol/l, fiind mai mare de indicele de referință $3,0 \pm 0,02$ mmol/l.



Cantitatea trigliceridelor în lotul pacienților cu HC HCV a fost veridic mai mare $2,05 \pm 0,19$ mmol/l comparativ cu indicele de referință 1,7 mmol/l.



Sumar:

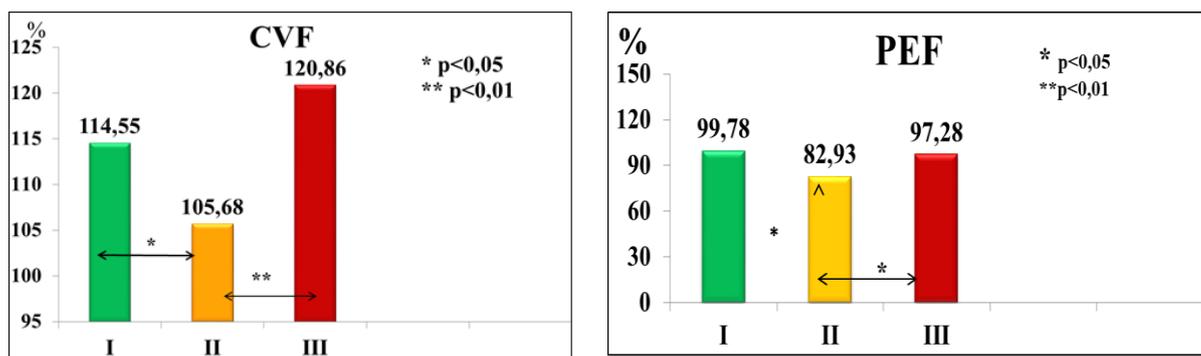
1. Sindromul metabolic a fost depistat mai des la pacienții cu HC de etiologie HCV în comparație cu alte grupe studiate (HCV, HBV+HCV, grupul de comparație)
2. Necătfînd că la majoritatea pacienților TA și glicemia bazală au fost în limitele normale, la pacienții cu HC HCV a fost depistat sindrom de insulinorezistență grație cercetării suplimentare de insulina, ceea ce este necesar de a utiliza la nivelul medicinei de familie
3. În grupul studiat valorile colesterolului general au fost în limitele normale cu prezența dislipdemiei la nivelul TG, HDL-colesterolului și LDL-colesterolului, ceea ce indică la necesitatea de includerea profilului metabolismului lipidic la nivelul medicinei primare pentru prevenirea ruscurilor Smet.
4. Sindrom metabolic a fost depistat la 1/4 de pacienți observați cu HC HBV, ceea ce necesită studii mai profunde și detaliate pentru înțelegerea mecanismelor de interrelații patogenetice și prevenirea complicațiilor a patologiei asociate.

3.6. La etapa ”Cercetarea capacității funcționale a pulmonilor (spirografia, body-pletismografia) la pacienții cu diferite forme de patologie hepatică” (**obiectivul 6**) s-au obținut următoarele rezultate:

3.6.1. Funcția pulmonară la pacienții cu patologii hepatice, în special cele induse de virusul hepatic B:

Studiind *indicii funcției pulmonare* (prin intermediul spirometriei și body-plethysmography-ei) la *pacienții cu infecție cronică virală HBV* am apreciat următoarele rezultate:

În lotul pacienților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “-“ / Anti HBcor “+“ (28 pacienți) se apreciază valori mai scăzute ale indicatorilor spirometriei vs lotului de persoane practic sănătoase (15 pacienți) (CVF, PEF ($p < 0,05$)) și vs lotului de pacienți cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “+“ / Anti HBcor “+“ (15 pacienți) (CVF, VEMS1 ($p < 0,01$) și PEF, DEM 25 ($p < 0,05$)). (figurile 2-3).

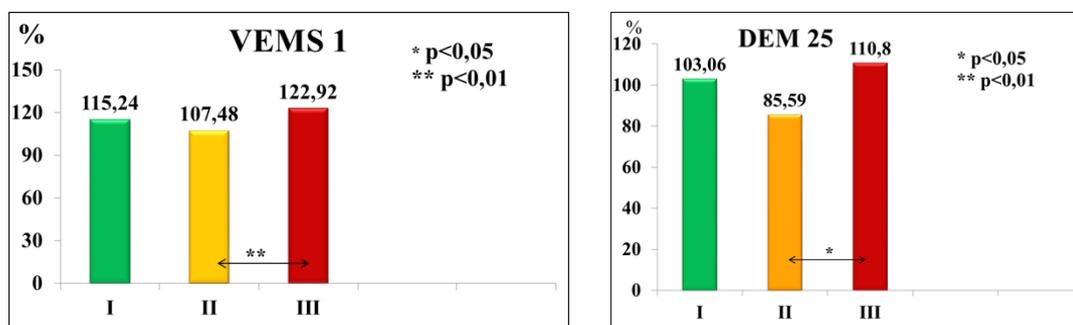


Notă: I - Lotul I persoane sănătoase (15 p.)

II - Lotul II Infecție cronică HBsAg - / Anti HBcor + (28 p.)

III - Lotul III Infecție cronică HBsAg + / Anti HBcor + (15 p.)

Figura 2. Rezultatele CVF și PEF la pacienții cu VHB și în lotul martor.



Notă: I - Lotul I persoane sănătoase (15 p.)

II - Lotul II Infecție cronică HBsAg - / Anti HBcor + (28 p.)

III - Lotul III Infecție cronică HBsAg + / Anti HBcor + (15 p.)

Figura 3. Rezultatele VEMS 1 și DEM 25 la pacienții cu VHB și în lotul martor.

Se determină doar diferențe numerice ale parametrilor body-plethysmography-ei între lotul pacienților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg“-“/AntiHBcor“+“ (28 pacienți) (VR (volumul rezidual) – $152,51 \pm 6,16\%$, CPT (capacitatea pulmonară totală) – $121,96 \pm 4,12\%$) și lotul pacienților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg“+“/AntiHBcor“+“ (15 pacienți) (VR – $143,61 \pm 7,35\%$, CPT – $124,8 \pm 3,44\%$)_versus lotului de persoane practic sănătoase (15 pacienți) (VR – $125,22 \pm 11,83\%$, CPT – $115,97 \pm 4,51$

%). Valorile crescute ale VR în loturile pacienților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “-“ / Anti HBcor “+“ și pacienților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg“+“/AntiHBcor“+“, relevă date de hiperinflație pulmonară moderată, iar valorile elevate ale CPT - date de obstrucție periferică moderată.

S-au apreciat corelații dintre parametrii funcției pulmonare și indicatorii profilului imun, în special cel celular, la pacienții cu infecție cronică HBV, forma HBsAg“-“/ AntiHBcor “+“.

Din rezultatele obținute în studiul nostru putem **concluziona** că cele mai relevante modificări ale funcției ventilației pulmonare s-au apreciat la pacienții cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg“-“/AntiHBcor“+“("infecție ocultă HBV").

3.6.2. Funcția pulmonară la pacienții cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B

În studiul nostru, printre 129 de pacienți cu Astm bronșic s-a apreciat infecția cronică cu VHB la 73 pacienți (56,6%). În 68,49% cazuri (50 pacienți) au prezentat HB_s Ag negativ și în 31,5% cazuri (23 pacienți) au prezentat HB_s Ag pozitiv. Printre 50 de pacienți cu Astm bronșic cu HB_s Ag negativ, s-au apreciat la 46 pacienți (92%) Anti HBcor pozitiv, preponderent la femei (33 paciente (66%)), cu vârsta cuprinsă între 40-59 ani (38 paciente (76%)). Din datele obținute în studiul nostru reiese că printre pacienții cu Astm bronșic mai frecvent se întâlnește infecția cronică cu VHB, preponderent forma serologică HB_s Ag negativ / Anti HBcor pozitiv ("infecție ocultă VHB").

Dintre pacienții cu Astm bronșic cărora li s-a evaluat funcția pulmonară, 23 de pacienți cu Astm bronșic cu marcheri serici hepatici virali negativi au constituit lotul I, iar 63 de pacienți cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B au constituit lotul II.

Comparând indicii ventilației pulmonare (CVF, VEMS, indicele Tiffeneau, PEF, DEM 25-75, DEM 25, DEM 50, DEM 75) între lotul I de pacienți cu astm bronșic cu marcheri serici hepatici virali negativi (23 pacienți) și lotul II de pacienți cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B (63 de pacienți), diferențe statistic veridice s-au apreciat ($p < 0,05$) doar după valorile indicilor DEM 25, DEM 25-75, fiind mai joase în lotul II; dar se observă și tendințe de scădere a valorilor CVF, VEMS, DEM 50 în același lot (lotul II).

Tabel 2.

Indicii ventilației pulmonare (CVF, VEMS, indicele Tiffeneau, PEF, DEM 25-75, DEM 25, DEM 50, DEM 75) în loturile de pacienți cu astm bronșic.

indicele	Loturile						p
	I			II			
	N	M	m	N	M	m	
CVF	22	76,045	4,36	59	72,983	2,63	>0.05

VEMS	22	66,455	4,43	59	61,925	2,75	>0.05
PEF	21	50,276	4,46	58	49,129	2,79	>0.05
IT	22	73,045	2,79	59	71,402	1,72	>0.05
DEM 75	20	49,150	5,17	54	49,781	3,77	>0.05
DEM 50	20	45,450	4,32	54	41,604	3,21	>0.05
DEM 25	21	46,571	1,91	53	40,800	1,34	<0.05
DEM 25-75	22	50,636	2,62	58	42,807	2,05	<0.05

Valorile mai joase ale DEM 25-75, DEM 25 și tendința scăderii valorilor VEMS, DEM 50 în lotul pacienților cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B (lotul II) vs lotul pacienților cu Astm bronșic cu markeri serici hepatici virali negativi (lotul I), relevă posibile dereglări obstructive mai evidente în lotul pacienților cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B (lotul II), iar tendința scăderii valorilor CVF – posibile dereglări restrictive mai evidente în același lot (lotul II).

De asemenea ne-am propus să evaluăm și gradul de severitate al obstrucției bronșice (după indicele VEMS) la pacienții cu astm bronșic cu sau fără infecție cronică HBV.

Repartizând pacienții după gradul de severitate al obstrucției bronșice, Volumul expirator maxim în prima secundă $\leq 60\%$ (VEMS $\leq 60\%$) s-a apreciat în 52,5% din cazuri (31 pacienți) în lotul II vs 31,8% (7 pacienți) în lotul I. VEMS 60-80% s-a determinat în 40,9% din cazuri (9 pacienți) în lotul I vs 22% (13 pacienți) în lotul II. VEMS $\geq 80\%$ s-a observat în 27,3% din cazuri (6 pacienți) în lotul I vs 25,4% (15 pacienți) în lotul II ($p > 0,05$, $\chi^2 - 3,59$).

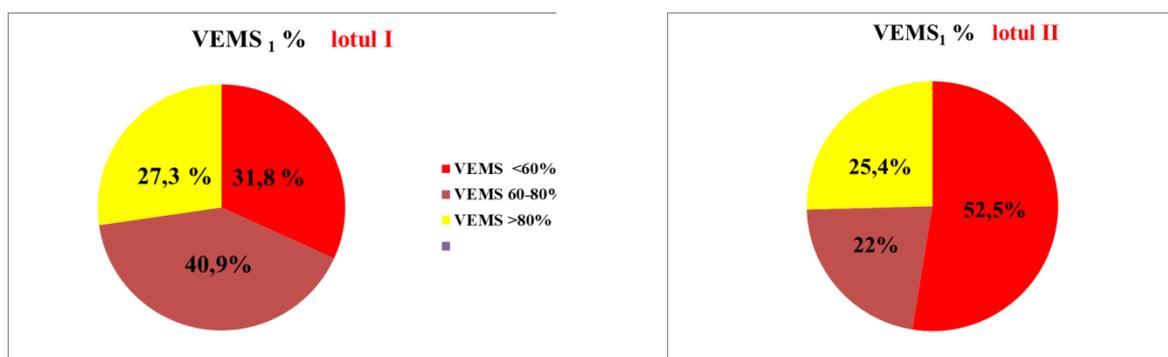


Figura 4. Repartizarea pacienților cu astm bronșic cu și fără VHB în funcție de gradul obstrucției bronșice

În lotul pacienților cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B (lotul II) mai frecvent s-au observat dereglări obstructive severe, VEMS $\leq 60\%$ apreciindu-se în 52,5% din cazuri; pe când în lotul pacienților cu Astm bronșic cu markeri serici hepatici virali negativi (lotul I), mai frecvent s-au determinat dereglări obstructive moderate, VEMS 60-80% apreciindu-se în 40,9% din cazuri

Debitul expirator mediu între 25 și 75% din Capacitatea vitală pulmonară forțată < 40% (DEM 25-75 < 40%) în lotul I a fost apreciat în 36,36% cazuri (8 pacienți) vs lotul II – în 56,9% cazuri (33 pacienți). DEM 25-75 40-49% a fost determinat în lotul I în 18,18% cazuri (4 pacienți) vs lotul II – 12,07% (7 pacienți). DEM 25-75 50-65% s-a înregistrat în lotul I în 13,64% cazuri (3 pacienți) vs lotul II – în 13,79% cazuri (8 pacienți). DEM 25-75 \geq 66% s-a observat în lotul I în 31,82% (7 pacienți) vs lotul II – 17,24% (10 pacienți) ($p > 0,05$).

Tendința dereglărilor obstructive mai severe la nivelul bronhiilor mici (DEM 25-75 < 40%) se conturează în lotul pacienților cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B (lotul II).

Divizând pacienții după gradul de severitate al restricției pulmonare, Capacitatea vitală pulmonară forțată < 50% (CVF < 50%) s-a apreciat în 13,64% (3 pacienți) în lotul I vs 11,86% (7 pacienți) în lotul II. CVF 50-69% s-a determinat în lotul I în 18,18% (4 pacienți) vs lotul II – 30,51% (18 pacienți). CVF 70-84% în lotul I s-a observat în 36,36% cazuri (8 pacienți) vs lotul II – 28,81% (17 pacienți), CVF \geq 85% s-a înregistrat în 31,82% cazuri (7 pacienți) vs lotul II – 28,81% (17 pacienți) ($p > 0,05$).

Tendința dereglărilor restrictive mai severe (CVF < 50% și CVF 50-69%) se remarcă în lotul pacienților cu Astm bronșic în asociere cu infecție cronică hepatică virală B (lotul II) vs lotul pacienților cu Astm bronșic cu markeri serici hepatici virali negativi (lotul I).

Sumar:

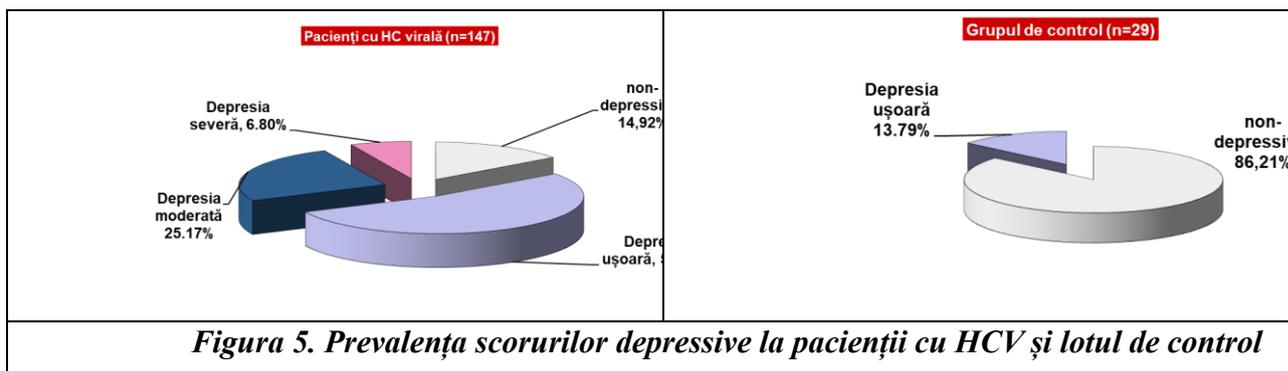
1. Frecvența asocierii astmului bronșic cu infecția cronică cu VHB s-a apreciat în studiul nostru destul de des - la 73 pacienți (56,6%), comparativ cu alți viruși hepatotropi.
2. Printre pacienții cu astm bronșic asociat cu infecția cronică cu VHB a predominat forma HB_s Ag negativă a infecției cronice cu VHB - în 68,49% cazuri (50 pacienți), iar în 31,5% cazuri (23 pacienți) s-a determinat forma HB_s Ag pozitivă a infecției cronice cu VHB.
3. Printre pacienții cu astm bronșic cu infecția cronică HBV forma HB_s Ag negativă, s-a apreciat la 46 pacienți (92%) varianta serologică HB_s Ag negativă / Anti HBcor pozitivă, ceea ce ne indică o posibilă infecție ocultă cu VHB.
4. Evidențierea valorilor mai scăzute ale debitului expirator mediu între 25 și 75% din capacitatea vitală pulmonară forțată (DEM 25-75), debitului expirator maxim instantaneu la 25% din capacitatea vitală pulmonară forțată (DEM 25), debitului expirator maxim instantaneu la 50% din capacitatea vitală pulmonară forțată (DEM 50), volumului expirator maxim în prima secundă (VEMS), presupune prezența dereglărilor obstructive mai exprimate la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică hepatică virală B vs pacienții cu astm bronșic cu markeri serici hepatici virali negativi.

5. În lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică hepatică virală B s-a observat tendința frecvenței mai mari a dereglărilor obstructive severe ($VEMS \leq 60\%$), iar la pacienții cu astm bronșic cu markeri serici hepatici virali negativi s-a observat tendința frecvenței mai mari a dereglări obstructive moderate ($VEMS 60-80\%$).
6. Aprecierea tendinței scăderii valorilor capacității vitale pulmonare forțate (CVF) în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică hepatică virală B, presupune prezența dereglărilor restrictive mai evidente la acești pacienți vs pacienții cu astm bronșic cu markeri serici hepatici virali negativi.
7. În lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică hepatică virală B s-a observat tendința frecvenței mai mari a dereglărilor restrictive severe ($CVF < 50\%$ și $CVF 50-69\%$).
8. Elucidarea dereglărilor funcției pulmonare de tip mixt: restrictive și obstructive în lotul pacienților cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică hepatică virală B mai relevante vs lotul pacienților cu astm bronșic cu markeri serici hepatici virali negativi, presupune impactul negativ al infecției cronice HVB asupra funcției pulmonare.
9. Aprecierea în lotul pacienților cu *infecție cronică VHB*, varianta serologică HBsAg “-“ / Anti HBcor “+“ (28 pacienți) a valorilor mai scăzute ale indicatorilor spirometriei vs valorilor spirometriei lotului de persoane practic sănătoase (15 pacienți) (CVF , PEF ($p < 0,05$)) și vs valorilor spirometriei lotului de pacienți cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “+“ / Anti HBcor “+“ (15 pacienți) (CVF , $VEMS1$ ($p < 0,01$) și PEF , $DEM 25$ ($p < 0,05$)), sugerează implicarea posibilă a infecției oculte HBV în modificarea funcției pulmonare.
10. Relevarea valorilor crescute ale VR prin body-plethismographie în loturile pacienților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “-“ / Anti HBcor “+“ și în lotul pacienților cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “+“ / Anti HBcor “+“, ce denotă date de hiperinflație pulmonară moderată, și totodată relevarea valorilor elevate ale CPT, ce denotă date de obstrucție bronșică periferică, oferă plus valoare rezultatelor obținute la spiografie, ceea ce impune efectuarea ambelor proceduri pentru evidențierea pattern-ului obstructiv pulmonar ce-l poate dezvolta infecție cronică VHB.
11. Cele mai relevante modificări ale funcției ventilației pulmonare s-au apreciat la pacienții cu infecție cronică VHB, varianta serologică HBsAg “-“ / Anti HBcor “+“, ceea ce conchide că infecția ocultă HBV, posibil, prin implicarea mecanismelor complexe ale interacțiunii dintre axul hipotalamo-hipofizar-adrenal și sistemul imun, poate conduce și la atingerea pulmonară pe lângă manifestările hepatice silențioase.

3.7. Obiectivul 7 al Proiectului ”*Studierea manifestărilor din partea tubului digestiv (esofag, stomac, etc.) în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului*”:

3.7.1. Repartizarea pacienților cu hepatite virale în funcție de statutul afectiv:

Rezultatele etapei pun în evidență prezența scorurilor depresive (≥ 8 puncte Hamilton) la 85,03% (125) din pacienții cu hepatite cronice virale, versus 13,79% (4) în lotul martor, $p < 0,001$. Scorurile medii ale HDRS au fost semnificativ mai înalte în HC virale comparativ cu lotul martor ($14,65 \pm 0,53$ vs $4,72 \pm 0,43$). A fost analizată distribuția pacienților în funcție de punctajele Hamilton acumulate (gradul depresiei): D0 (lipsa depresiei, 0-7 puncte) – $n=22$ (14,97%); D1 (depresie ușoară, 8-16 puncte) – $n=78$ (53,06%); D2-3 (depresie moderată și severă, 17-52 puncte) – $n=47$ (31,97%). (figura 5).



3.7.2. Manifestările digestive (esofagiene, gastrice) la pacienții cu HC virale în perioada de până la diagnosticarea bolii hepatice.

La mai mult de o treime (38,78%) din pacienți hepatita virală a fost diagnosticată ocazional, aceste persoane în perioada ante-diagnostică nu prezentau careva simptome sau le ignorau. În aceeași proporție 38,78% ($n=57$) din participanți în perioada ante-diagnostică prezentau simptome dispeptice, mai puțini 18,37% ($n=27$) aveau durere epigastrică și 7,48% ($n=11$) aveau pirozis.

3.7.3. Manifestările digestive (esofagiene, gastrice) la pacienții cu HC virale după diagnosticarea bolii hepatice

În perioada interogării pacienților (≥ 6 luni după stabilirea diagnosticului de hepatită virală cronică) prevalența simptomelor menționate s-a înregistrat în proporție mai mare: pirozis – în 23,13% ($n=34$) cazuri, eructații – în 13,61% ($n=20$), durere epigastrică - la 53,37% ($n=52$), plenitudine postprandială și/sau sațietate precoce – la 66,67% ($n=98$) (tab.3, fig.6).

Tabelul 3

Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatite cronice virale înainte de diagnosticarea bolii și după ce boala a fost diagnosticată

Simptomul	Până la diagnosticarea hepatitei cronice virale (n=147), % (nr)	După ≥ 6 luni de la diagnosticarea hepatitei cronice virale (n=147), % (nr)	P
Pirozis	7,48% (11)	23,13% (34)	<0.001
Eructații	0	13,61% (20)	<0.001
Durere epigastrică	18,37% (27)	53,37% (52)	<0.001
Simptome dispeptice postprandiale	38,78% (57)	66,67% (98)	<0.001

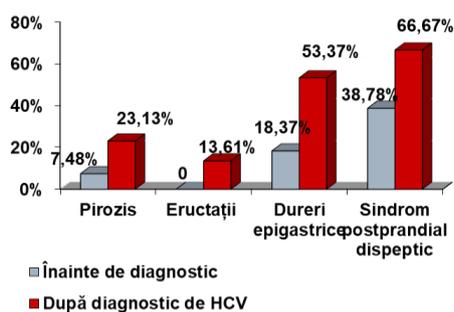


Figura 6. Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatite cronice virale înainte de diagnosticarea bolii și după ce boala a fost diagnosticată

3.7.4. Manifestările digestive (esofagiene, gastrice) la pacienții cu HC virale în funcție de statutul emoțional (prezența și gradul depresiei):

Prevalența simptomelor menționate a fost mai mare la pacienții depresivi (≥ 8 puncte HDRS) versus pacienții nondepresivi (0-7 puncte HDRS) (tab. 4).

Tabelul 4

Prevalența simptomelor dispeptice și de reflux la pacienții cu hepatită cronică virală depresivi și nondepresivi

Simptomul	Pacienți cu HC virale depresivi (n=125), % (nr)	Pacienți cu HC virale nondepresivi (n=22), % (nr)	P
Pirozis	26,40% (33)	4,55% (1)	<0.001
Eructații	16,00% (20)	0	<0.001
Durere epigastrică	39,20% (49)	13,64% (3)	<0.01
Simptome dispeptice postprandiale	72,80% (91)	31,82% (7)	<0.001

La pacienții cu HC virale din acest studiu cu ajutorul chestionarelor s-a apreciat existența tulburărilor de somn. Astfel tulburările de adormire au fost prezente la 69,39% dintre respondenți, somn neliniștit pe parcursul nopții au menționat 51,70%, iar trezirile matinale – 22,45% din respondenți. Dintre factorii care au influențat frecvența insomniilor menționăm prezența depresiei – s-a determinat o pondere mai mare a tuturor tipurilor de insomnie la pacienții depresivi versus cei nondepresivi (tabel 5). Activitatea transaminazelor nu a influențat prevalența tulburărilor de somn.

Tabelul 5

Prevalența tulburărilor de somn la pacienții cu hepatite cronice virale depresivi și nondepresivi

Simptomul	Pacienți cu HC virale depresivi (n=125), % (nr)	Pacienți cu HC virale nondepresivi (n=22), % (nr)	P
Probleme de adormire	72,80%	50,00%,	<0.05
Somn neliniștit pe parcursul nopții	59,20%	9,09%;	<0.001
Traziri matinale precoce	22,45%	0%	<0.01

3.7.5. Concentrația gastrinei la pacienții cu HC virală:

Concomitent a fost studiată concentrația gastrinei la pacienții cu hepatite cronice virale. Lotul pacienților au servit 58 de pacienți cu HC virale, 15 pacienți au servit lotul de control.

Dintre pacienți evaluați femeile au prezentat 58,49%, în special, persoanele cu vîrsta mai mare de 40 ani (84,91%). Conform designului studiului pacienții au fost divizați în 2 loturi. Lotul A au servit pacienții fără dispepsia funcțională, pe cînd lotul B – au prezentat pacienții cu manifestări clinice de dispepsie funcțională (conform criteriilor ROMA IV), sindrom postprandial asociate cu schimbări radiologice de întîrziere a golirii gastrice.

Studierea concentrației hormonului gastrina la pacienții cu hepatite cronice a identificat o creștere veridică comparativ cu grupul de control, cu micșorarea nivelului hormonal la pacienții din grupul cu disfuncții motorii a zonei gastruodenale. Concentrația gastrinei a fluctuat sincron cu funcția motorie a zonei gastroduodenale (figura 7).

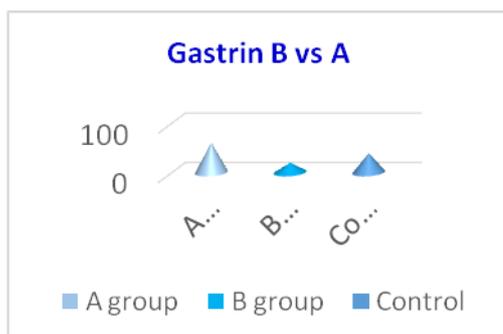


Figura 7. Concentrația gastrinei la pacienții cu HC virale în funcție de prezența sau absența dispepsiei funcționale (variante distress sindrom postprandial).

Sumar:

1. S-a determinat o pondere mare a simptomelor de reflux (pirozis 23%, eructații 14%) și dispeptice (din spectrul dureros 53% și postprandiale 67%) la pacienții cu hepatite cronice virale.
2. Frecvența simptomelor digestive în hepatitele cronice virale nu depinde de activitatea procesului hepatic.
3. Cea mai mare prevalență a simptomelor de reflux și dispeptice s-a diagnosticat la pacienții cu depresie. Se observă apariția simptomelor gastrointestinale în perioada după diagnosticarea hepatitei virale, reflectând somatizarea depresiei.
4. Aceste rezultate tind să confirme ipoteza că simptomele de reflux și dispeptice, la fel ca și tulburările de somn sunt, într-o măsură mai mare, influențate de factorii psihosociali, decât să reprezinte manifestări extrahepatice dezvoltate prin mecanismele patogenetice ale hepatitei virale.
5. Studiarea concentrației hormonului gastrina la pacienții cu hepatite cronice sa identificat o creștere veridică comparativ cu grupul de control
6. Concentrația gastrinei sa fluctuat sincron cu funcția motorie a zonei gastroduodenale

Rezultatele științifice ale cercetărilor efectuate în cadrul proiectului pentru etapa de raportare anul 2019 suplimentar

Realizarea cercetărilor a inclus II direcții de cercetare: cercetarea manifestărilor pulmonare (I) și digestive (II).

I direcția de cercetarea manifestărilor pulmonare a fost realizat în două părți:

I. Cercetarea manifestărilor extrahepatice pulmonare printre subiecții cu/fără infecție cronică virală hepatică.

II. Cercetarea manifestărilor extrahepatice pulmonare printre pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B cu/fără D.

I. Cercetarea manifestărilor extrahepatice pulmonare printre subiecții cu/fără infecție cronică virală hepatică s-a bazat pe studiul retrospectiv și prospectiv.

Studiul retrospectiv a fost efectuat pe 458 de persoane, prin examinarea fișelor de observație.

Au fost evaluate fișele de observație a 247 de persoane cu astm bronșic din secția de alergologie IMSP SCR (timp de 2 ani consecutive) și 211 de persoane cu infecție cronică cu virusul hepatitic B din secția de hepatologie IMSP SCR timp de un an.

Dintre 247 de pacienți cu astm bronșic din secția de alergologie: anamnestice 11 pacienți au relatat că au suportat hepatită virală acută, fără a fi concretizată etiologia, 7 pacienți - date de infecție cu virusul hepatitic B (3 pacienți anamnestice au relatat hepatită virală B, la 4 pacienți s-au apreciat pozitivi markerii infecției cronice cu virusul hepatitic B: HBsAg pozitiv - 2 p., HBsAg negativ / Anti HBcor pozitiv - 1p., HBsAg? / Anti HBcor pozitiv / Anti HBs pozitiv - 1p.), 4 pacienți - hepatită virală mixtă B și C (anamnestice - 1p., HBsAg pozitiv / Anti HCV pozitiv - 2 p., HBsAg negativ / Anti HBs pozitiv / Anti HBcor ? / Anti HCV pozitiv - 1p.).

Dintre 211 de persoane cu infecție cronică cu virusul hepatitic B din secția de hepatologie doar 2 pacienți au relatat astm bronșic (la ambii pacienți HBsAg negativ / Anti HBcor pozitiv).

Studiul prospectiv a constat în aprecierea markerilor infecției hepatice virale și indicilor funcției hepatice la 165 de pacienți cu astm bronșic din secția de alergologie IMSP SCR "Timofei Moșneaga" (anii 2008 - 2009, 2018) și din secția nr.3 IFP "Chiril Draganiuc"(2018); și evaluarea funcției pulmonare la 43 de pacienți cu infecție cronică cu virusul hepatitic B din secția de hepatologie IMSP SCR.

Dintre 165 de pacienți cu astm bronșic 93 au avut markeri pozitivi ai infecției cu virusul hepatitic B: HBsAg pozitiv - 27 p., HBsAg negativ / Anti HBcor tot pozitiv - 62 p., HBsAg negativ / Anti HBs pozitiv / Anti HBcor tot ? / - 4 p. Markerii pozitivi ai infecției mixte VHB și

VHC – 19 p. Markeri pozitivi ai infecției VHC (Anti HCV) – 8 p. Markeri pozitivi ai infecției mixte VHB și VHD – 5 p. Dintre 165 de pacienți cu astm bronșic 40 nu au avut markeri pozitivi ai infecției cu virusurile hepatitice B, C, D.

Dintre 43 de persoane cu infecție cronică cu virusul hepatitic B din secția de hepatologie IMSP SCR timpul de un an, nici o persoană n-a prezentat semne clinice de astm bronșic.

Reieșind din datele studiului retrospectiv, doar anamnestice este dificil de-a aprecia printre pacienții cu astm bronșic prezența infecției cronice cu viruși hepatici. Conform rezultatelor studiului prospectiv, determinarea activă a markerilor serici ai infecției cronice cu virusul hepatitic B printre pacienții cu astm bronșic, a evidențiat o frecvență înaltă a infecției cronice cu virusul hepatitic B printre pacienții cu astm bronșic (93 p. (56,36%)), în 10,9% cazuri (19 p.) în asociere cu virusul hepatitic C și – n 3% cazuri (5p.) în asociere cu virusul hepatitic D. În 4,84% cazuri (8 p.) s-au detectat markeri pozitivi ai infecției cronice cu virusul hepatitic C, iar în 24,24 % cazuri (40 p.) la pacienții cu astm bronșic nu s-au determinat markeri pozitivi în ser pentru infecția hepatică virală B, C, D.

Printre pacienții cu astm bronșic cu markeri pozitivi pentru infecția cronică hepatitică B (93p.), predomină pacienții cu varianta serologică HBsAg negativă / Anti HBcor tot pozitivă (posibil infecția ocultă VHB) (62 p. (66,6%)), varianta serologică HBsAg pozitivă apreciindu-se în 29,03 % din cazuri (27 p.).

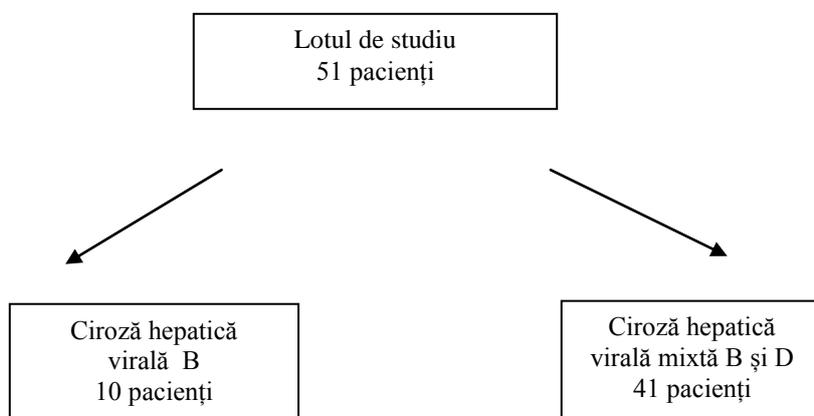
Este important de menționat că

Screening-ul infecției cronice hepatice virale printre pacienții cu astm bronșic este important, deoarece pacienții cu astm bronșic cu infecție cronică virală hepatică B intră în grupa de risc de reactivare a infecției virale (în special cei cu HBsAg pozitiv), din contul faptului că pe de o parte sunt pacienți imunocompromiși și pe de altă parte, din contul tratamentului imunosupresiv cu corticosteroizi pe care-l administrează. Totodată, astmul bronșic rareori se întâlnește printre persoanele cu infecție cronică virală hepatitică B.

II. Paralel în studiul nostru s-a evaluat și funcția pulmonară la pacienții cu ciroză hepatică virală B cu/fără D.

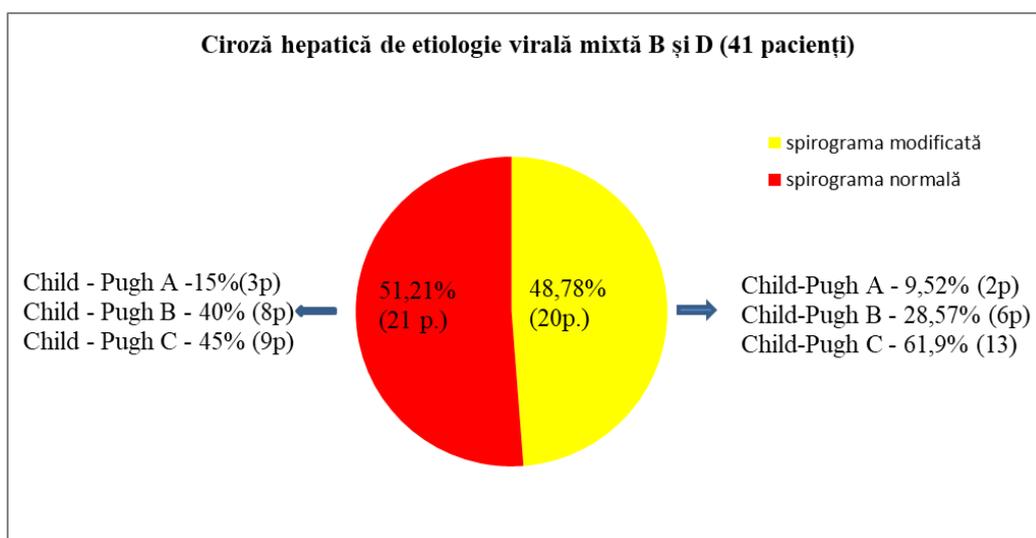
În studiu au fost incluși 41 de pacienți cu ciroză hepatică virală B și D și 10 pacienți cu ciroză hepatică virală B fără D. Dintre pacienții cu ciroză hepatică virală mixtă B și D, 5 pacienți s-au încadrat în stadiul Child-Pugh A, 14 pacienți – în stadiul Child-Pugh B, 22 pacienți - în stadiul Child-Pugh C. Dintre pacienții cu ciroză hepatică virală B fără D, 3 pacienți s-au încadrat în stadiul Child-Pugh A, 4 pacienți – în stadiul Child-Pugh B, 3 pacienți - în stadiul Child-Pugh C. Jumătate dintre pacienții cu ciroză hepatică virală B fără D sunt HBsAg – pozitivi. La toți pacienții s-a efectuat spirometria cu evaluarea FVC, FEV1, FEV1 / FVC, FEF 25-75 (CVF

(capacitatea vitală pulmonară forțată), VEMS1 (volumul expirator maxim în prima secundă), DEM 25-75 (debitul expirator mediu între 25 și 75% din capacitatea vitală pulmonară forțată).

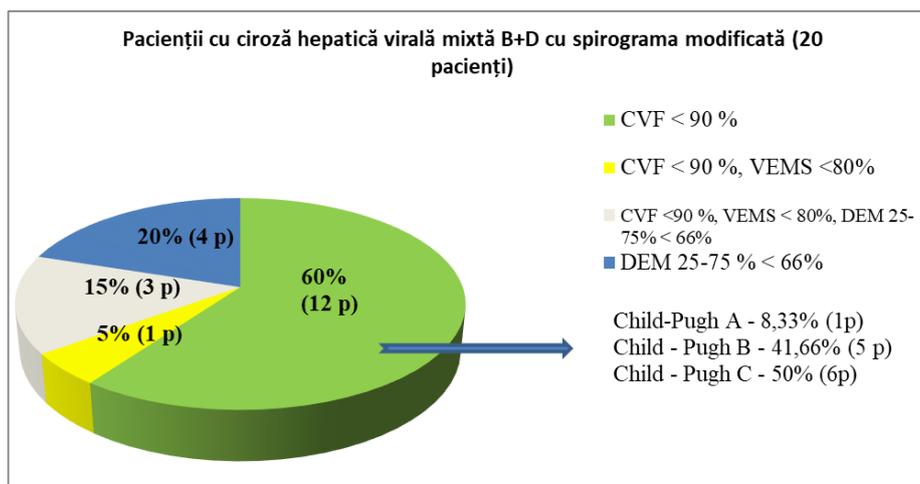
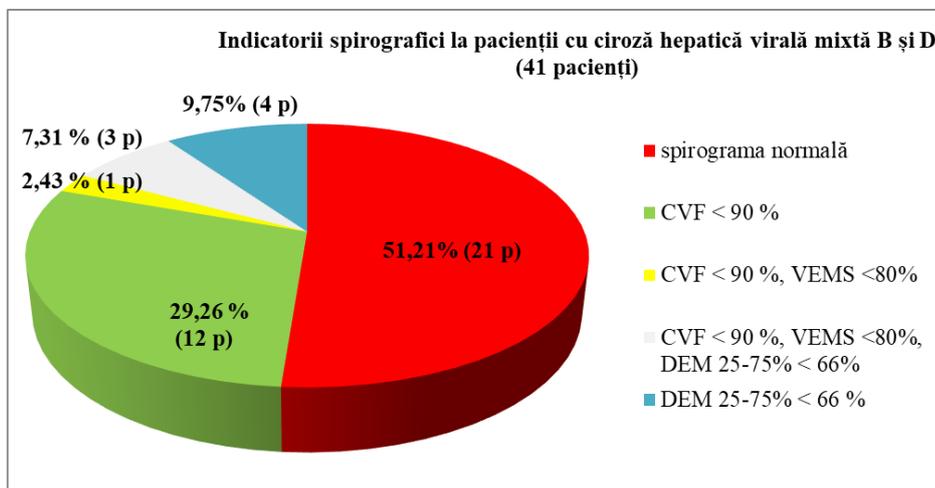


Printre pacienții cu ciroză hepatică virală mixtă B și D în 48,78% de cazuri (20 p.) s-au apreciat modificări ale indicatorilor funcției pulmonare, dintre care: 15% pacienți fiind încadrați în stadiul Child-Pugh A, 40% pacienți – în stadiul Child-Pugh B, 45 % - în stadiul Child-Pugh C.

- La pacienții cu **ciroză hepatică virală mixtă B și D** spirometric s-au evidențiat ambele pattern-uri, preponderent fiind cel restrictiv izolat (CVF < 90 %) - în 29,26% de cazuri (12 p.) din numărul total de pacienți (41 p.) și în 60% de cazuri (12 p.) din numărul pacienților cu ciroză hepatică virală mixtă B și D cu indicatorii spirometriei modificați (20 p.)



- Pattern-ul mixt (CVF < 90 %, VEMS < 80%); (CVF < 90 %, VEMS < 80%, DEM 25-75% < 66%) și obstructiv izolat (DEM 25-75% < 66%) s-a înregistrat fiecare în parte în 9,75% de cazuri (4 p.) din numărul total de pacienți (41 p.) și în 20% de cazuri (4 p.) din numărul pacienților cu **ciroză hepatică virală mixtă B și D** cu indicatorii spirometriei modificați (20 p).



Statificând pacienții cu ciroză hepatică virală mixtă B și D după severitatea cirozei hepatice (după Child-Pugh) am apreciat următoarele: dereglarea disfuncției pulmonare de tip restrictiv (FVC < 90%) s-a apreciat la 16 pacienți (80%), dintre care la 12 p. (60% din numărul total de pacienți) manifestarile prezentau un caracter izolat restrictiv, iar la 4 p. (20% din numărul total de pacienți) s-au asociat cu component obstructiv (pattern mixt): FVC < 90% și FEV1 ≤ 80% - 1 p.(5% din numărul total de pacienți); FVC < 90%, FEV1 ≤ 80% și FEF25-75 ≤ 66% la 3 p. (15% din numărul total de pacienți). Severitatea patologiei hepatice la 12 pacienti cu pattern-ul restrictiv izolat al disfuncției respiratorii s-a manifestat astfel: Child-Pugh A – 1 pacient (8,33%), Child-Pugh B – 5 pacienti (41.66%), Child-Pugh C – 6 pacienti (50%), cu

prezența unor diferențe semnificative statistice între grupurile Child-Pugh B și C ($p < 0.05$) conform criteriului non-parametric U Mann-Whitney.

Printre pacienții cu ciroză hepatică virală mixtă B și D cu indicatorii funcției pulmonare nemodificați (51,21% (21p.)), 9,52% pacienți s-au încadrat în stadiul Child-Pugh A, 28,57% pacienți – în stadiul Child-Pugh B, 61,9% - în stadiul Child-Pugh C.

La toți pacienții cu ciroză hepatică virală B fără D, indiferent de stadiul Child-Pugh, s-au determinat valori normale ale indicatorilor spirometrici.

Reieșind din datele preliminare ale studiului nostru, s-a observat afectarea preponderentă a funcției pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică virală mixtă B și D în stadiul Child-Pugh B și C versus pacienții cu ciroză hepatică virală B fără D, la care, indiferent de stadiul cirozei după Child-Pugh, nu s-au detectat modificări ale indicatorilor funcției pulmonare.

II. **Al doilea direcție de cercetare a manifestărilor digestive a fost consacrată**

1. comorbidităților alergice la pacienții cu manifestările digestive și hepatice
2. Precum și studierea aspectelor etiopatogenetice și de diagnostic la pacienții cu duodenite erozive în asociere cu hepatitele cronice de diferită etiologie și cu diferit grad de activitate a procesului inflamator hepatic.

Prevalența gastritei cronice la populația adultă în țările dezvoltate constituie 50-80%, din care 80% e condiționată de *Helicobacter pylori*. Aproximativ 10-15% ocupă gastrita autoimună atrofică, iar 5% - forme speciale de gastrită [1].

Boala ulceroasă se constată la 7-10% din populația adultă. Raportul dintre ulcerele duodenale (UD) și gastrice (UG) constă în 4:1 [2].

Conform datelor Biroului Național de Management în Sănătate morbiditatea populației Republicii Moldova de boli ale aparatului digestiv (BAD) e în continuă creștere. Astfel, la 1000 locuitori în 2005 s-au înregistrat 80,8 persoane, în 2010 – 93,1, iar în 2015 – 93,5 pacienți cu BAD. Acest fapt e datorat în predilect de sporirea prevalenței gastritelor și duodenitelor, pe când prevalența și incidența UG și UD a diminuat.

Actualmente la 30% din populația adultă (OMS) în lume se constată diferite manifestări ale alergiei care poate fi provocată de peste 20000 alergeni.

Savanții străini califică creșterea răspândirii și agravarea maladiilor alergice ca epidemie neinfecțioasă a secolului XXI [3].

Academia Europeană de Alergie și Imunologie Clinică (EAACI) prezice că în următorii 15 ani mai mult de jumătate din populația Europei va prezenta o formă de alergie. Cu o estimare actuală de peste 150 mln. de pacienți și cu o creștere până la 250 mln. de pacienți în Europa în următoarea decadă, alergiile constituie o problemă de sănătate publică cu proporții pandemice ce necesită o soluționare promptă.

Din totalul de bolnavi cu maladii alergice aproximativ 90% sunt insuficient tratați sau chiar netratați.

Bolnavii și părinții copiilor cu maladii alergice din Uniunea Europeană pierd anual peste 100 mln. zile lucrătoare [4].

Concomitent cu amplificarea numărului de bolnavi cu astm bronșic, rinită alergică se înregistrează și mărirea ratei de pacienți alergici cu afectarea cutanatului.

Alergodermatozele ocupă 20% în structura generală a patologiei alergice.

Cele mai răspândite din ele sunt urticaria cronică (UC) și dermatita atopică.

UC se referă la 20 cele mai răspândite maladii cutanate; este o afecțiune complicată cu o diversitate mare de simptome, multitudine de posibili factori cauzali și provocatori, pluralitate de forme clinice și răspuns diferit la tratament.

UC este definită ca o afecțiune cronică cutanată, mecanismul de dezvoltare al căreia constă în degranularea mastocitelor și apariția papulelor urticariene, pruritului și/sau angioedemului zilnic sau aproape zilnic mai mult de 6 săptămâni, provocate de cauze cunoscute sau necunoscute.

Aici sunt incluși pacienții cu episoade acute de U intermitentă și/sau angioedem cu durata de ore sau zile și recurente peste luni sau ani.

În aspect clinic U se caracterizează prin apariția bruscă a papulelor, angioedemului sau ambelor.

Studierea UC prezintă o problemă actuală a alergologiei clinice contemporane datorită

- diminuării calității vieții,
- semnificației social-economice,
- dificultăților în diagnostic,
- eficienței reduse a medicației și pronosticului incert.

Nu fără motiv, în 1 octombrie 2014, la nivel mondial a fost instituită prima ediție a Zilei Mondiale a U [5].

Conform unui studiu al Jurnalului Britanic de Dermatologie în Europa 86% din bolnavi cu UC au prezentat tulburări emoționale, 84% au simțit impactul negativ asupra vieții sociale și 71% au întâmpinat dificultăți în viața de familie din cauza izolării sociale autoimpuse, a stării de tristețe continuă, a lipsei de energie și somn.

În ultimii ani s-au obținut progrese în domeniul clasificării și tratamentului UC.

Termenul nou de UC spontană (UCS) a înlocuit U idiopatică și U autoimună, iar UC indusă a substituit U la agenți fizici, incluzând și alte forme de U: colinergică și acvatică.

UCS – apariția spontană a papulelor urticariene, angioedemului sau ambelor cu o durată ≥ 6 săptămâni produsă de cauze cunoscute sau necunoscute, dar fără triggeri externi.

UCS constituie 66-93% din totalul de cazuri de UC.

UC indusă - apariția papulelor urticariene, angioedemului sau ambelor cu o durată ≥ 6 săptămâni provocată de triggeri cunoscuți.

Ea include dermografismul simptomatic, U la rece, U tardivă la presiune, U solară, angioedemul vibrator, U colinergică, U de contact, U acvatică.

UCS: eficiența medicației

Doar 50% din bolnavi cu UCS reacționează la doze standard de H1 antihistaminice și 10-25 % sunt respondenți la doze crescute de H1 antihistaminice, iar administrarea corticosteroizilor orali în cure scurte induce remisiunea în $\frac{1}{2}$ cazuri. Sunt nesatisfăcuți de metodele actuale de tratament 37,1 % din bolnavi cu UCS.

Până în prezent nu există date epidemiologice oficiale privind morbiditatea totală a populației RM de boli alergice și, în particular, a U.

Conform ghidului Secției de Dermatologie a Academiei Europene de Alergie și Imunologie Clinică/Rețelei Europene de Alergie Globală și Astm/Forumului European de Dermatologie/Organizației Mondiale de Alergie (EAACI/GA2LEN/EDF/WAO), 2013 [6], prevalența U acute este aproximativ 20%, iar UC afectează 2 - 3% din indivizi pe parcursul vieții [7].

Prevalența pentru toate tipurile de U este de 8,8%, iar UC se dezvoltă la 30 - 45% din aceste persoane [8]. Incidența anuală a UC fost estimată la 1,4% locuitori ai planetei [7].

Reieșind din recomandările ghidului EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, 2014, referitoare la primii pași în diagnosticul UC (istoria amănunțită a cauzelor posibile ale maladii: boli interne, probleme gastrice/intestinale, corelația cu alimentele), ne-am pus ca scop să evaluăm posibila implicare a maladiilor tractului gastroduodenal și alimentelor în etiopatogenia UCS.

Bibliografie

1. Рапопорт С.И. "Гастрит". М.: ИД "Медпрактика-М", 2010; 20 с.
2. "Гастроэнтерология. Национальное руководство". Краткое издание. Под редакцией Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л., 2015; 480 с.
3. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. "Аллергия сегодня". Анализ новых эпидемиологических данных. Российский Аллергологический Журнал, 2014; N 3, стр. 3-11.
4. Declarația europeană privind imunoterapia. Journal of Romanian Society of Allergology and Clinical Immunology vol. X, nr. 3, 2013; p. 126-137.
5. www.solidaritatea-sanitară.ro
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindsley-Jensen C et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy, 2014 Jul;69(7):868-87.
7. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. J Allergy Clin Immunol, 2014 May;133(5):1270-7.
8. Powel RJ, Leech SC, Till S et al. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. Clin Exp Allergy, 2015 Mar;45(3):547-65.

Scopul studiului nostru a devenit

Cercetarea particularităților clinice și de laborator ale UCS comorbide patologiei gastrointestinale (esofagogastroduodenite, UG și UD) cu evaluarea posibilei implicări a acestor maladii și factorului alimentar (regim alimentar și dietetic, alimente) în edificarea UCS.

Materialul clinic l-au constituit 80 bolnavi cu patologia gastroinestinală (esofagogastroduodenite, boala ulceroasă a stomacului și duodenului) asociată cu anamneza alergologică agravată, și, în special, cu UCS. Severitatea UCS a fost estimată conform ghidului EAACI/GA2LEN/EDF/WAO, 2013. Lotul martor a fost constituit din 25 persoane aparent sănătoase fără antecedente alergice, somatice și psihoneurologice.

Testarea alergologică in vivo a fost realizată prin scarificarea cutanată și/sau introducerea intradermală, utilizând 120 alergeni standardizați de polen (Asociația Științifică de Producere «Аллерген», Stavropol, Rusia), menajeri, epidermali și alimentari (Societatea pe Acțiuni "Биомед" în num. I. I. Mecinikov, regiunea Moscova).

În contingentul studiat predominau femeile – 80% (64); bărbați – 20% (16).

Vârsta medie a bolnavilor era $38,52 \pm 5,2$ ani, (vârsta aptă de muncă).

A fost elaborată o anchetă-protocol specială, pentru colectarea informației demografice și clinice, care conținea mai mult de 300 parametri. Au fost cercetați factorii de risc: datele anamnezei agravate, predispoziției familiale către maladii alergice, consumului de alcool, produse alimentare, erori de regim dietetic și alimentar.

În protocol au fost introduse datele examenului clinic detaliat (cu informația referitoare la patologia gastrointestinală). Concomitent cu examenul clinic, a fost efectuată testarea alergologică cutanată cu alergeni standartizați și examenul instrumental, s-a determinat în ser IgE, IgA, IgM, IgG, CIC, CH50.

Din comorbiditățile alergice s-a constatat: în 5% (4) cazuri s-a stabilit rinită alergică perenă, 7,5% (6) astm bronșic, 7,5% (6) polinoză (rinoconjunctivită sezonieră), iar în 100% (80) cazuri – UCS

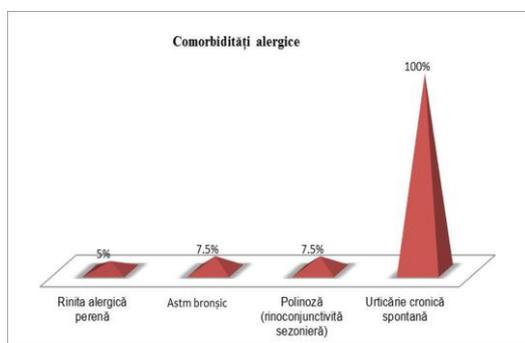


Fig. Comorbidități alergice la pacienții cu patolgia digestivă

Sexul feminin prelua: 80% (64) versus 20% (14) bărbați. Durata maladiei constituia în mediu $5,11 \pm 1,29$ ani cu o variație între 6 săptămâni și 27,5 ani.

Predispunerea ereditară a UCS s-a semnalat la 22,5% (18) bolnavi.

Antecedente medicale ale aparatului digestiv au remarcat 45% (36) persoane.

Patologia organelor digestive a fost evidențiată ca posibilă cauză a UCS de 87,5% (70) bolnavi.

Alimentarea încorectă, erori ale regimului alimentar și dietetic ca triggeri ai bolii s-au constatat la 30% (24) urticarieni.

Patologia digestivă la momentul examinării s-a manifestat la 56,25% (45) persoane prin acuze dispeptice, la 41,25% (33) – abdomenalgii, iar la 26,25% (21) - prin tulburări de tranzit intestinal.

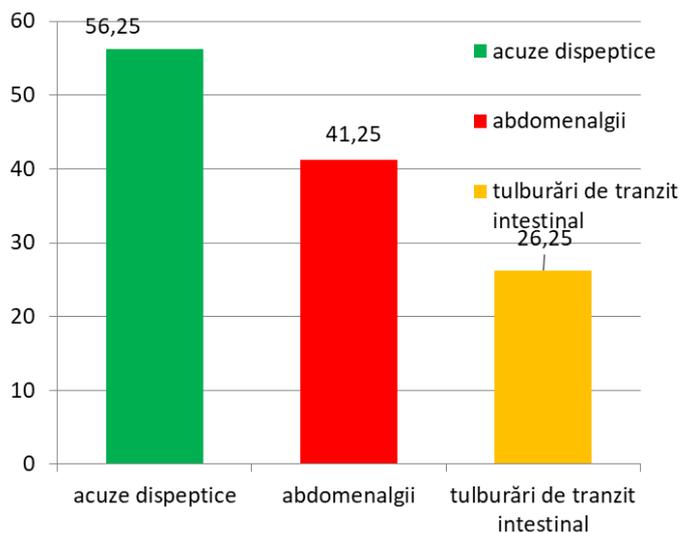


Fig. Patologia digestivă la pacienții cercetați

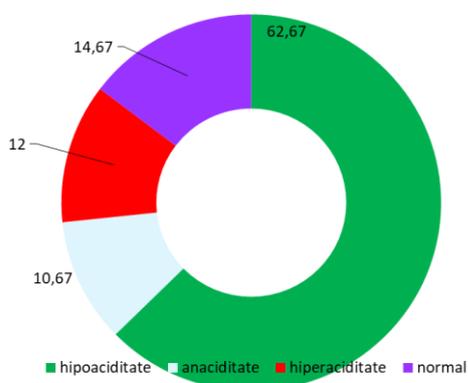


Fig. Evaluarea acidității cu ph-metria de scurtă durată la pacienții cercetați

În contextul aprecierii acidității a fost efectuată ph-metria intragastrală de scurtă durată cu depistarea hipoacidității la 62,67% de cazuri în comparației cu 12 cu hiperaciditate.

De remarcat că din 44 bolnavi cu UCS, probe scarificate pozitive la alimente s-au constatat doar în 6,82% (3) cazuri, având grad ușor sau moderat al dermoreacției, restul fiind negative sau fals pozitive.

Rezumând datele obținute, putem deduce că

- în etiopatogenia UCS comorbide esofagogastroduodenitelor, bolii ulceroase a stomacului și duodenului este implicat mecanismul pseudoalergic histaminic de intoleranță alimentară determinată de dereglarea capacităților de barieră ale mucoasei tractului gastrointestinal;
- micșorarea acidității gastrice, sintezei mucoproteidelor, fermenților proteolitici, diaminoxidazei;
- infiltrația mastocitară a mucoasei;

- creșterea permeabilității și absorbției a monoaminelor biologic active, aditivilor, contaminanților și iritanților alimentari.
- Aceste comorbidități necesită să fie studiate ulterior în contextul patologiilor hepatice.

Pînă în prezent hepatitele cronice rămîn a fi o problemă foarte importantă. Hepatita cronică este o patologie cu răspîndire largă în lume: 50-60 bolnavi la 100000 locuitori. Circa 5% din populația adultă suferă de hepatită cronică [1]. Morbiditatea și mortalitatea pacienților cu hepatite cronice și cu ciroze hepatice în Republica Moldova depășesc de 2-5 ori indicii atestați în Europa cât și în țările CSI [12]. Una dintre cele mai importante cauze în evoluția spre ciroză sunt hepatitele virale cronice B, C și D. La ora actuală în lume 370-400 mln. oameni sunt purtători cronici ai virusului hepatic B și peste 170 mln. – purtători ai virusului hepatic C [1,13]. Printre bolnavii cu hepatite virale cronice 75-80% reprezintă persoane cu vârsta cuprinsă între 20-29 ani [13]. Hepatita virală B cronică afectează circa 3-5 % din populație și constituie una dintre cauzele primare de ciroză hepatică și de carcinom hepatocelular, precum și a noua cauză de deces din lume. În 2006 indicele de morbiditate prin hepatita virală B a fost de 7,48 ‰. Conform datelor statistice în RM, anual se înregistrează circa 2700 de purtători ai AgHBs noi depistați [1,8]. Virusul hepatic B în cazul infecției oculte se poate transmite de la donatori la recipienți în 25-94% dintre cazuri care, la rîndul lor, pot ulterior dezvolta hepatita virală B acută. Infecția ocultă cu virusul hepatic B are un risc înalt de dezvoltare a cancerului hepatic [2,11]. Particularitățile epidemiologice ale hepatitei virale D sunt în egală măsură cu cele ale infecției cu VHB, dat fiind faptul că VHD este un virus defect care poate produce o coinfecție sau o suprainfecție numai în prezența VHB. Anual în lume se înregistrează circa 10 mln. de persoane infectate cu VHD, ulterior cu dezvoltarea de circa 100 mii de cazuri de hepatita fulminantă, 400 de mii – hepatita cronică, 700 de mii – ciroză hepatică. Virusul hepatic C este răspîndit pe tot globul pămîntesc. Se estimează că circa 3% de populație, pînă la 170 mln., sunt infectați cu virusul hepatic C și la 80-90% dintre cei infectați se dezvoltă boală cronică a ficatului. Hepatita virală cronică C reprezintă 64% din totalul hepatitelor cronice [4].

Maladiile cronice difuze ale ficatului sunt afecțiuni de sistem în evoluția cărora foarte frecvent este afectată și mucoasa gastroduodenală. Duodenitele secundare au evoluția și prognosticul afecțiunilor cu care se asociază.

Incidența generală a duodenitei în Republica Moldova este în creștere, în 2008 această cotă a înscris 24,2%, iar în 2009 - 27,4%. Incidența gastritei și duodenitei, la 10000 populație pediatrică, în ultimii 4 ani a fost în „platou” (3846 - în 2005, 3491- în 2006, 3490 - în 2007), cu o ușoară regresie în 2008 (2784) și ascendență - în 2009 (3246). Tot odată, prevalența

gastritei și duodenitei printre adulți a crescut de la 120,4‰ (2008) la 126,7‰ (în 2009). Prevalența printre copii a gastritei și duodenitei în țara noastră la 10000 populație pediatrică, în ultimii 5 ani a evaluat printr-o descreștere în trepte de la 11874 (2005) la 11287 (2006), 10983 (2007), 9625 (2008) și 9629 - în 2009 [10].

Helicobacter pylori (HP) este una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene prezente la peste 50% din populația umană din întreaga lume. HP se întâlnește la aproximativ 70% dintre pacienții cu ulcer gastric și la 95-100% dintre cei cu ulcer duodenal. Se raportează că infecția cu *Helicobacter pylori* se înregistrează cu o frecvență mare la pacienții cu hepatite cronice, ciroză și carcinom hepatocelular [7,9]. Sunt date de literatură [6] care denotă o interrelație între hepatita cronică de etiologie virală B și infectarea bacteriană a mucoasei gastrice cu *Helicobacter pylori*. Unele studii [6,13] relevă că expresivitatea infecției *Helicobacter pylori* influențează dezvoltarea formelor erozive de duodenită. Sunt cercetări care au determinat o frecvență mare de depistare a *Helicobacter pylori* în mucoasa gastrică la pacienții cu hepatită cronică și carcinom hepatocelular [5]. Sunt raportate cercetări serologice care au constatat că pacienții cu hepatită au o incidență crescută a infecției cu HP [2,3]. În plus, prevalența HP la pacienții cu ciroză a fost raportată a fi remarcabil mai mare decât la pacienții fără ciroză hepatică [2,3]. Grație aplicării reacției de polimerizare în lanț (*polymerase chain reaction*) (PCR) s-a dovedit o asemănare mare între ADN-ul *Helicobacter pylori* și speciei de *Helicobacter enterohepaticae* detectate în ficat. Toate aceste observații sprijină ideea că infecția cu HP poate avea un rol important în patogeneza diferitor tulburări hepatice [3,11].

Deși asupra necesității studiului duodenitei erozive în asociere cu hepatitele cronice se pronunță tot mai mulți clinicieni, materia existentă la momentul dat este insuficientă, ceea ce a determinat încă odată să atragem atenția asupra acestei probleme importante.

Conform datelor literaturii de specialitate la pacienții cu hepatopatii cronice se poate atesta o evoluție lentă a afecțiunilor gastroduodenale, dar rezistență la metodele tradiționale de terapie [12]. Din aceste considerente este necesar diagnosticul activ al patologiei gastroduodenale la pacienții cu hepatite cronice.

Helicobacter pylori este una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene prezente la aproape jumătate din populația umană din întreaga lume. Sunt studii ce raportează că infecția cu *Helicobacter pylori* se înregistrează cu o frecvență mare la pacienții cu hepatite cronice [7,9]. Mai multe cercetări au elucidat că secvențe genomice de *Helicobacter pylori* au fost determinate în ficatul pacienților cu hepatite cronice [9]. Se efectuează diverse studii pentru a evalua influența infecției cu *Helicobacter pylori* în progresarea fibrozei hepatice.

Hepatita cronică este una dintre preocupările majore ale hepatologiei contemporane. În întreaga lume, precum și în Republica Moldova răspândirea hepatitelor cronice este în continuă creștere afectând populația tânără, aptă de muncă [1,13]. În 20 de ani de la identificare, virusurile B și C au ajuns printre cei mai importanți factori etiologici ai bolilor de ficat. Infecția cu virusurile hepatice B și C frecvent conduce spre hepatită cronică cu un risc crescut de evoluție în ciroză hepatică și hepatocarcinom [8].

Sunt cercetări care relevă că infecția HP influențează frecvența sindroamelor dispeptic și astenic, a formelor erozive de gastrită și duodenită cronică, la pacienții cu hepatită virală cronică B [6,13]. Totodată, alți autori nu au constatat o interdependență între hepatita virală cronică B și infectarea bacteriană a mucoasei gastrice cu HP, fapt care poate fi explicat prin criterii diferite de includere a pacienților în grupele de studiu. Actualmente au apărut cercetări, în rezultatul cărora s-a stabilit o interdependență între gradul de infectare a mucoasei gastrice cu HP și activitatea aminotransferazelor (AST) [6]. Acest fapt demonstrează participarea HP în progresarea patologiei hepatice și persistența infecției cu HP în afectarea asociată a zonei gastro- duodenale [6].

Bibliografie

1. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. National Guideline Clearinghouse, 2007
2. Chen NL, Bai L, Deng T, et al. Expression of hepatitis B virus antigen and Helicobacter pylori infection in gastric mucus of patients with Chronic liver disease. J.Hepatobiliary Pancreat Dis. Int. 2004; 3(2)223-225.
3. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. J Hepatol 2004;40:860-867.
4. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. National Guideline Clearinghouse, 2007
5. GAMMAROTA, G., CIANCI, R., GRILLO, RG., et al Relationship between gastric localization of hepatitis C virus and mucosa associated lymphoid tissue in Helicobacter pylori infection. // Scandina-vian Journal of Gastroenterology, 2002, October 37 (10),1126-1132.
6. Ghelimici T., Lupașco Iu., Dumbrava V-T. Leziunile gastroduodenale cauzate de Helicobacter pylori în hepatită cronică virală B. Curierul medical, Nr. 6 (318), Chișinău, 2010, p. 28-31. ISSN 1875-0666.
7. Gun CH, Lundreg A, Azem J. Natural killer cells and Helicobacter pylori infectionbacterial antigens and interleukin-12 act. synergistically to induce gamma interferon production.

- Infect. Immun. 2005; 73(3):1482-1490.
8. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334
 9. <https://medscape.com> Helicobacter pylori Diagnosis and Treatment Laboratory Investigation. 2009;89 (11):1175-1179. © 2009 Nature Publishing Group
 10. Protocolul Clinic Național, Gastrita și duodenita la copii, Chișinău 2011
 11. Shavakini A, Rhodadustan M, Zagarghandi M, et al. Seroprevalence of antihelicobacter pylori antibodies in hepatitis B and C patients with cirrosis a case-control study. J. of Research in Medical Scienc. 2007;12(6):293-297.
 12. Денисов Н, Ивашкин В, Лобзин Ю, и др. Эффективность эрадикации H. pylori в зависимости от уровня продукции секреторного иммуноглобулина А и морфофункциональных изменений слизистой желудка. Росс. Журнал Гастроэнтерол. 2007;73:40-45
 13. Сафонова, М.В. Гастропатии при хронических диффузных заболеваниях печени: клиника, диагностика / М.В. Сафонова // Молодежь и наука: итоги и перспективы: Сб. науч. трудов осенней научно-практической конференции. – Саратов, 2005 – С. 116- 117.

Scopul studiului nostru a devenit

studierea aspectelor etiopatogenetice și de diagnostic a duodenitelor erozive în asociere cu hepatitele cronice de diferită etiologie și cu diferit grad de activitate a procesului inflamator hepatic.

Au fost examinați 100 pacienți cu hepatite cronice în asociere cu duodenită. Pacienții au fost diviztați în 2 loturi:

lotul I - 75 pacienți cu duodenită erozivă în asociere cu hepatite cronice,

lotul II - 25 pacienți, întrunește bolnavii cu hepatite cronice și duodenită, dar fără eroziuni ale mucoasei duodenale.

Dintre pacienții cu duodenită erozivă în asociere cu hepatite cronice 38,6% (29) femei și 61,3% (46) bărbați, cu vârsta medie de 57,49±12,03 ani, dintre care, până la 40 de ani - 12% (9) pacienți, iar 88% (66) pacienți cu vârsta după 40 de ani. Lotul de control a inclus 20 pacienți ce prezentau duodenită erozivă, în lipsa patologiei hepatice: 45 % (9) femei și 55 % (11) bărbați, cu vârsta medie 56,75±8,05 ani.

Toți pacienții incluși în studiu au efectuat investigațiile instrumentale și de laborator necesare pentru stabilirea diagnozei. Funcția hepatică a fost evaluată în baza criteriilor

elaborate în Protocoalele clinice naționale, studiindu-se sindroamele hepatice citolitic, colestatic, hepatopriv, imunoinflamator. În scopul determinării etiologiei hepatitelor, pacienții au fost investigați serologic cu determinarea markerilor hepatitei virale B (HBs Ag, HBe Ag, Anti-HBs, Anti-HBcor sumar, Anti-HBcor Ig M, Anti-HBe, la necesitate ADN-VHB), markerilor hepatitei virale D (anticorpi anti-HDV) și markerilor hepatitei virale C (anticorpi anti-VHC).

Dintre metodele instrumentale de investigație s-au efectuat fibroesofagogastroduodenoscopia (cu biopsia mucoasei și cercetarea morfologică ulterioară a bioptatului), ultrasonografia organelor interne, la necesitate - ecografia cu Doppler a sistemului portal, gama-scintigrafia hepatică, radioscopia esofagogastroduodenală baritată. Prezența Helicobacterului pylori a fost estimată prin două metode – histologică și ureazică rapidă (după metoda lui Arvind), cu aprecierea gradului diseminării HP în mucoasa gastrică.

Caracteristica clinică a pacienților a fost efectuată în baza următoarelor simptome și sindroame clinice: sindromul astenovegetativ, sindromul dispeptic, sindromul doli abdominal. Analiza datelor a fost realizată cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor: EXCEL, Student Test, Criteriul Student 1500 (P), Stats Direct.

Determinarea frecvenței stabilirii duodenitei erozive la pacienții cu hepatită cronică în funcție de etiologia procesului patologic în ficat a stabilit că în lotul I, la pacienții ce prezintă eroziuni duodenale hepatită cronică de etiologie virală B s-a atestat statistic veridic ($p < 0,01$) mai frecvent: 81,2% (26) comparativ cu lotul II, la pacienții cu duodenită nonerozivă: 18,7% (6) (Tabelul 1). Și hepatită cronică de etiologie virală C în lotul I a fost înregistrată, de asemenea, statistic veridic ($p < 0,05$) mai frecvent: 72,4% (21) decât în lotul II: 27,5% (8) (Tabelul 1). Toți pacienții cu hepatită cronică toxico-etanolică (4), cu hepatită cronică de etiologie virală mixtă B+D+C (2) și cu hepatită autoimună (1), observați în cercetarea noastră, erau reprezentanți ai lotului I - prezentau eroziuni duodenale (Tabelul 1).

Tabelul 1. Repartizarea pacienților cu hepatită cronică și duodenită erozivă și nonerozivă în funcție de etiologia hepatitei

	Lotul I (cu hepatită și duodenită erozivă)	Lotul II (cu hepatită și duodenită nonerozivă)
Hepatita cronică virală B (32)	81,2% (26)**	18,7% (6)
Hepatita cronică virală C (29)	72,4% (21)*	27,5% (8)
Steatohepatită non alcoolică (25)	68% (17)	32% (8)

Hepatită cronică toxică-etanolică(4)	100% (4)	-
Hepatită cronică virală mixtă B+C (3)	66,6% (2)	33,3 (1)
Hepatită cronică virală mixtă B+D (4)	75% (3)	25% (1)
Hepatită cronică virală mixtă B+D+C (2)	100% (2)	-
Hepatită autoimună (1)	100% (1)	-

Notă: Diferența statistică între lotul I și II: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Pentru evaluarea tabloului clinic s-au observat semnele și sindroamele clinice prezentate de pacienții din lotul I, lotul II și lotul de control. Sindromul astenovegetativ și durerile în hipocondrul drept s-au dovedit a fi prezente mai frecvent, semnificativ statistic, la pacienții lotului I, cu duodenită erozivă și hepatită cronică, versus lotului de control (Tabelul 2).

Tabelul 2. Incidența semnelor clinice la pacienții lotului I, II și lotului de control

	I Lot	II Lot	Lotul de control
Sindromul astenovegetativ	81,3%(61)*	80% (20)	50% (10)
Sindromul dispeptic	62,6% (47)	56% (14)	70% (15)
Dureri în epigastru	86,6% (65)	76% (19)	70% (15)
Dureri în hipocondrul drept	56% (42)*	60% (15)	25% (5)

Notă: *- $p < 0,05$ – diferența dintre lotul de pacienți cu duodenită erozivă+hepatită cronică și lotul control.

Comparând simptomele clinice prezentate de pacienții lotului I de studiu cu un anumit grad de activitate a procesului inflamator hepatic cu cele respective prezentate de pacienții lotului II și același grad de activitate a procesului patologic hepatic nu s-au apreciat diferențe statistice veridice. Prezența duodenitei erozive nu poate fi distinsă de duodenita nonerozivă doar prin analiza tabloului clinic. Pentru precizarea stării mucoasei gastroduodenale și identificarea

eroziunilor duodenale este necesară FEGDS, cu biopsie la necesitate. Probabil, la pacienții cu hepatită cronică duodenita erozivă ar putea evalua mai latent.

Pentru evaluarea sindromului citolitic s-a determinat activitatea ALT și AST. La pacienții lotului de control valorile ALT ($25,80\% \pm 7,01$ U/l) și AST ($21,00 \pm 4,05$ U/l) nu au

depășit limitele normale. S-au înregistrat valori crescute ale ALT și AST la bolnavii celor două loturi de studiu în comparație cu lotul control, respectiv, în lotul I ($115,28 \pm 10,14$ U/l și $73,25 \pm 6,84$ U/l) și în lotul II ($67,30 \pm 11,62$ U/l și $55,65 \pm 7,60$ U/l), situație explicată prin lipsa patologiei hepatice în lotul de control. Compararea indicilor ce reflectă sindromul citolitic la pacienții lotului I, cu hepatită cronică și duodenită erozivă cu datele respective prezentate de pacienții lotului II, cu hepatită cronică și duodenită fără eroziuni, a relevat la pacienții lotului I valori veridic crescute ale transaminazelor, atât ale ALT ($p < 0,05$), cât și ale AST ($p < 0,05$).

Markerii sindromului de colestază au fost crescuți veridic mai exprimat la pacienții din cele două loturi de studiu față de lotul control (Tabelul 3). Compararea indicilor ce reflectă sindromul de colestază la pacienții lotului I - cu hepatită cronică și duodenită erozivă, cu datele respective prezentate de pacienții lotului II - cu hepatită cronică și duodenită fără eroziuni, nu a relevat diferență statistic veridică (Tabelul 3). Nu a fost stabilită o interdependență între sindromul colestatic și tipul afectării mucoasei duodenale la pacienții cu hepatită cronică, ceea ce denotă că sindromul colestatic la pacienții cu hepatită cronică (din lotul I și II) este determinat de procesul inflamator hepatic și nu este influențat de gradul afectării mucoasei gastroduodenale.

Tabelul 3. Markerii sindromului de colestază

Loturile studiate	Bilirubina totală mcmol/l	Bilirubina conjugată mcmol/l	Fosfataza alcalină U/l	γ -GTP U/l
Lot I	$28,55 \pm 4,82^{**}$	$8,93 \pm 2,19^*$	$234,35 \pm 7,38^*$	$47,86 \pm 5,43^{**}$
Lot II	$23,34 \pm 4,27^*$	$6,19 \pm 2,49^*$	$218,14 \pm 5,69^*$	$45,35 \pm 4,71^{**}$
Lotul control	$16,32 \pm 4,27$	$4,05 \pm 2,98$	$181,65 \pm 2,45$	$21,35 \pm 1,71$

*Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; - diferența versus control*

La evaluarea indicilor, ce reflectă sindromul imunoinflamator a fost stabilită o creștere ușoară a VSH-ului la pacienții celor două loturi, respectiv lotul I și II: $19,43 \pm 4,10$ mm/h și $15,92 \pm 4,89$ mm/h versus ($p < 0,05$) lotul de control ($9,6 \pm 5,53$ mm/h). Accelerarea VSH la pacienții cu hepatită cronică poate fi explicată prin exprimarea sindromului imunoinflamator în ficat, dar nu se exclude și prezența altor factori. Compararea valorilor celorlalți indici ce reflectă sindromul imunoinflamator: a leucocitelor, neutrofilelor nesegmentate, limfocitelor la pacienții lotului I și lotului II cu lotul de control nu a indicat prezența diferenței veridice.

Studierea incidenței infecției cu *Helicobacter pylori* nu a determinat diferență statistic veridică între loturi. La determinarea prezenței infecției cu HP s-a estimat gradul de diseminare a mucoasei gastroduodenale cu HP. Pacienții lotului I au prezentat statistic veridic ($p < 0,05$) mai frecvent gradul înalt de diseminare a mucoasei gastroduodenale cu *Helicobacter pylori* versus lotul de control. În lotul I de studiu, care include pacienți cu duodenită erozivă și hepatită cronică, s-a apreciat un procent semnificativ ($p < 0,05$) mai mic de cazuri ce prezentau grad minim de diseminare a mucoasei gastroduodenale cu HP comparativ cu controlul. Gradul de diseminare a mucoasei gastroduodenale cu HP nu a prezentat diferențe veridice între lotul I și II.

Analiza discriminantă pentru stabilirea factorilor de risc în evoluția bolii la pacienții cu duodenită erozivă în asocierie cu hepatită cronică a constatat următoarea ierarhie a factorilor de risc: **vârsta după 40 de ani** ($r=0,80$) , **sexul masculin** ($r=0,62$) și **gradul înalt de diseminare a HP** ($r=0,58$)

Studiul realizat elucidează o interrelație între duodenita erozivă și hepatitele cronice de diversă etiologie. S-a stabilit că la pacienții cu hepatită cronică de etiologie virală B și C, duodenita erozivă se atestă mai frecvent comparativ cu cea nonerozivă. În literatură există date care relevă, că mucoasa gastroduodenală poate fi afectată nu numai în prezența infecției cu *Helicobacter pylori*, dar afectarea mucoasei poate fi produsă și de virusurile hepatice B și C [11]. Probabil, gradul de afectare a mucoasei gastro-duodenale la pacienții cu hepatită cronică depinde diverși factori determinanți.

Sindromul astenovegetativ și durerile în hipocondrul drept au fost prezente semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică și duodenită erozivă. Considerăm că exprimarea sindromului astenovegetativ este corelată cu exprimarea procesului inflamator hepatic, dar senzația de durere în hipocondrul drept – de patologia concomitentă. Pentru stabilirea diagnosticului este necesar un tablou clinico-paraclinic amplu. Ar trebui ca fiecare pacient cu hepatită cronică în scopul precizării patologiei duodenale, depistării active a eroziunilor duodenale să fie investigat prin fibroesofagogastroduodenoscopie, la necesitate cu biopsie pentru cercetarea infecției cu HP.

La pacienții cu hepatită cronică și duodenită erozivă s-au stabilit valori statistic veridic crescute ale transaminazelor, comparativ cu pacienții cu hepatită cronică și duodenită fără eroziuni, fapt care necesită analiza cauzei acestei situații și posibilitatea influenței diferitor factori ce ar putea să mențină activitatea înaltă a procesului inflamator în ficat.

Conform datelor literaturii se raportează o frecvență mare de depistare a HP în mucoasa gastrică la pacienții cu hepatite cronice. Cercetarea incidenței infecției cu *Helicobacter pylori* în studiul nostru nu a relevat diferență statistic veridică între loturi.

Rezultatele noastre sunt similare cu ale altor autori care au determinat că din punct de vedere etiologic, infecția cu HP se întâlnește mai frecvent la pacienții cu hepatite cronice de etiologie virală decât la cei cu steatohepatită nonalcoolică.

Datele obținute de noi coincid cu ale altor cercetători, care au atestat un grad înalt de diseminare a mucoasei gastroduodenale cu *Helicobacter pylori* la pacienții cu grad maxim de activitate a procesului inflamator hepatic.

În studiul nostru duodenita erozivă s-a atestat mai frecvent la pacienții cu duodenită erozivă și hepatită cronică cu vârsta peste 40 de ani, însă conform datelor prezentate de alți cercetători aceasta s-a atestat mai frecvent la persoanele cu vârsta pînă la 45 ani. La pacienții cu duodenită erozivă și hepatită cronică (lotul I) s-a depistat o infectare mai pronunțată a mucoasei gastrice cu HP la bărbați, date ce corespund cu rezultatele raportate în alte studii.

Reeșind din studiul nostru efectuat se poate de concluziona:

- Hepatitele cronice de etiologie virală B și C s-au stabilit statistic veridic (respectiv: $p < 0,01$ și $p < 0,05$) mai frecvent în lotul I - la pacienții ce prezintă eroziuni duodenale comparativ cu lotul II - la pacienți cu duodenită nonerozivă. Toți pacienții cu hepatită cronică toxico- etanolică (4), cu hepatită cronică de etiologie virală mixtă B+D+C (2) și cu hepatită autoimună (1), observați în cercetarea noastră, erau reprezentanți ai lotului I - prezentau eroziuni duodenale.
- Sindromul astenovegetativ și durerile în hipocondrul drept au fost prezente semnificativ statistic mai frecvent la pacienții lotului I, cu duodenită erozivă și hepatită cronică, versus lotului de control. Prezența duodenitei erozive nu poate fi distinsă de duodenita nonerozivă doar prin analiza tabloului clinic, pentru precizarea stării mucoasei gastroduodenale și identificarea eroziunilor duodenale este necesară FEGDS.
- Indicii ce reflectă sindromul citolitic: ALT și AST au fost veridic elevați (respectiv: $p < 0,05$ și $p < 0,05$) în lotul I versus lotul II de studiu. S-a stabilit VSH mai accelerat ($p < 0,05$) la pacienții celor două loturi de studiu versus lotul de control.
- Incidența infecției cu HP nu diferă veridic între loturi. La pacienții lotului I s-a stabilit statistic veridic ($p < 0,05$) mai frecvent gradul înalt de diseminare a mucoasei gastroduodenale cu *Helicobacter pylori* versus lotul de control ($p < 0,05$).
- S-a stabilit că sexul masculin, vârsta peste 40 ani și gradul înalt de diseminare a mucoasei cu *Helicobacter pylori* reprezintă factori de risc în dezvoltarea duodenitei erozive la pacienții cu hepatite cronice de diversă etiologie.

REZUMAT

Proiectul 2011-2014

A fost demonstrată frecvența înaltă a dereglărilor endocrine la pacienții cu hepatite cronice virale. Au fost determinate dereglările imunității umorale (IgA, IgM, IgG) la pacienții cu hepatită cronică virală în funcție de activitatea procesului hepatic, a fost apreciat rolul clinic al schimbărilor remarcate anterior.

S-a apreciat disfuncția tiroidiană frecventă în HCV (41,7%), prezența anticorpilor anti-tireoperoxidază (40,2%), a anticorpilor anti-tireoglobulină (18,9%). S-a determinat influența factorilor de vârstă, sex asupra activității hormonilor tiroidieni la persoanele cu patologia hepatică. A fost stabilită legătura între nivelul hormonilor tiroidieni cu activitatea procesului hepatic, vârstă, sex.

S-a depistat prezența dereglărilor în nivelul hormonilor axei hipofizar-adrenale în bolile cronice difuze ale ficatului, în special în hepatitele cronice HBV. S-a evidențiat diferențe în funcție de vârstă, de masa corpului, de prezența steatozei hepatice și de stadiul evolutiv al bolii hepatice. S-a determinat rolul autoimunității în HBV, HCV, reflectat prin apariția anticorpilor antitiroidieni.

Au fost apreciate dereglări POL/AOS în funcție de faza virală și de activitatea inflamatorie în ficat.

S-a elaborat algoritm de diagnostic diferențial pentru diferite BCDF, cu luarea în calcul a dereglărilor hormonal-metabolice.

Proiectul 2015-2019

Pe un material clinic reprezentativ, colectat pe etape, prin metode clinico-paraclinice complexe, a fost analizată concomitent starea funcțională a ficatului cu:

- statutul hormonal hipofizar-gonadic (265 pacienți cu hepatite cronice virale B și C, 109 cu steatoză hepatică, 20 cu ciroză hepatică. Lotul martor 62 persoane sănătoase.),
- metabolismul serotoninei (147 pacienți cu hepatite cronice virale B, C, D. Lotul martor 29 persoane sănătoase),
- activitatea mesagerilor intracelulari (265 pacienți cu hepatite cronice virale B și C, 109 cu steatoză hepatică, 307 cu hepatopatii. Lotul martor 62 persoane sănătoase),
- funcționalrea sistemului de coagulare (298 pacienți cu hepatite cronice virale (B, C), Lotul de comparație s-a constituit din persoane fără HC virale.),
- modificările din cadrul sindromului metabolic (240 de pacienți cu hepatitele cronice virale: (B, C). Lot de comparație 152 de pacienți fără hepatite cronice virale, dar cu alte patologii hepatobiliare.)

- starea funcțională a pulmonilor (43 pacienți cu infecție cronică VHB, 129 pacienți cu astm bronșic. Lotul martor 15 persoane sănătoase.),
- **Suplimentar*:** S-a efectuat prin metoda retrospectiva (458 fișe) și prospectiva (43 pacienți cu ciroza hepatică) cercetarea manifestărilor extrahepatice pulmonare printre subiecții cu/fără infecție cronică virală hepatică. și Cercetarea manifestărilor extrahepatice pulmonare printre pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B cu/fără D.
- manifestările clinice digestive (147 pacienți cu hepatite cronice virale B, C, D. Lotul martor 29 persoane sănătoase).
- **Suplimentar*:** Au fost studiate manifestările din partea tubului digestiv (80 bolnavi cu patologia gastroinestinală) la pacienții cu patologii hepatice, inclusiv la cei cu HC virale (100 pacienți cu hepatite cronice în asociere cu duodenită), dintre care comorbiditățile alergice la pacienții cu manifestările digestive și hepatice recum și studierea aspectelor etiopatogenetice și de diagnostic la pacienții cu duodenite erozive în asociere cu hepatitele cronice de diferită etiologie și cu diferit grad de activitate a procesului inflamator hepatic.

Rezultatele sugerează existența legăturilor și influențelor reciproce între maladia hepatică de bază și aspectele extrahepatice studiate. Aceste interrelații stau la baza explicării unor elemente patogenetice ale bolilor cronice difuze ale ficatului și completează cunoștințele despre formele clinico-evolutive ale diferitor BCDF. A fost stabilit:

- Implicarea mecanismelor hormonale hipofizar-gonadice în patogeneza BCDF: Modificări de concentrație a hormonilor FSH, LH, coriogonină, estradiol, progesteron, testosteron în funcție de forma bolii hepatice (hepatite cronice, steatoze hepatice, ciroză hepatică), care variază în funcție de sex, vârstă, statutul ponderal.
- Modificările statutului serotoninic la pacienții cu HC nu sunt influențate direct de activitatea procesului hepatic, dar depind, în special, de statutul afectiv al pacienților (prezența și gradul depresiei) și se produc cu implicarea mecanismelor imunologice.
- Activitatea mesagerilor intracelulari AMPc și GMPc depinde de forma bolii cronice difuze a ficatului (hepatită cronică, hepatopatii, steatoză hepatică, ciroză hepatică), posedă particularități în funcție de vârstă, sex, statutul ponderal. Rezultatele completează cunoștințele despre rolul patogenetic al mesagerilor intracelulari (AMPc, GMPc) în evoluția BCDF.
- Bolile cronice difuze ale ficatului, într-o proporție semnificativă (30-50% în funcție de forma bolii) se asociază cu sindromul metabolic. Sunt necesare cercetări suplimentare asupra componentelor sindromului metabolic pentru a elabora strategii de profilaxie a sindromului metabolic la persoanele cu patologie hepatică.

- Hepatita cronică HBV HBsAg negativă, ”ocultă”, asimptomatică, nu este lipsită de afectarea mecanismelor imune fine. Acest fundal imunologic servește la modificarea evoluției clasice a astmului bronșic, iar pacienții cu astm bronșic infectați HBV necesită conduită medicală specială. Modificările de tip obstructiv și restrictiv din cadrul astmului bronșic au fost mai exprimate în caz de asociere cu infecția VHB, în special, în forma HBsAg negativă.
- **Suplimentar*:** Screening-ul infecției cronice hepatice virale printre pacienții cu astm bronșic este important, deoarece pacienții cu astm bronșic cu infecție cronică virală hepatică B intră în grupa de risc de reactivare a infecției virale (în special cei cu HBsAg pozitiv), din contul faptului că pe de o parte sunt pacienți imunocompromiși și pe de altă parte, din contul tratamentului imunosupresiv cu corticosteroizi pe care-l administrează. Astmul bronșic rareori se întâlnește printre persoanele cu infecție cronică virală hepatitică B. Rezultatele obținute sugerează implicarea infecției cronice hepatice virale mixte B și D în afectarea pulmonară.
- Apariția simptomelor digestive (de reflux, dispeptice) în hepatitele cronice virale, cel mai des, este determinată de mecanisme de interrelații psihosomatice (de somatizare), influențată de factorii psihoemoționali, dar nu depind de forma sau de activitatea bolii hepatice. Pacienții cu simptome digestive de reflux și dispeptice necesită conduită medicală individualizată și abordare interdisciplinară. Studiarea concentrației hormonului gastrina la pacienții cu hepatite cronice sa identificat o creștere veridică comparativ cu grupul de control Concentrația gastrinei a fluctuat sincron cu funcția motorie a zonei gastroduodenale.
- **Suplimentar*:** Au fost determinate comorbidități ale afecțiunilor gastroduodenale cu bolile cronice difuze ale ficatului, pentru care nu este caracteristică legătura între gradul leziunilor mucoasei și intensitatea tabloului clinic, dar care depend de gradul diseminării H Pylori. S-a arătat importanța mecanismelor pseudoalergice pentru urticaria cronică la pacienții cu leziuni gastroduodenale și patologie hepatică.

***-Rezultatele reflectate pentru anul 2019**

- Rezultatele cercetării au fost publicate în reviste naționale și internaționale.

Concluzii (Proiect 2011-2014):

1. Examenul profilactic clinico-paraclinic a 1451 persoane considerate practic sănătoase, a pus în evidență prezența bolilor cronice difuze ale ficatului (BCDF) la 41,02% (595) din examinați, dintre care HC au constituit 26,72%.
2. A fost determinată dependența markerilor sindroamelor hepatice de bază și a profilului hormonal de forma patologiei hepatice, de faza infecției virale (HCVB), de activitatea procesului hepatic (HCVB, HCVC).
3. Diagnosticul precoce al modificărilor hepatice în HCVB și HCVC, inclusiv în procese hepatice cu activitate minimală, este facilitat de determinarea markerilor de citoliză, colestază și parametrilor sistemului POL/AOS în dinamica testului de stimulare cu eufilină și glucoză (TEG).
4. În hepatitele cronice (HCVB, HCVC) au fost determinate modificări de concentrație și cinetică a ACTH, cortizolului, aldosteronului, care sugerează suprasolicitarea sistemelor de adaptare-acomodare ale organismului bolnav.
5. În hepatitele cronice (HCVB, HCVC) s-a apreciat dezechilibru al statutului tiroidian (TSH, T3, T4, anti TPO, anti TG), mai caracteristic pentru pacienții cu HCVC cu activitate maximală a procesului hepatic.
6. La bolnavii cu hepatite cronice (HCVB, HCVC) a fost diagnosticată disfuncția părții endocrine a pancreasului, manifestată prin modificarea cineticii insulinei, C-peptidului, glucagonului și dezvoltarea insulinoresistenței.
7. Utilizarea testului de stimulare cu eufilină și glucoză (TEG) în HCVB și HCVC sporește capacitatea diagnosticului precoce a modificărilor la nivelul ficatului și a tulburărilor profilului hormonal la bolnavi.
8. Aprecierea concomitentă a markerilor sindroamelor hepatice de bază și a hormonilor implicați în activarea și reglarea lor, este utilă pentru înțelegerea mecanismelor patogenetice de dezvoltare a HC și altor patologii hepatice și contribuie la aplicarea precoce a corecției dezechilibrului hormonal-metabolic diagnosticat.
9. Modificările apreciate ale markerilor hepatici de bază și ale profilului hormonal, au permis elaborarea criteriilor optime de diagnostic și diagnostic diferențial al diferitor forme de BCDF.

Concluzii (Proiect 2015-2019):

1. S-au depistat modificări de concentrație a hormonilor FSH, LH, coriogonină, estradiol, progesteron, testosteron comparativ cu persoanele sănătoase și care se deosebesc în funcție de forma bolii hepatice (hepatite cronice, steatoze hepatice, ciroză hepatică), dar și variază în funcție de sex, vârstă, statutul ponderal.
2. Rezultatele obținute sugerează implicarea mecanismelor hormonale ale axului hipofizar-gonadic în patogeneză bolilor hepatice și prezența interrelațiilor între modificările la nivelul ficatului și activitatea hormonilor hipofizar-gonadici.
3. S-a determinat că parametrii metabolismului serotoninei (serotonina, triptofanul, acidul oxiindolacetic) în hepatitele cronice virale (B, C, D) în media de grup nu se deosebesc semnificativ de indicii similari la persoanele sănătoase.
4. A fost apreciată scăderea valorilor de serotonină, triptofan, acid oxiindolacetic la pacienții cu hepatite cronice virale cu statut emoțional depresiv, în special în prezența depresiei moderat-severe.
5. Nivelul serotoninei, triptofanului, acidului oxiindolacetic la pacienții cu hepatite cronice nu depinde de activitatea procesului hepatic, vârstă, sex, forma etiologică a bolii, dar se deosebește în funcție de prezența dezechilibrului imunologic.
6. S-au determinat particularități de funcționare a mesagerilor intracelulari (AMPc și GMPc) la pacienții cu diferite boli cronice difuze ale ficatului:
7. A fost stabilită influența statutului ponderal asupra valorilor (creșterea AMPc și GMPc), în special pentru hepatitele cronice.
8. Valorile cele mai scăzute de AMPc și GMPc s-au determinat în hepatopatii comparativ cu hepatitele cronice și cu bolile biliopancreatice.
9. Dereglările hemostazei primare și secundare la bolnavii cu patologii hepatice cronice difuze se dezvoltă în decursul evoluției bolii începând cu hepatitele cronice.
10. Dereglările hemostazei în cadrul HC de etiologie HBV sunt dependente de stadiul bolii și de activitatea procesului patologic în ficat, sunt influențate de sexul pacienților, vârsta și masa corporală.
11. Indicii hemostazei de rutină nu sunt direct sensibili pentru evidențierea dereglărilor de hemostaz[i primară și/sau secundară, cercetarea pacienților trebuie să fie mai amplă cu utilizarea coagulogramei desfașurată.
12. Sindromul metabolic a fost depistat mai des la pacienții cu HC de etiologie HCV în comparație cu alte grupe studiate (HCV, HBV+HCV, grupul de comparație)

13. Necătînd că la majoritatea pacienţilor TA  i glicemia bazală au fost în limitele normale, la pacienţii cu HC HCV a fost depistat sindrom de insulinorezisten   raţie cercetării suplimentare de insulina, ceea ce este necesar de a utiliza la nivelul medicinei de familie
14.  n grupul studiat valorile colesterolului general au fost în limitele normale cu prezenţa dislipdemiei la nivelul TG, HDL-colesterolului  i LDL-colesterolului, ceea ce indică la necesitatea de includerea profilului metabolismului lipidic la nivelul medicinei primare pentru prevenirea ruscurilor Smet.
15. Frecvenţa asocierii astmului bronșic cu infecţia cronică cu VHB s-a apreciat la 73 pacienţi (56,6%). Printre pacienţii cu astm bronșic asociat cu infecţia cronică cu VHB a predominat forma HBsAg negativă (68,49%).
16. Modificările respiratorii de tip obstructiv  i restrictiv, apreciate spirometric, în astmul bronșic au fost mai exprimate în caz de asociere a astmului bronșic cu infecţia cronică VHB, în special în forma HBsAg negativă.
17. Rezultatele spirometrice sugerează implicarea posibilă a infecţiei oculte HBV în modificarea funcţiei pulmonare.
18. *Pacienţii cu astm bronșic cu infecţie cronică virală hepatică B intră în grupa de risc de reactivare a infecţiei virale ( n special cei cu HBsAg pozitiv), din contul faptului că pe de o parte sunt pacienţi imunocompromişi  i pe de altă parte, din contul tratamentului imunosupresiv cu corticosteroizi pe care-l administrează.
19. *Astmul bronșic rareori se  nt lneşte printre persoanele cu infecţie cronică virală hepatitică B.
20. *Se sugerează implicarea infecţiei cronice hepatice virale mixte B  i D în afectarea pulmonară.
21. S-a determinat o pondere mare a simptomelor de reflux (pirozis 23%, eructaţii 14%)  i dispeptice (din spectrul dureros 53%  i postprandiale 67%) la pacienţii cu hepatite cronice virale, apărute, în special, prin interacţiuni psihosomatice.
22. Frecvenţa simptomelor digestive în hepatitele cronice virale nu depinde de activitatea procesului hepatic, dar depinde de prezenţa şi de gradul depresiei.
23. Studiarea concentraţiei hormonului gastrina la pacienţii cu hepatite cronice sa identificat o creştere veridică comparativ cu grupul de control. Concentraţia gastrinei a fluctuat sincron cu funcţia motorie a zonei gastroduodenale.
24. *Au fost determinate comorbidităţi ale afecţiunilor gastroduodenale cu bolile cornice difuze ale ficatului, pentru care nu este caracteristică legătura între gradul leziunilor mucoasei  i intensitatea tabloului clinic, dar care depend de gradul diseminării H Pylori.

25. *S-a arătat importanța mecanismelor pseudoalergice pentru urticaria cronică la pacienții cu leziuni gastroduodenale și patologie hepatică.

*concluzii pentru anul 2019

Proiecte înaintate la concursuri în cadrul altor programe internaționale

Anul 2016

1. Proiecte de cercetare pentru mobilitate. Proiect bilateral 2016-2018: Academia de Științe a Moldovei și Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică și Inovare din România. **„Studiu pilot – identificarea factorilor prognostici de mortalitate în boala cronică hepatică avansată” CHPROG – RM.** Lupașco Iulianna – coordonator, Taran Natalia, Harea Gheorghe - executori

Directori de proiect:

- Republica Moldova – Dumbrava Vlada-Tatiana, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
- România – Salloum Cojocariu Eliza Camelia, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. Th. Popa”,

Alocații de la bugetul de stat pentru echipa din RM: 200 000 lei

Durata: 24 luni (2016-2017)

Obiectiv principal: Analiza mortalității și a factorilor prognostici de evoluție la pacienții cu boala cronică hepatică avansată din nord-estul României și Republica Moldova, regiune geografică transfrontalieră.

Rezultatul principal: Rezultatele acestui studiu pilot vor constitui un argument științific pentru elaborarea unei strategii comune de optimizare a managementului pacienților cu boală cronică hepatică avansată în cele două regiuni, cu scopul de a reduce mortalitatea în ciroza hepatică. Crearea parteneriatului științific între cele două universități va contribui la dezvoltarea activității de cercetare, la promovarea competenței profesionale și la creșterea vizibilității celor două instituții. Considerăm că acest prim proiect comun va permite crearea unei platforme solide ce va constitui un suport solid pentru proiecte viitoare.

2. Proiecte de cercetare pentru mobilitate. Proiect bilateral 2016-2018: Academia de Științe a Moldovei și Autoritatea Națională pentru Cercetare Științifică și Inovare din România. **„Agregarea plachetară în bolile inflamatorii intestinale – influnța terapiei cu Clopidogrel asupra inflamației mediate imun de CD40L” IBD-AGREG.**

Directori de proiect:

- Republica Moldova – Țurcan Svetlana, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

- România – Orasan Olga Hilda, Universitatea de Medicina și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Alocații de la bugetul de stat pentru echipa din RM: 200 000 lei

Durata: 24 luni (2016-2017)

Obiectiv principal: Abordarea problematicii complexe a procesului de coagulare în BII, ținută pe prima etapă a hemostazei, mai precis agregarea plachetară, și a mecanismelor prin care Clopidogrelul intervine în ameliorarea acestora.

Rezultatul principal: În rezultatul studiului vor fi elucidate mecanismele noi de patogeneză a BII, în special verigii patogenetice privind relația coagulare-inflamație în BII. Va fi studiată eficiența tratamentului cu clopidogrel în corectarea dereglărilor hemostazei și în tratamentul inflamației intestinale în general. Obținerea de noi date și informații științifice pot constitui baza de plecare în elaborarea unei terapii antiagregante plachetare în BII.

Propuneri prezentate/câștigate în cadrul concursurilor naționale

În cadrul concursului anunțat de către AȘRM pentru editarea monografiei științifice (lucrări de valoare), membrii echipei de cercetare (V.T. Dumbrava, I. Lupașco, I. Vengher, E. Berezovscaia) au participat și au câștigat concursul pentru editarea monografiei "Ficatul și hormonii: de la mecanismele esențiale pînă la manifestările clinice și extrahepatice" din cadrul direcției stategice 16.04. și 18.04 „Sănătatea și biomedicina”, înscris în registru de Stat al Proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 15.220.04.07/M prin Hotărîrea Consiliului Suprem nr. 192 din 30 iulie2015. Proiectul a fost aprobat pentru finanțare pe anul 2015 prin Hotărîrea CSSDT nr. 192 din 30 iulie 2015.

LISTA

lucrărilor publicate în cadrul proiectului de cercetare 2014, 2015-2019.

Nr d/o	Denumirea lucrărilor publicate		an.2014	an.2015-2019
1.	Monografii	naționale	1	1
		internaționale		
2.	<u>Manuale/</u> dicționare/ lucrări didactice (naționale / internaționale)			1
3.	Capitole în monografii	naționale		
		internaționale		1
	Capitole în culegeri	naționale		2
		internaționale		12
4.	articole din reviste cu factor de impact	<i>articole din reviste cu factor de impact mai mare 3</i>	8	1
5.		<i>articole din reviste cu factor de impact 1,0-2,9</i>		2
6.		<i>articole din reviste cu factor de impact 0,1-0,9</i>		1
7.		<i>articole din reviste cu factor de impact 0,01-0,09</i>		
8.	articole din alte reviste editate în străinătate		3	2
9.	articole din reviste naționale	<i>categoria A</i>		
		<i>categoria B</i>	12	41
		<i>categoria C</i>		1
10.	articole din alte reviste naționale			
11.	articole în culegeri	naționale		12
		internaționale	1	6
12.	rapoarte publicate/Teze ale comunicărilor la congrese, conferințe, simpozioane, în culegeri (naționale / internaționale)			
13.	lista tezelor de licență, masterat, doctorat susținute sau pregătite cu referință la proiectul realizat			

14.	Lista publicațiilor electronice	naționale		
		internaționale		4
15.	Lista comunicărilor prezentate la manifestări științifice, publicate ca rezumat (1-3 pagini)	naționale	5	5
		internaționale	17	79
16.	Lista comunicărilor orale la conferințe	naționale	24	41
		naționale cu participare internațională	10	36
		internaționale		22
17.	Lista postere la conferințe	naționale		22
		naționale cu participare internațională		9
		internaționale	5	50
18.	Lista articolelor de popularizare a științei		3	8
19.	Participări Emisiuni RADIO și TV		3	10
20.	Lista brevetelor	obținute: în țară		2
		implimentate: în țară	6	5
	Lista cererilor de brevetare și certificare			3
21.	Certificat de drept de autor			2
22.	Lista lucrărilor instructiv-metodice: - lucrări metodice			4
23.	Protocoale clinice (în țară)		4	8
24.	Protocoale Clinice Standardizate (pentru medici de familie)		4	
25.	Consultant științific al tezei de doctor susținute			1
26.	Conducător științific al tezei de doctor susținute			2
27.	Conducător științific al tezei de licență/master susținute -licență			2

28.	Consultant științific al tezei de doctor habilitat susținute		1
29.	Teze de doctor în științe medicale susținute în perioada proiectului		1
30.	Teze de doctor habilitat în științe medicale		1

Monografii:

- naționale

2014

1. LUPAȘCO, Iu. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul)*. Chișinău: S.n., **2014**, Tipografia „Ericon”. 328p. ISBN 978-9975-3018-2-4.

2016

2. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA, E. *Ficatul și hormonii de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice și extrahepatice*. Chișinău: Editura CEP “Medicina”, **2016**. 203 p. ISBN 978-9975-56-404-5.

Manuale:

2019

1. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; TCACIUC, E.; ȚURCANU, A.; MUNTEANU, A. *Carte „Vicisitudini de la anamneză la diagnostic. În: Viciosness from anamnesis to diagnostic.”*. Chișinău: S.n., Tipogr. "Impressum", **2019**, pp.190-200. ISBN 978-9975-3308-5-5.

Capitole în monografii și culegeri:

- naționale

2016

1. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; ȚURCANU, A.; TOFAN-SCUTARU, L.; HOLBAN, T.; SPINU, C. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult. Protocol Clinic Național. În: *Materialele Conferinței Naționale de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău: 16 iunie, **2016**. Arta Medica. **2016**, 2(59), 46-76. ISSN 1729-8687.
2. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; TOFAN-SCUTARU, L.; ȚURCANU, A.; HOLBAN, T.; SPINU, C. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol Clinic Național. În: *Materialele Conferinței Naționale de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău: 16 iunie, **2016**. Arta Medica. **2016**, 2(59), 76-124. ISSN: 1810-1852.
3. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; BOTNARENCO, M.; CEBANU, E.; CUMPĂȚĂ, V.; IONAȘCU, M.; JUCOV, A.; LUCHIAN, A.; PAVALACHI, A.; MOCANU, A.; RĂILEANU, L.; TOCAN, A.; ȚĂRUȘ, L.; URSACHII, C. Suportul savanților USMF „Nicolae Testemițanu” în dezvoltarea disciplinei de gastroenterologie și hepatologie în

Republica Moldova. În: *Materialele Conferinței Naționale de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău: 16 iunie, **2016**. Arta Medica. **2016**, 2(59), 5-11. ISSN: 1810-1852.

4. ZNAGOVAN, A.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; CEBAN, L. Forme farmaceutice utilizate în tratamentul maladiilor hepatice. În: *Materialele Conferinței Naționale de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău: 16 iunie, **2016**. Arta Medica. **2016**, 2(59), 36-40. ISSN: 1810-1852.

2017

1. VENGHER, I.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, D. Simptomele gastrointestinale și metabolismul histaminei: rolul microbiotei intestinale și importanța dietei ahistaminice. In: *Culegere de articole științifice, consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*. Chișinău, **2017**, 323-330. ISBN 978-9975-82-063-9.
2. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.; ГОЛОВАТЮК, Л. Понятие «личная ответственность» в научной литературе и его характеристика с позиции психосанокреатологии. În: *Materialele ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională a USM - Integrare prin cercetare și inovare*. **9-10 noiembrie**, Chișinău, CEP-USM, **2017**, p.111-113.

2018

5. LUPAȘCO I.U., DUMBRAVA, V.-T. Sindrom Metabolic – În oglinda istorică și realitatea vieții contemporane. *Conferința științifică națională consacrată jubileului de 90 ani de ziua nașterii academicianului Boris Melnic*. Chișinău, Moldova, 12 februarie **2018**, p. 83-89.
6. БЕРЕЗОВСКАЯ Е. Методы диагностики тревожности у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (Систематический Обзор). *Conferința științifică națională consacrată jubileului de 90 ani de ziua nașterii academicianului Boris Melnic*. Chișinău, Moldova, 12 februarie **2018**, стр. 15-21.
7. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. Особенности функционирования психического здоровья у пациентов с хроническими панкреатитами. În: *Materialele ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”: Rezumate ale comunicărilor*, **8-9 noiembrie 2018**. Științe ale naturii și exacte. Științe economice. Chișinău: CEP USM, **2018**, p. 148-151. ISBN 978-9975-142-49-6.

2019

8. ȚURCANU, P.; BEREZOVSICAIA, E.; ZNAGOVAN, A. Aspectele neurofiziologice ale îmbătrânirii. În: *Materialele ale Conferinței științifice naționale cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”: Rezumate ale comunicărilor*, **7-8 noiembrie 2019**. Științe ale naturii și exacte. Chișinău: CEP USM, **2019**, p. 84-88. ISBN 978-9975-142-49-6.

9. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.; ЛУПАШКО, Ю.; ГЛИЖИН, А.; ГОЛОВАТЮК, Л. Уровни депрессии и тревожности у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. În: *Materialele ale Conferinței științifice națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”*: Rezumate ale comunicărilor, 7-8 noiembrie 2019. Științe ale naturii și exacte. Chișinău: CEP USM, 2019, p. 73-76. ISBN 978-9975-142-49-6.
10. ГОЛОВАТЮК, Л.; БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. Психические особенности лиц пожилого возраста. În: *Materialele ale Conferinței științifice națională cu participare internațională „Integrare prin cercetare și inovare”*: Rezumate ale comunicărilor, 7-8 noiembrie 2019. Științe ale naturii și exacte. Chișinău: CEP USM, 2019, p. 80-84. ISBN 978-9975-142-49-6.

- internaționale

2015

1. ROMANCIUC, I. *Le reflux gastro-œsophagien: cadre nosologique*. In: Alina Monica Picos. L'erosion dentaire dans la maladie de reflux gastro-œsophagien. Cluj-Napoca: Ed. Medicala Universitară "Iuliu Hatieganu", 2015, pp.39-48.
2. ROMANCIUC, I. *Le traitement de la Maladie de reflux gastro- œsophagien (MRGO)*. In: Alina Monica Picos. L'erosion dentaire dans la maladie de reflux gastro-œsophagien. Cluj-Napoca: Ed. Medicala Universitară "Iuliu Hatieganu", 2015, pp.64-67.
3. HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; TARAN, N.; BURGOCI, S.; IVANCOV, G.; PELTEC, A. Managementul în transplantul hepatic: criterii de selecție și obiective. Материалы III Международной научно-практической интернет-конференции «Актуальные научные исследования в современном мире», Переяслав-Хмельницкий, 25-26 июля 2015, Выпуск 3, часть 2, стр. 5-9. www.iscience.in.ua.

2017

3. LUPAȘCO, I.; BEREZOVSICAIA, E.; DUMBRAVA, V. Psychosomatic disorders in chronic diffuse liver diseases. In: *Neurogastro – 2017 Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central East European Meeting*, Iasi, Romania, 16-18 March 2017. Filodiritto Editore – Proceedings, 2017, p. 190-195. ISBN 978-88-95922-89-8.

http://www.filodirittoeditore.com/index.php?route=product/product&path=78&product_id=140

4. LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V.; DUMITRAȘCU, D.L.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA E. The Role of Stress Hormones and Gastrin in Gastroduodenal Dysfunction in Patients with Chronic Viral Hepatiti. În: *Neurogastro – 2017 Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central East European Meeting*, Iasi,

Romania, 16-18 March **2017**. Filodiritto Editore – Proceedings, **2017**, p. 158-165. ISBN 978-88-95922-89-8.

http://www.filodirittoeditore.com/index.php?route=product/product&path=78&product_id=140

2018

5. ȚURCAN, S.; TOCAN-MUSTEAȚA, A.; JUCOV, A.; ȚURCAN, V. *Bolile inflamatorii intestinale în Republica Moldova*. În: Bolile inflamatorii intestinale. Sub redacția Dumitrașcu D., București: Viața Medicală: Edidura Etna, România **2018**, p.101-104. ISBN 978-606-94161-4-3.

Articol din revista cu factor de impact :

- reviste ISI:

cu factor de impact > 3

2014

1. BURISH, J.; PEDERSEN, N.; TURCAN, S et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe - The ECCO-EpiCom cohort. In: Aprobată p/u publicare în *J Crohn's and Colitis*. **2014 (IF: 2,66)**.
2. BURISCH, J.; VARDI, H.; TURCAN, S. et al. Costs and resource utilization for diagnosis and treatment during the initial year in a European inflammatory bowel disease inception cohort. *Inflamm Bowel Dis*. **2014**, published online first: October, **2014**, <http://journals.lww.com>. (IF: 5,47)
3. VEGH, Z.; BURISCH, J.; TURCAN, S. et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohns Colitis*. **2014**, published online first: July 3, **2014**, <http://www.ecco-jccjournal.org/> (IF: 3,38)
4. BURISH, J.; WEIMERS, P.; TURCAN, S. et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease – An ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. **2014**, vol. 8, issue 9, p. 1030–1042, published online first: 24 February **2014** <http://www.ecco-jccjournal.org/> (IF: 3,38)
5. BURISCH, J.; VEGH, Z.; TURCAN, S. et al. Health care and patients' education in European inflammatory bowel disease inception cohort – An ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. **2014**, vol. 8, issue 8, p. 811–818, published online first: 17 January **2014**, <http://www.ecco-jccjournal.org/> (IF: 3,38)

6. BURISH, J.; PEDERSEN, N.; TURCAN, S et al. Initial disease course and treatment in an inflammatory bowel disease inception cohort in Europe: The ECCO-EpiCom cohort. *Inflamm Bowel Dis.* **2014**, 20(1), p. 36-46 (IF: 5,11) <http://journals.lww.com/ibdjournal/pages/results.aspx?txtKeywords=turcan>
7. BURISH, J.; PEDERSEN, N.; TURCAN, S et al. Environmental factors in a population-based inception cohort of inflammatory bowel disease patients in Europe - An ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis.* **2014**, vol. 8, issue 7, p. 607–616, published online first: 9 Desember 2013, <http://www.ecco-jccjournal.org/> (IF: 3,38)
8. BURISH, J.; PEDERSEN, N.; TURCAN, S et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut.* **2014**, 63, 588-597, www.gut.bmj.com (IF: 13,38)

2015

1. BURISCH, J.; VARDI, H.; TURCAN. S.; ET AL. Costs and resource utilization for diagnosis and treatment during the initial year in a European inflammatory bowel disease inception cohort. *Inflamm Bowel Dis.* **2015**, 21(1), 121-131, http://journals.lww.com/ibdjournal/Abstract/2015/01000/Costs_and_Resource_Utilization_for_Diagnosis_and.13.aspx doi: 10.1097/MIB.0000000000000250. ISSN 1078-0998. (IF: 4,464).

cu factor de impact > 1

1. BURISCH, J.; VARDI, H.; TURCAN. S.; ET AL. Costs and resource utilization for diagnosis and treatment during the initial year in a European inflammatory bowel disease inception cohort. *Inflamm Bowel Dis.* **2015**, 21(1), 121-131, http://journals.lww.com/ibdjournal/Abstract/2015/01000/Costs_and_Resource_Utilization_for_Diagnosis_and.13.aspx doi: 10.1097/MIB.0000000000000250. ISSN 1078-0998. (IF: 4,464).
2. BURISH, J., VEGH, Z...TURCAN, S. et al. Occurrence of Anaemia in the First Year of Inflammatory Bowel Disease in a European Population-based Inception Cohort-An ECCO-EpiCom Study. *J Crohns Colitis*, **2017**, 11(10), p. 1213-1222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx077. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28575481 (IF: 5,813)

cu factor de impact <0,1

2015

1. VARZARI, A.; DEYNEKO, I.; TUDOR, E.; TURCAN, S. Polymorphisms of glutathione S-transferase and methylenetetrahydrofolate reductase genes in Moldavian patients with

ulcerative colitis: Genotype-phenotype correlation. *Meta Gene*, **2016**, vol. 7, p. 76-82, ISSN: 2214-5400 doi: 10.1016/j.mgene.2015.12.002, (IF: 0,046).

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214540015000742>

- alte reviste atestate

2014

1. SPINEI, A.; PICOȘ, A.; ROMANCIUC, I.; ET AL. Particularities of the chemical composition of dental enamel in children with neuromotor disabilities and gastro-esophageal reflux disease. *Human & Veterinary Medicine*. Cluj-Napoca. **2014**, 6, 4, 214-221 <http://www.hvm.bioflux.com.ro/docs/2014.214-221.pdf>. Online ISSN 2066-7663; Printed ISSN 2066-7655. **SCOPUS**.
2. SPINEI, A.; PICOȘ, A.; ROMANCIUC, I.; ET AL. The study of oral liquid microcrystallization in children with gastro-esophageal reflux disease. *Clujul Medical*. Cluj-Napoca. **2014**, 87, 4, 269-276. <http://dx.doi.org/10.15386/cjmed-2014.87.4>. Print ISSN 1222-2119. Online ISSN 2066-8872. CNCSIS code: 253. **SCOPUS**.
3. JUCOV, A.; TURCAN, S. Cytomegalovirus infection and inflammatory bowel disease. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. Ternopil, Ukraine. **2014**, 1(20), 142-144.

2017

4. HOTINEANU, V.; HOTINEANU, A.; BURGOCI, S.; IVANCOV, G.; TARAN, N.; PELTEC, A.; CAZACU, D.; SORGI, V. Four Years of Hepatic Transplantation in the Republic of Moldova. *Chirurgia*. București, România, **2017**, 112 (3), p. 244-251. ISSN: 1221-9118. <http://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2017-3-244.pdf>

2019

5. TURCANU, A.; PITEL, E.; DUMBRAVA, V-T.; TCACIUC, E.; DONSCAIA, A.; PELTEC, A.; PINEAU, P. *Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies*. Romanian Journal of Internal Medicine. **2019**, Volume 57: Issue 1. P. 37-46. DOI: <https://doi.org/10.2478/rjim-2018-0026> <https://content.sciendo.com/view/journals/rjim/57/1/article-p37.xml?lang=en>

Articole din reviste naționale

Categoria B

2014

1. ȚURCAN, S.; BÎRCA, S.; TANASE, R.; TOFAN-SCUTARU, L.; VÎRLAN, D.; CUMPĂȚĂ, V. Eficacitatea remediei prokinetic itiprid în tratamentul dereglărilor

- funcționale gastrointestinale. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 10-12. ISSN 1729-8687.
2. ROMANCIUC, I. Rolul alexitimiei în apariția tulburărilor funcționale gastrointestinale. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 15-20. ISSN 1729-8687.
 3. ȚURCAN, S. Particularități clinico-paraclinice și abordări noi în diagnosticul și tratamentul colitei ulceroase. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 25-33. ISSN 1729-8687.
 4. JUCOV, A.; ȚURCAN, S. Colita ulceroasă și infecția cu citomegalovirus. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 37-39. ISSN 1729-8687.
 5. LUPAȘCO, Iu. Aspecte de diagnostic al hepatitelor cronice și bolilor cronice difuze ale ficatului, determinate prin examenul profilactic al populației sănătoase. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 49-56. ISSN 1729-8687.
 6. LUPAȘCO, Iu. Diagnosticul hepatitelor cronice și altor forme de boli cronice difuze ale ficatului, determinate prin examen profilactic al populației sănătoase. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 56-63. ISSN 1729-8687.
 7. HAREA, G. Hemodinamica portală la bolnavii cu hepatită cronică virală C, asociată cu steatoză hepatică. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 67-73. ISSN 1729-8687.
 8. ROMANCIUC, I. Simptomele dispeptice și de reflux pot fi un rezultat al depresiei nosogene somatizate la pacienții cu hepatite cronice virale. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 97-100. ISSN 1729-8687.
 9. CHIRVAS, E. Dereglările statutului imun la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția ocultă cu virusul hepatic B. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 100-104. ISSN 1729-8687.
 10. DUMBRAVA, V.; MOSCALU, I.U.; NAȘCO, V.; POPA, S.; TOFAN-SCUTARU, L.; LUPAȘCO, I.U.; PROCA, N. Evoluția tratamentului antiviral la pacienții cu ciroze hepatice de etiologie virală. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 108-112. ISSN 1729-8687.
 11. DUMBRAVA, V.; TOFAN-SCUTARU, L.; TARAN, N.; TOCAN, A.; COJUHARI, M.; BARDIER, L. Sindromul Budd-Chiari. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 133-138. ISSN 1729-8687.
 12. TARAN, N.; DUMBRAVA, V.; TOFAN-SCUTARU, L. Hepatocarcinomul celular: răspândire, factori de risc și opțiuni de tratament. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2014**, nr.5 (56), 138-142. ISSN 1729-8687.

1. CHIRVAS, E. Dereglările statutului imun celular la pacienții cu astmă bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B varianta serologică HBsAg negativă/Anti HBcor total pozitiv. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. **2015**, 1(46), 175-179. ISSN: 1857-0011.
2. CHIRVAS, E. Modificările statutului imun umoral la pacienții cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul hepatic B, varianta serologică HBsAg negativă (infecția ocultă cu virusul hepatic B). *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 67-70. ISSN 1729-8687.
3. DUMBRAVA, V-T.; CAZACOV, V.; LUPAȘCO, IU.; PROCA, N.; MOSCALU, IU.; HAREA, GH.; IONASCU, M. Peritonita bacteriană spontană. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 95-99. ISSN 1729-8687.
4. DUMBRAVA, V-T.; LUPAȘCO, IU.; TOFAN-SCUTARU, L.; HAREA, GH.; ȘCIUCHIN, A. Infiltrația lipidică a pancreasului. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 119-125. ISSN 1729-8687.
5. GAINDRIC, C.; COJOCARU, S.; POPCOVA, O; SECRIERU, I.; TURCAN, S. Classification of Early Stages of NAFLD Based on Dual Diagnostic Methods. *Computer Science Journal of Moldova*. **2015**, vol.23, no.3(69), 376-385 <http://www.math.md/publications/csjm/> ISSN 1561-4042.
6. GHELMICI, T.; DUMBRAVA V.; LUPAȘCO, IU. Rolul Helicobacter Pylori în hepatita cronică virală C. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. **2015**, 1(46), 172-175. ISSN: 1857-0011.
7. GHELMICI, T.; LUPAȘCO, IU.; DUMBRAVA, V.; TARAN, N. Hepatitele cronice mixt-virale. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 36-40. ISSN 1729-8687.
8. LUPAȘCO, IU. Hepatitele cronice (factori de risc, aspect clinic metabolice de diagnostic) și eficacitatea tratamentului antiviral. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 1(58), 46-59. ISSN 1729-8687.
9. LUPAȘCO, IU.; DUMBRAVA, V.; BEREZOVSCAIA, E. Rolul gonadotropinelor în organismul uman și particularitățile metabolismului lor la pacienții cu patologia ficatului. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. **2015**, 1(46), 44-48. ISSN: 1857-0011.
10. LUPAȘCO, IU.; DUMBRAVA, V-T.; GHELMICI, T.; CEBANU, E.; RAILEAN, L. Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice la nivel adenohipofizar, hormonii foliculostimulant și luteinizant. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 32-36. ISSN 1729-8687.

11. LUPAȘCO, IU.; DUMBRAVA, V.-T.; TARAN, N.; TOCAN, A.; CUMPĂȚA, V. Bolile cronice difuze ale ficatului – manifestări extrahepatice la nivel hormonal sexual masculin. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 27-32. ISSN 1729-8687.
 12. TARAN, N.; DUMBRAVA V.-T.; LUPAȘCO, IU. Evaluarea citocromului P450 la pacienții cu hepatită cronică virală C în funcție de activitatea procesului inflamator hepatic (în baza sindromului de citoliză) și infecției virale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*. **2015**, 1(46), 167-172. ISSN: 1857-0011.
 13. TARAN, N.; HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; DUMBRAVA, V- T.; LUPAȘCO, IU.; IVANCOV, G. Evaluarea candidaților pentru transplant hepatic: criteriile de selecție și obiective. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 109-113. ISSN 1729-8687.
 14. TURCAN, S.; SOFRONII, A.; BÂRCA, S. Factorii de risc ai evoluției frecvent recidivante în colita ulcerativă. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 14-17. ISSN 1729-8687.
 15. VENGHER, I. Interacțiuni umoral-metabolice și psihosomatice în hepatitele cronice virale. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2015**, 4(61), 45-52. ISSN 1729-8687.
- 2016**
16. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T. Imunopatologia astmului bronșic. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 115-120. ISSN 1729-8687.
 17. IONAȘCU, M.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; CAZACOV, V. Abordarea transdisciplinară și managementul curativ în peritonita bacteriană spontană dezvoltată, în ciroza hepatică. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 54-60. ISSN 1729-8687.
 18. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T. Tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită cronică C eficiența și monitorizarea. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 69-73. ISSN 1729-8687.
 19. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; HAREA, G.; TOCAN, A.; URSACHII, C.; CEBANU, E.; RĂILEANU, L.; CUMPĂȚĂ, V. Sindromul metabolic și steatoza hepatică. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 60-65. ISSN 1729-8687.
 20. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I.; TARAN, N.; BURDA, T.; TOCAN, A.; URSACHII, C.; CEBANU, E.; RĂILEANU, L.; CUMPĂȚĂ V. Nucleotidele

- ciclice și patologia hepatică. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 65-69. ISSN 1729-8687.
21. TARAN, N.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; MAEV S. Studiarea nivelului seric al cuprului, ceruloplazminei și Citocromului P450 în hepatita cronică virală C, în funcție de activitatea procesului hepatic. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 86-90. ISSN 1729-8687.
22. TARAN, N.; LUPAȘCO, I.; HAREA, G. Hemocromatoza ereditară. Caz clinic. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 82-86. ISSN 1729-8687.
23. VENGHER, I.; CONDRAȚCHI, L.; LUPAȘCO, I.; LUPAȘCO, D. Aspecte nutriționale în encefalopatia hepatică. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 48-54. ISSN 1729-8687.
24. VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.-T., LUPAȘCO, I.; HAREA, G.; CHIRVAS, E.; ȚURCAN, S.; TARAN, N.; GHELIMICI, T.; GRIBINIUC, A. Particularitățile metabolismului serotoninei în bolile cronice hepatice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. **2016**, 1(50), 314-138. ISSN 1857-0011.
25. VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; BEREZOVSICAIA, E.; CHIRVAS, E.; HAREA, G.; GHELIMICI, T.; GRIBINIUC, A. Tulburarea metabolismului serotoninei ca substrat biologic al depresiei în hepatitele cronice virale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. **2016**, 1(50), 310-315. ISSN 1857-0011.
26. VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; HAREA, G.; CHIRVAS, E.; TARAN, N.; GHELIMICI, T.; GRIBINIUC, A.; BEREZOVSICAIA, E. Mecanisme imunologice asociate cu tulburarea metabolismului serotoninei ca substrat biologic al depresiei la pacienții cu hepatite cronice virale. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2016**, 4(68), 97-101. ISSN 1729-8687.

2017

27. CHIRVAS, E. Reglarea T celulară în infecția cronică HBV. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, **2017**, 3 (73); p. 91-93. ISSN 1729-8687.
28. GHELIMICI, T.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; HAREA, G. Aspecte de diagnostic neinvaziv al miocardiopatiei în cadrul sindromului hepatopulmonar. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, **2017**, 3 (73); p. 116-118. ISSN 1729-8687.
29. GRIBINIUC, A.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; VENGHER, I.; TARAN, N.; GHELIMICI, T.; CHIRVAS, E.; HAREA, G. Comorbiditățile alergice la pacienții cu patologie gastroduodenală. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. **2017**, 2(54), 132-137. ISSN 1857-0011.

30. GRIBINIUC, A.; LUPAȘCO, I.; VENGHER, I. Principiile de management contemporan al urticariei cronice. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2017**, 3(73), 120-122. ISSN 1729-8687.
31. GUDIMA, D.; ȚURCANU, A.; TARAN, N.; TOFAN, L.; BERLIBA, E.; TCACIUC, E.; PELTEC, A. Hepatita virală Delta: imunopatogenie și evoluție clinică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. **2017**, 3(55), 21-26. ISSN 1857-0011.
32. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA, E.; LUPAȘCO, D. Sindromul metabolic și cancerul hepatocelular. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2017**, 4(74), p. 117-122. ISSN 1729-8687.
33. LUPAȘCO, I.; LUPAȘCO, D. Panteonul onoarei: în memoriam Zinaida Anestiadi (1938-**2017**). *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2017**, 4(74), p. 168-172. ISSN 1729-8687.
34. TARAN, N.; IVANCOV, G.; PELTEC, A.; DUMBRAVA, V.-T.; HOTINEANU, V.; HOTINEANU, A. Selecția pacienților pentru transplantul hepatic: perioada de includere și factorii de risc. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. **2017**, 3(55), 148-155. ISSN 1857-0011.
35. TARAN, N.; HOTINEANU, A.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T. Particularitățile hemostazei la pacienții cu ciroza hepatică decompensată în transplantul hepatic. *Sanatate publica, Economie si Management in Medicina*. **2017**, 3 (73), 174-176. ISSN 1729-8687.
36. TARAN, N.; IVANCOV, G.; HOTINEANU, A.; LUPAȘCO, I. Carcinomul hepatocelular în viziunea includerii recipientului în lista de așteptare. *Sanatate publica, Economie si Management in medicina*. **2017**, 4(74), p. 131-134. ISSN 1729-8687.
37. TOCAN, A., ȚURCAN, S. Stresul oxidativ și polimorfismul genetic al sistemului antioxidant în colita ulcerativă. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, **2017**, 3(55), p. 16-20. ISSN 1857-0011.
38. VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; HAREA, G.; TARAN, N.; CHIRVAS, E.; GHELIMICI, T. Simptomele frecvente în hepatita cronică virală – manifestări extrahepatice sau simptome asociate? *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. **2017**, 2(54), 120-124. ISSN 1857-0011.
39. VENGHER, I.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T. Riscuri și profilaxie a stărilor precanceroase ale esofagului. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2017**, 4(74), p. 80-84. ISSN 1729-8687.
40. ZNAGOVAN, A.; LUPAȘCO, I. Tehnologii inovatoare, substanțe active și preparate utilizate în terapia patologiilor canceroase. *Sănătate publică, economie și management în medicină*. **2017**, 4(74), p. 164-167. ISSN 1729-8687.

2019

41. GRIBINIUC, A.; LUPAȘCO, I.U.; BEREZOVSCAIA, E.; HAREA, GH.; LUPAȘCO, D. *Actualități în dietoterapia esofagitei eozinofilice*. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții, Chișinău, **2019**, 1 (337), p. 27-35. ISSN 1857-064X. <http://bsl.asm.md/article/id/80650>

Categoria C:

2015

1. HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; COJOCARU, V.; DUMBRAVA, V-T.; TARAN, N.; PELTEC, A. Transplantul hepatic - evaluarea de durată a recipientilor. *Arta Medica*. **2015**, 3(56), 60. ISSN 1810-1852.

LISTA PUBLICAȚIILOR ELECTRONICE

- în străinătate

2016

1. ГЕЛЬМИЧ, Т.; ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.-Т.; ТАРАН, Н. Хронические вирусные-микст гепатиты в клинической практике. Научная дискуссия: Вопросы медицины. №5(36), стр. 67-77. <http://internauka.org/authors/gelmich-tatyana-emmanuilovna> ISSN 2309-2750

2017

2. BURISCH, J., GOLDIS, A., MAGRO, F., TURCAN, S. et al. Progression in Crohn's disease behaviour in a prospective European population-based inception cohort – the ECCO-Epicom cohort. *United European Gastroenterology Journal*, **2017**, vol. 5, (5S), A503-504, P0980 www.yumpu.com/kiosk/abstractbook (IF 2,93)

2018

3. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.; ЛУПАШКО, Ю.; ГОЛОВАТЮК, Л. Состояние психического здоровья у пациентов с хроническим вирусным гепатитом.. XIV Буждународный Междисциплинарный Конгресс «Нейронайка для медицины и психологии». 30 мая -10 июня **2018**, Судак, Крым, Россия, стр 105. e-ISBN 978-5-317-05830-2. <http://brainres.ru/> [Четырнадцатый международный междисциплинарный конгресс НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ](http://brainres.ru/Четырнадцатый_международный_междисциплинарный_конгресс_НЕЙРОНАУКА_ДЛЯ_МЕДИЦИНЫ_И_ПСИХОЛОГИИ)

2019

1. GHELIMICI, T.; LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V-T.; HAREA, G. *Oxidative stress in patients with chronic viral hepatitis C with Duodenal zone alteration of helicobacter pylori etiology*. Collection of abstracts. *Biological Markers in fundamental and clinical*

**LISTA COMUNICĂRILOR PREZENTATE LA MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE,
PUBLICATE CA REZUMAT (1-3 PAGINI)**

- în străinătate

2014

1. BURISCH, J.; KAIMAKLIOTIS, I.; TURCAN, S. et al. The cost of investigations and medical treatment including biological therapy in an European inception cohort from the biological era – An ECCO-EpiCom study. *J. Crohn's and Colitis*. **2014**, vol. 8, supplement 1, S5-6. (IF: 3,38).
2. BURISCH, J.; SEERUP, R.; TURCAN, S. et al. The cost of medical management, surgery and clinical investigations in a European population-based inception cohort from the biological era – An ECCO-EpiCom study. *Gastroenterology*. **2014**, vol. 146, issue 5, S-203. (IF: 13,93)
3. CHIRVAS, E.; LUPASCO, Iu.; DUMBRAVA, V.; ROMANCIUC, I.; HAREA, H. The cellular immune status disorders in patients with asthma in association with occult HBV infection. *Annals of Hepatology*, **2014**, 5(13); 640. (IF: 2,193). ISSN 1665-2681
4. CHIRVAS, E.; LUPASCO, Iu.; DUMBRAVA, V.; ROMANCIUC, I.; HAREA, H. The humoral immune status disorders in patients with asthma with occult HBV infection association. *Annals of Hepatology*, **2014**, 5(13); 640-641. (IF: 2,193). ISSN 1665-2681
5. ROMANCIUC, I.; LUPASCO, Iu.; DUMBRAVA, V.; CHIRVAS, E.; HAREA, H. Peripheral serotonin level in viral hepatitis and its relationship to emotional state and transaminases activity. *Annals of Hepatology*, **2014**, 5(13); 641. (IF: 2,193). ISSN 1665-2681
6. LUPASCO, Iu.; DUMBRAVA, V.; ROMANCIUC, I.; CHIRVAS, E.; HAREA, H. Optimization method for diagnosing changes in the thyroid status in occult HBV infection. *Annals of Hepatology*, **2014**, 5(13); 641. (IF: 2,193). ISSN 1665-2681
7. HAREA, G.; LUPASCO, Iu.; DUMBRAVA, V.; KIRVAS, E.; ROMANCIUC, I. The portal hemodynamics in patients with chronic hepatitis C, in association with hepatic steatosis. *Annals of Hepatology*, **2014**, 5(13); 654. (IF: 2,193). ISSN 1665-2681
8. RABA, T.; DUMBRAVA, V.; LUPASCO, Iu. The effectiveness of Pegylated alpha 2B Interferon and Ribavirin treatment of chronic viral hepatitis C in children in Moldova. *Annals of Hepatology*, **2014**, 5(13); 650. (IF: 2,193). ISSN 1665-2681

9. RABA, T.; DUMBRAVA, V.; LUPASCO, I. Preliminary results of VHC genotype in children with chronic viral hepatitis C in Moldova. *Annals of Hepatology*, **2014**, 5(13); 650. (IF: 2,193). ISSN 1665-2681
10. ГЕЛЬМИЧ, Т. Функциональное состояние дуоденальной зоны у пациентов с хроническим вирусным гепатитом HBV-этиологии. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2014**, №5, приложение № 44, 60. ISSN 1382-4376.
11. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; ТАРАН, Н.; КИРВАС, Е.; РОМАНЧУК, И.; ХАРЯ, Г.; КОНДРАЦКИ, Л. Роль гипоталамо-гипофизарной системы (АКТГ-кортизол) при циррозе печени. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2014**, №5, приложение № 44, 272. ISSN 1382-4376.
12. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.-Т.; КИРВАС, Е.; РОМАНЧУК, И.; ТАРАН, Н.; ХАРЯ, Г.; КОНДРАЦКИ, Л. Определение инсулина и соматотропина, как факторов риска в возникновении инсулинорезистентности при хронических гепатитах. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2014**, №5, приложение № 44, 273. ISSN 1382-4376.
13. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.-Т.; КИРВАС, Е.; ТАРАН, Н.; РОМАНЧУК, И.; ХАРЯ, Г.; КОНДРАЦКИ, Л. Инсулинорезистентность и функция щитовидной железы у больных с патологией печени. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2014**, №5, приложение № 44, 274. ISSN 1382-4376.
14. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.-Т.; ХАРЯ, Г.; КИРВАС, Е.; ТАРАН, Н.; РОМАНЧУК, И.; КОНДРАЦКИ, Л. Изучение уровня пролактина при хронических гепатитах и циррозах печени. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2014**, №5, приложение № 44, 275. ISSN 1382-4376.
15. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.-Т.; ХАРЯ, Г.; КИРВАС, Е.; ТАРАН, Н.; РОМАНЧУК, И.; КОНДРАЦКИ, Л. Изучение уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов при хронических гепатитах. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2014**, №5, приложение № 44, 276. ISSN 1382-4376.
16. HOTINEANU V., HOTINEANU A., TARAN N., DUMBRAVA V., LUPASCO I. The first liver transplant in Moldova. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2014**, №5, приложение № 44, 221. ISSN 1382-4376.
17. LUPAȘCO, Iu. Chronic hepatitis B and hormones of the pituitary adrenal system. *Annual Meeting of the European Association of Psychosomatic Medicine*, **2014**, România, 25-28 june, 45-46.

1. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; HAREA, G.; GHELIMICI, T. The humoral immunological profile of patients with chronic hepatitis B infection (HBsAg-negative/anti-HBcor-positive serologic status) in association with asthma. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. **2016**, 25(2), 199-200. ISSN 2457-3876 (IF 1,891)
2. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I.; TARAN, N. The cellular immunological profile in patients with chronic hepatitis B infection (HBsAg-negative/Anti-HBcor-pozitive serologic status) in association with asthma. 3rd UpDate on Hepatology. Bucharest, Romania, 28th-29th april **2016**, 13.
3. HAREA, G.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; CHIRVAS, E. Effects of steatosis on hepatic arterial hemodynamics in patients with chronic viral hepatitis C. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. **2016**, 25(2), 207. ISSN 2457-3876 (IF 1,891)
4. LUPAȘCO, D.; LUPAȘCO, I. The importance of a diet rich in tryptophan for serotonin production. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. **2016**, 25(2), 13. ISSN 2457-3876 (IF 1,891)
5. LUPAȘCO, I. Stress hormones in the HBsAg negative form of HBV infection. 3rd UpDate on Hepatology. Bucharest, Romania, 28th-29th april **2016**, 26.
6. LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V.-T., VENGHER, I. Disbalance in camp-cgmp – cortisol system – a pathogenetic link in the onset of depression in chronic viral hepatitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. **2016**, 25(2), 13. ISSN 2457-3876 (IF 1,891)
7. LUPAȘCO, I.; BEREZOVSICAIA, E.; GLIJIN, A. Psychosomatic disorders in patients with chronicviral hepatitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. **2016**, 25(2), 214. ISSN 2457-3876 (IF 1,891)
8. LUPAȘCO, I.; IONAȘCU, M.; CAZACOV, V. Clinic-evolutive peculiarities in patients with hepatic cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. **2016**, 25(2), 213. ISSN 2457-3876 (IF 1,891)
9. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; DUMITRAȘCU, D.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA, E. System ACTH –cAMP a factor of the psychological status changes in chronic viral hepatitis. *Journal of Psychosomatic Research*. **2016**, vol.85, 71. ISSN 0022-3999
10. TARAN, N.; LUPAȘCO, I.; BEREZOVSICAIA, E.; DUMBRAVA, V.; HOTINEANU, A. Quality of life in patients with viral liver cirrhosis after liver transplantation. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. **2016**, 25(2), 26. ISSN 2457-3876 (IF 1,891)
11. VEGH, Z.; BURISCH, J.; TURCAN, S.; et al. Medical therapy, surgery and hospitalizatuion rates during the 2-eand 3-year follow-up of the 2011 ECCO-EpiCom

- cohort. 24 th United European Gastroenterology Week. Viena 15-19 oct. **2016**. *UEG Journal* 4(5S), A 246. (IF 2,933)
12. VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; CHIRVAS, E.; HAREA, G. The possible relationship between hepatocytolysis and impaired metabolism of serotonin in depressed patients with chronic viral hepatitis. 3rd UpDate on Hepatology. Bucharest, Romania, 28th-29th april **2016**, 10.
 13. VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; HAREA, G.; CHIRVAS, E. Biological and psychogenic mechanisms of depression in patients with chronic viral hepatitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. **2016**, 25(2), 27. ISSN 2457-3876 (IF 1,891)
 14. ГЕЛЬМИЧ, Т.; ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; ТАРАН, Н. Хронические вирусные-микст гепатиты. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2016**, №1, приложение № 47. Материалы XXI ежегодного Российского конгресса к Гепатология сегодня. 18-20 марта, Москва, Россия. стр. 13. ISSN 1382-4376.
 15. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; КИРВАС, Е.; ТАРАН, Н.; ВЕНГЕР, И.; ГЕЛЬМИЧ, Т.; ХАРЯ, Г. Церулоплазмин как не энзимный маркер активности воспалительного процесса в печени у больных хроническим гепатитом HBV. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2016**, №1, приложение № 47. Материалы XXI ежегодного Российского конгресса к Гепатология сегодня. 18-20 марта, Москва, Россия. стр. 26. ISSN 1382-4376
 16. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; ТАРАН, Н.; ВЕНГЕР, И.; ГЕЛЬМИЧ, Т.; КИРВАС, Е.; ХАРЯ, Г. Определение глутатион-пероксидазы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, форма HBeAg – при различной степени активности воспалительного процесса. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2016**, №1, приложение № 47. Материалы XXI ежегодного Российского конгресса к Гепатология сегодня. 18-20 марта, Москва, Россия. стр. 18. ISSN 1382-4376.
 17. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; ХАРЯ, Г.; ТАРАН, Н.; ЧЕБАНУ, Е.; УРСАКИЙ, К.; РАИЛЯНУ, Л. Метаболический синдром и хронические диффузные заболевания печени. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2016**, №1, приложение № 47. Материалы XXI ежегодного Российского конгресса к Гепатология сегодня. 18-20 марта, Москва, Россия. стр. 55. ISSN 1382-4376.

18. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; HAREA, G.; TARAN, N.; VENGHER, I.; GHELIMICI, T. Lung function indicators in patients with chronic viral infection B. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Abstracts of the XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy.* Bucharest, June 20-24, **2017**, vol.26, suppl.3, p. 82. PP131, <http://www.congres-gastro.ro/program-stiintific/rezumat-stiintifice/> ISSN: 2457-3876.
19. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; HAREA, G.; VENGHER, I.; TARAN, N. Peculiarities of lung function in patients with chronic hepatitis B serological variant HBsAg neg/ anti HBcor pos. *Materials of 4rd UpDate on Hepatology. Course Hepatology 2017- A panoramic view.* Bucharest, Romania, april 6-7 **2017**, p. 17-18.
20. DRANGOI, I.; TARAN, N.; HOTINEANU, A.; PELTEC, A. Evaluation of liver transplantation Waiting list structure from republic of Moldova. *Materials of 4rd UpDate on Hepatology. Course Hepatology 2017- A panoramic view.* Bucharest, Romania, april 6-7 **2017**, p.16-17..
21. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, IU.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Metoda de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian. *Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Invenții PRO INVENT, ediția XV*, Cluj Napoca, România, 22 – 24 martie **2017**. U.T Pres, Cluj Napoca, **2017**, p.172 (P.8) ISBN 978-606-737-235-9. https://proinvent.utcluj.ro/cataloge/Pro_Invent_2017.pdf
22. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, IU.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Method for diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Proceedings of The 9th Edition of European Exhibition of Creativity and innovation EUROINVENT*, Iași România, 25-27 May, **2017**. MD-26., p.181. ISBN 978-606-775-212-0. <http://www.euroinvent.org/cat/E2017.pdf>
23. FALAH, MOHAMAD; TARAN, N.; HOTINEANU, A.; PELTEC, A. The efficacy of MELD score in prediction liver transplantation Waiting list. *Materials of 4rd UpDate on Hepatology. Course Hepatology 2017- A panoramic view.* Bucharest, Romania, april 6-7 **2017**, p.14.
24. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; DUMITRAȘCU, D.L.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA, E. The role of stress hormones and gastrin in gastroduodenal dysfunction in patients with chronic viral hepatitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Abstract Book of Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central-East European Meeting.* Iasi, 16th-18th of March **2017**,

25. LUPASCO, I.; CHIRVAS, E.; DUMBRAVA, V.-T. Correlation between lung function and humoral immune profile in patients with chronic viral infection HBV serologic form HBsAg positive/ anti HBcor positive. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Abstracts of the XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy.* Bucharest, June 20-24, **2017**, vol.26, suppl.3, p. 58, PP 078. <http://www.congres-gastro.ro/program-stiintific/rezumate-stiintifice/> ISSN: 2457-3876.
26. LUPAȘCO, I.; BEREZOVSICAIA, E.; DUMBRAVA, V.-T. Psychosomatic disorders in chronic diffuse liver diseases. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Abstract Book of Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central-East European Meeting.* Iasi, 16th-18th of March **2017**, **2017**, suppl 1, p.58-59. ISSN: 1841-8724. <http://www.jgld.ro/wp/y2017/n1/supplement1.pdf>
27. TARAN, N.; HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; LUPAȘCO, I.; PELTEC, A. Antiviral therapy impact in liver transplant recipients from Republic of Moldova. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Abstracts of the XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy.* Bucharest, June 20-24, **2017**, vol.26, suppl.3, p. 78. PP122. <http://www.congres-gastro.ro/program-stiintific/rezumate-stiintifice/>. ISSN: 2457-3876.
28. ȚURCANU, A.; PITEL, E.; DUMBRAVA, V.-T.; TOFAN-SCUTARU, L; BERLIBA, E.; TARAN, N. Detection of autoantibodies remains critical for the diagnosis of autoimmune liver. *Materials of 4rd UpDate on Hepatology. Course Hepatology 2017- A panoramic view.* Bucharest, Romania, april 6-7 **2017**, p.19.
29. VENGHER, I.; LUPAȘCO, I.; BEREZOVSICAIA, E. The characteristics of personality profile measured by MMPI in depressive patients with chronic viral hepatitis. *Materials of 4rd UpDate on Hepatology. Course Hepatology 2017- A panoramic view.* Bucharest, Romania, april 6-7 **2017**, 21-22.
30. VENGHER, I.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T. The sleep disturbances as a part of depressive construct in patients with chronic viral hepatitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Abstracts of the XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy.* Bucharest, June 20-24, **2017**, vol.26, suppl.3, p. 26. PP005, <http://www.congres-gastro.ro/program-stiintific/rezumate-stiintifice/>. ISSN: 2457-3876.
31. VENGHER, I.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T. The onset of reflux and dyspeptic symptoms after detection of chronic viral hepatitis. *Journal of Gastrointestinal and Liver*

- Diseases. Abstract Book of Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central-East European Meeting. Iasi, 16th-18th of March 2017, 2017, suppl 1, p.72. ISSN: 1841-8724. <http://www.jgld.ro/wp/y2017/n1/supplement1.pdf>*
32. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. С.; ЛУПАШКО, Ю. А. Астенические и эмоциональные расстройства у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. В: *Сборнике трудов Всероссийского симпозиума с международным участием «СТРЕСС: физиологические эффекты, патологические последствия и способы их предотвращения» 10-13 октября 2017 Санкт-Петербург. Программа и тезисы. СПб.:Ин-т физиологии имю И.П. Павлова РАН, ИЗ-во «ЛЕМА», 2017, с. 88-89. ISBN 978-5-00105-223-4.*
33. ГЛИЖИН, А. Г.; БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. С.; ДИДИЛИКЭ, И. М.; ШАВДАРИ, Л. В.; БУЛАТ, О. В.; ТРОСИНЕНКО, А. В.; ГОЛОВАТЮК, Л. Б. Феноменология экстернизации поведения, как важнейшего компонента психического здоровья и психических расстройств. Материалы XIII-го Международного Междисциплинарного Конгресса «*Нейронаука для медицины и психологии*», Судак, Крым, Россия, 30.05-10.06 2017, р. 127.
34. КИРВАС, Е. Корреляция между функцией легких и показателями иммунного профиля у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, серологической формой HBsAg положительный / Anti HBsAg положительный. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение N. 50, Материалы XXIII Российской Объединенной Гастроэнтерологической Недели, Москва, 9-11 октября. 2017, 27(5), стр. 56. ISSN: 1382-4376.*
35. КИРВАС, Е.; ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.-Т. Корреляция между функцией легких и показателями клеточного иммунного профиля у пациентов с хронической вирусной инфекцией HBV формой HBsAg отрицательный / Anti HBsAg положительный. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение N. 50, Материалы XXIII Российской Объединенной Гастроэнтерологической Недели, Москва, 9-11 октября. 2017, 27(5), стр. 56. ISSN: 1382-4376.*
36. ТАРАН, Н.; ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.-Т.; МАЕВ, С. Определение микроэлементов и антиоксидантов у пациентов с хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение N. 50, Материалы XXIII Российской Объединенной Гастроэнтерологической Недели, Москва, 9-11 октября. 2017, 27(5), стр. 67. ISSN: 1382-4376.*

37. BEREZOVSCAIA, E.S.; DUMBRAVA, V.-T.A.; LUPAȘCO, I.A. Impact of chronic viral hepatitis on patient's health-related quality of life. *Russian Journal of Hepatology, Gastroenterology, Coloproctology*. **2018**, №2, Application № 51. Abstracts XXIII annual International Congress «Hepatology Today». March 23-25, Moscow, Russia. p. 62. ISSN 1382-4376.
38. BEREZOVSCAIA, E; LUPASCO, .I.; GOLOVATIUC, L. The mental health status in patients with chronic viral hepatitis. XIV International Interdisciplinary Congress Neuroscience for Medicine and Psychology. 30 may-10 june **2018**, Sudak, Crimea, Ruassia, p.105-106. e-ISBN 978-5-317-05830-2.
39. BERLIBA, E.; TCACIUC, E.; TOFAN-SCUTARU, L.; DUMBRAVA, V.; PELTEC, A.; TURCANU, A.. Frecvența diferitor autoanticorpi la pacienții cu hepatită autoimună. The XXXVIIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. *JGLD*, May **2018**, Vol 27, Suppl.2. Craiova, Romania, **2018**, p.46-47, ISSN-L2457-3876. (IF: 1,837)
40. BERLIBA, E.; TCACIUC, E.; TOFAN-SCUTARU, L.; DUMBRAVA, V.; PELTEC, A.; TURCANU, A.. The frequency of antibodies in patients with autoimmune hepatitis. The XXXVIIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. *JGLD*, May **2018**, Vol 27, Suppl.2. Craiova, Romania, **2018**, p.46, ISSN-L2457-3876. (IF: 1,837)
41. CHIRVAS, E.; TARAN, N.; LUPAȘCO, Iu.; DUMBRAVA, V.-T.; GHELIMICI, T.; HAREA, Gh. Pulmonary function indicators in patients with liver cirrhosis of viral etiology B and D. *Culegeri ale 5th UpDate on Hepatology Course „Best Practices in Clinical Hepatology”*. București, România, 26-27 aprilie, **2018**, 13.
42. CHIRVAS, E.G.; LUPASCO, I.A.; DUMBRAVA, V.-T.A.; HAREA, G.G.; TARAN, N. Indicators of lung ventilation in patients with bronchial asthma in association with chronic hbv infectio. *Russian Journal of Hepatology, Gastroenterology, Coloproctology*. **2018**, №2, Application № 51. Abstracts XXIII annual International Congress «Hepatology Today». March 23-25, Moscow, Russia. p.62. ISSN 1382-4376.
43. DUMBRAVA, V-T.; LUPAȘCO, Iu.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Method for determining the degree of severity of gastresophageal reflux Disease. *Proceedings of the 10th edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation* 17-19 may, **2018**. Iași România. pp.198-199. ISSN print 2601-4564, online 2601-4572

44. DUMBRAVA, V-T.; LUPAȘCO, Iu.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Method for determining the degree of severity of gastresophageal reflux Disease. *Catalog PRO INVENT 2018. Salonul Internațional al Cercetării științifice, Inovării și Inventicii*. Ediția XVI. Cluj Napoca, România, 21-23 martie **2018**, p 184-185. U.T.Press. ISBN 978-606-737-288-5
45. DUMBRAVA, V-T.; LUPAȘCO, Iu.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Method for determining the degree of severity of gastresophageal reflux Disease. *Volum INVENTICA*, Iași, Romania, 27-29 iunie, **2018**, p. 250.
46. GHELMICI, T.E.; DUMBRAVA, V.-T.A.; LUPASCO, I.A.; HAREA, G.G. The miocardiopathy in patients with liver cirrhosis. *Russian Journal of Hepatology, Gastroenterology, Coloproctology*. **2018**, №2, Application № 51. Abstracts XXIII annual International Congress «Hepatology Today». March 23-25, Moscow, Russia. p.62. ISSN 1382-4376.
47. GRIBINIUC, A.I.; LUPASCO, I.U. A. Morbid interferences of digestive organs in chronic urticaria. *Russian Journal of Hepatology, Gastroenterology, Coloproctology*. **2018**, №2, Application № 51. Abstracts XXIII annual International Congress «Hepatology Today». March 23-25, Moscow, Russia. p.93. ISSN 1382-4376.
48. GUDIMA, D.; TARAN, N.; TOFAN SCUTARU, L.; TURCANU, A.; TCACIUC, E.; HOTINEANU, A.; CODREANU, I.; PELTEC, A. Ciroza hepatică de etiologie virală D în Republica Moldova- prevalența și mortalitatea în lista de așteptare pentru transplant hepatic. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **2018**, 27(38)Carte de rezumate la al 38 Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă. Craiova, Romania, **2018**, p.56. ISSN-L2457-3876.
49. JUCOV, A.; ȚURCAN, S. Interrelation between ulcerative colitis and hepatitis B virus infection. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. Romania, Craiova, **2018**, vol 27, supp. 2, p 20. ISSN 2457-3876, ISI - 1,837.
50. LUPASCO, I.A.; DUMBRAVA, V.-T.A.; HAREA, G.G.; VENGHER, I.S.; GHELMICI, T.E.; CHIRVAS, E.G.; TARAN, N.V.; GRIBINIUC, A.I.; LUPASCO, D.F. Hemostasis indices in chronic HBV infection. *Russian Journal of Hepatology, Gastroenterology, Coloproctology*. **2018**, №2, Application № 51. Abstracts XXIII annual International Congress «Hepatology Today». March 23-25, Moscow, Russia. p.63. ISSN 1382-4376.
51. TARAN, N.; HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; IVANCOV, GR.; LUPAȘCO, I.U.; PELTEC, A.; BURGOCI, S. Evolution of recipients with liver cirrhosis of viral etiology, from the waiting list, in the Republic of Moldova. *Российский журнал*

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Россия, Москва, **2018.**, стр. 47.
ISSN:1382-4376
52. TARAN, N.; LUPAȘCO, I.; HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; IVANCOV, G.; BURGOCI, S. Evoluția candidaților potențiali cu ciroză hepatică terminală de etiologie virală D aflați pe lista de așteptare din Republica Moldova. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **2018**, 27(38). *Carte de rezumate la al 38 Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă*. Craiova, Romania, **2018**, p.75., ISSN-L2457-3876.
53. ȚURCANU, A.; PASCAL, P.; TCACIUC, E.; PITEL, E.; DUMBRAVA, V.-T.; HASSAN, A.. Carcinomul hepatocelular și hepatita virală cronică în Republica Moldova. *38 Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă*. JGLD, May **2018**, Vol 27, Suppl.2. Craiova, Romania, **2018**, p.77, ISSN-L2457-3876.
54. VENGHER, I. S.; LUPASCO, I.A.; HAREA, G.G.; GHELIMICI, T.; GRIBINIUC, A.; TARAN, N.; CHIRVAS, E. The peculiarities of the personality profile MMPI in patients with chronic viral hepatitis. *Russian Journal of Hepatology, Gastroenterology, Coloproctology*. **2018**, №2, Application № 51. Abstracts XXIII annual International Congress «Hepatology Today». March 23-25, Moscow, Russia. p.62. ISSN 1382-4376.
55. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. С.; ЛУПАШКО, Ю. А. Астения и нарушения эмоциональной сферы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2018**, №5, приложение № 52. Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. 8-10 октября, Москва, Россия. стр.48. ISSN 1382-4376.
56. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. С.; ДУМБРАВА, В.-Т.А.; ЛУПАШКО, Ю. А. Влияние хронического вирусного гепатита на качество жизни пациента. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2018**, №2, приложение № 51. Материалы XXIII Международного Конгресса «Гепатология Сегодня». 23-25 марта ,Москва, Россия. стр.16. ISSN 1382-4376.
57. ВЕНГЕР, И. С.; ЛУПАШКО, Ю. А.; ХАРЯ, Г. Г.; ГЕЛЬМИЧ, Т. Э.; ГРИБИНИУК, А. И.; ТАРАН, Н. В.; КИРВАС, Е. Г. Особенности личностного профиля MMPI у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2018**, №2, приложение № 51. Материалы XXIII Международного Конгресса «Гепатология Сегодня». 23-25 марта ,Москва, Россия. стр. 16. ISSN 1382-4376.

58. ГЕЛЬМИЧ, Т.Э.; ДУМБРАВА, В.-Т.А.; ЛУПАШКО, Ю.А.; ХАРЯ, Г.Г. Кардиомиопатии у больных с циррозом печени. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2018**, №2, приложение № 51. Материалы XXIII Международного Конгресса «Гепатология Сегодня». 23-25 марта, Москва, Россия. стр.16. ISSN 1382-4376.
59. ГЕЛЬМИЧ, Т.Э.; ЛУПАШКО, Ю.А.; ДУМБРАВА, В.А.; КИРВАС, Е.; ТАРАН, Н.В.; ХАРЯ, Г.Г.; ГРИБИНЮК, А. Функциональное состояние гастродуоденальной зоны у пациентов с вирусным гепатитом HBV. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2018**, №5, приложение № 52. Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. 8-10 октября, Москва, Россия. стр.15. ISSN 1382-4376.
60. ГРИБИНЮК, А. И.; ЛУПАШКО, Ю. Аморбидные интерференции органов пищеварения при хронической крапивнице. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2018**, №2, приложение № 51. Материалы XXIII Международного Конгресса «Гепатология Сегодня». 23-25 марта, Москва, Россия. стр.47. ISSN 1382-4376.
61. ГРИБИНЮК, А.И.; ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.-Т.А.; ХАРЯ, Г.; ВЕНГЕР, И.С.; КИРВАС, Е.Г.; ГЕЛЬМИЧ, Т.Э.; ТАРАН, Н. Иммунный статус у больных хронической крапивницей с сочетанной пищеварительной патологии. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2018**, №5, приложение № 52. Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. 8-10 октября, Москва, Россия. стр.71. ISSN 1382-4376.
62. КИРВАС, Е. Г.; ЛУПАШКО, Ю. А.; ДУМБРАВА, В.-Т.А.; ХАРЯ, Г. Г.; ТАРАН, Н. В.; ВЕНГЕР, И. С.; ГРИБИНЮК, А. И.; ГЕЛЬМИЧ, Т. Э.; БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. С. Показатели вентиляции легких у пациентов С бронхиальной астмой ассоциированной С хронической инфекцией hbv. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2018**, №2, приложение № 51. Материалы XXIII Международного Конгресса «Гепатология Сегодня». 23-25 марта, Москва, Россия. стр.16. ISSN 1382-4376.
63. КИРВАС, Е.Г.; ТАРАН, Н.В.; ЛУПАШКО, Ю.А.; ДУМБРАВА, В.-Т.А.; ХАРЯ, Г.Г.; БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.С.; ВЕНГЕР, И.С.; ГРИБИНЮК, А.И. Особенности рестриктивного паттерна нарушения функции легких у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, обусловленной вирусом HBV+HDV. Российский

журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2018**, №5, приложение № 52. Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. 8-10 октября, Москва, Россия. стр.50. ISSN 1382-4376.

64. ЛУПАШКО, Ю.А.; ДУМБРАВА, В.-Т.А.; ХАРЯ, Г.Г.; ВЕНГЕР, И.С; ГЕЛЬМИЧ, Т.Э.; КИРВАС, Е.Г; ТАРАН, Н.В; ГРИБИНЮК, А.И.; ЛУПАШКО, Д.Ф. Показатели гемостаза При хронической инфекции HBV. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. **2018**, №2, приложение № 51. Материалы XXIII Международного Конгресса «Гепатология Сегодня». 23-25 марта ,Москва, Россия. стр.17. ISSN 1382-4376.

2019

1. BAZINET, M.; PANTEA, V.; PLACINTA, G.; MOSCALU, I.; CEBOTARESCU, V.; COJUHARI, L.; JIMBEI, P.; IAROVROI, L.; SMESNOI, V.; MUSTEATA, T.; JUCOV, A.; KRAWCZYK, A.; VAILLANT, A. Establishment of high rates of functional cure of HBeAg negative chronic HBV infection with REP 2139-Mg based combination therapy: Ongoing follow-up results from the REP 401 study. Journal of Hepatology, Abstract Book, Supplement N 1S vol. 70 April, FRI-210, **2019**. Vienna, Austria, **2019**, e486.
2. BAZINET, M.; PANTEA, V.; PLACINTA, G.; MOSCALU, I.; CEBOTARESCU, V.; COJUHARI, L.; JIMBEI, P.; IAROVROI, L.; SMESNOI, V.; MUSTEATA, T.; JUCOV, A.; KRAWCZYK, A.; VAILLANT, A. Evaluation of the safety and tolerability of transaminase flares during antiviral therapy in patients with HBeAg negative chronic HBV infection or HBV/HDV co-infection. Journal of Hepatology, Abstract Book, Supplement N 1S vol. 70 April, FRI-211, **2019**. Vienna, Austria, **2019**, e486.
3. BAZINET, M.; PANTEA, V.; PLACINTA, G.; MOSCALU, I.; CEBOTARESCU, V.; COJUHARI, L.; JIMBEI, P.; IAROVROI, L.; SMESNOI, V.; MUSTEATA, T.; JUCOV, A.; KRAWCZYK, A.; VAILLANT, A. Evaluation of the safety and tolerability of transaminase flares during antiviral therapy in patients with HBeAg negative chronic HBV infection or HBV/HDV co-infection. Abstract Book, EASL-AASLD HBV endpoints, 08-09 March. London, United Kingdom, **2019**, p.21.
4. BAZINET, M.; PANTEA, V.; PLACINTA, G.; MOSCALU, I.; CEBOTARESCU, V.; COJUHARI, L.; JIMBEI, P.; IAROVROI, L.; SMESNOI, V.; MUSTEATA, T.; JUCOV, A.; KRAWCZYK, A.; VAILLANT, A. *Establishment of high rates of functional cure of HBeAg negative chronic HBV infection with REP 2139-Mg based combination therapy:*

- Ongoing follow-up results from the REP 401 study.* Abstract Book, EASL-AASLD HBV endpoints, 08-09 March, **2019**. London, United Kingdom, **2019**, p.5.
5. BEREZOVSCAIA, E.; LUPASCO, I.; GARAEVA, S.; POSTOLATI, G. *Particularities of Amino Acid Metabolism in Patients with chronic viral hepatitis HBV etiology.* În Culegere lucrărilor al Congresul XV Internațional Interdisciplinar „Neuroscience for medicine and psychology”. 30 mai -10 iunie **2019**, Sudak, Crimeea, p. 92. e-ISBN 978-5-317-05830-2. <http://doi.org/10.29003/m325.sudak.ns2019-15/92>
 6. BEREZOVSCAIA, E.; LUPASCO, I.; VENGHER, I. *Quality Of Life In Patients With Chronic Hepatopathies.* Meeting of Romanian Society of NEUROGASTROENTEROLOGY Neurogastro, Abstracts Book, Iași, November 07-09 **2019**, P.6. p.29. ISSN print: 1841-8724, ISSN on-line: 1842-1121.
 7. CIOCHINA, V.; GLIJIN, A.; BEREZOVSCAIA, E.; BULAT, O.; GOLOVATIUC, L.; TROSINENCO, A.; FEDAS, V.; NOFIT, V. *Behavior As A Way Of Mental Health Manifestation.* În Culegere lucrărilor al Congresul XV Internațional Interdisciplinar „Neuroscience for medicine and psychology”. 30 mai -10 iunie **2019**, Sudak, Crimeea, p. 458-459. e-ISBN 978-5-317-05830-2. <http://doi.org/10.29003/m325.sudak.ns2019-15/92>
 8. DUMBRAVA, V-T.; LUPASCO, I.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. *Method For Determining The Degree Of Severity Of Gastroesophageal Reflux Disease.* Proceedings of The 11 th Edition of EUROINVENT EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION. MD.46. p.189-190. 16-18 may, Iași, România, **2019**.
 9. GHELIMICI, T.; LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V-T.; HAREA, G. *Oxidative stress in patients with chronic viral hepatitis C with Duodenal zone alteration of helicobacter pylori etiology.* Collection of abstracts. Biological Markers in fundamental and clinical medicine. Vol.3, N.1, **2019**, Prague, Czech Republic, 07-09 November. p.40-42. ISSN 2570-5911 (print), ISSN 2570-5903 (on-line). DOI: 10.29256. <https://biologicalmarker.com/index.php/journal/issue/view/7> <https://biologicalmarker.com/index.php/journal/article/view/191/184>
 10. GRIBINYUK, A.; LUPASHKO, Y; KHARYA, G.; OBOLESHEVA, G. *Psychological status in patients with the digestive pathology of comorbid recurrent urticaria.* Abstracts of the XVIII international Euroasian Congress of surgery and hepatogastroenterology. 11-14 September, Baku, Azerbaijan, **2019**, p. 355.
 11. LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V-T. *Vicious Circle Of Prolonged Stress In Chronic Viral Hepatitis.* Meeting of Romanian Society of NEUROGASTROENTEROLOGY.

- Neurogastro, Abstracts Book, Iași, November 07-09 **2019**, P.15. p.33. ISSN print: 1841-8724, ISSN on-line: 1842-1121.
12. RÎMBU, M.; TCACIU, E.; TOFAN- SCUTARU, L.; CAZACOV, C.; BERLIBA, E.; PELTEC, A.; TURCANU, A.; TURCAN, S.; PROCA, N.; COBÎLTEAN, L.; TARAN, N. *Analysis of complications of liver cirrhosis before and after the operation by the method of azigo-portal divascularization and splenectomy* The XXXIXth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Abstract Book Timisoara, 06th-08th of June, **2019**. PP 119. p.67-68.
 13. TARAN, N.; CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.U.; DUMBRAVA, V-T.; GHELIMICI, T. *Lung function deregulation in patients with liver cirrhosis of viral etiology B and D..* The XXXIXth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Abstract Book Timisoara, 06th-08th of June, **2019**. PP 59. p.67-68.
 14. VENGHER, I.; LUPASCO, I.U.; BEREZOVSCAIA, E.; DUMBRAVA, V-T. *The Interference Of Biological And Psychogenic Mechanisms In The Development Of Depression In Patients With Chronic Viral Hepatitis.* Meeting of Romanian Society of NEUROGASTROENTEROLOGY .Neurogastro, Abstracts Book, Iași, November 07-09 **2019**. P.3. p.28. ISSN print: 1841-8724, ISSN on-line: 1842-1121.
 15. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.; ЛУПАШКО, Ю.; ГАРАЕВА, С., ПОСТОЛАТИ, Г. *Особенности метаболизма аминокислот у пациентов с хроническим вирусным гепатитом hbv этиологии.* XV Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии». 30 мая -10 июня **2019**, Судак, Крым, Россия, стр 92. e-ISBN 978-5-317-05830-2.
http://brainres.ru/work/Sudak%202019_15%20Congress%20Proceeding_electron%20version.pdf#page=93

- în țară

Naționale cu participare internațională

Internaționale

2014

1. LUPAȘCO, I.U.; HAREA, GH. Corticotropin and Cortisol kinetics in various forms of chronic hepatitis B. *V 3'izdi GO «Українська гастроентерологічна Асоціація».* Kiev, Ucraina 18-19 septembrie **2014**.
2. ȚURCAN, S. Epidemiological indices and clinical features of IBD in Moldova. *6th Romanian Crohn's Colitis Club.* București, România 25-27 september **2014**.

3. ȚURCAN, S. Dynamics of epidemiological data of IBD in Moldova. *Uniteg European Gastroenterology Week*. Viena, Austria 18-22 october **2014**.
4. VENGER, I. Rezultatele examenului stomatologic la pacienții cu simptome de reflux din Republica Moldova și din Franța. *Reuniunea proiectului de cercetare - « Réaliser un réseau régional interdisciplinaire de formation à la recherche visant l’impact de la maladie de reflux gastro-œsophagien sur les structures dentaires afin de mettre en place une stratégie concernant la prophylaxie et la thérapie pour améliorer la qualité de vie et de santé des patients visés »*. Chișinău, septembrie **2014**
5. LUPAȘCO, IU. Boli hepatice cronice – o provocare pentru sistemele de sănătate. *Conferința de lansare a Proiectului CHRONEX-RD în RM ”rețea de excelență de cercetare și dezvoltare în domeniul maladiilor cronice”*. Chișinău, 6 martie **2014**

2016

1. **BEREZOVSCAIA, E.; GLIJIN, A.** Mental health disorders in patients with chronic viral hepatitis. In: *Abstract Book of the International Conference dedicated to the 70th anniversary of foundation of first research institutes of the ASM and the 55th anniversary of the inauguration of the Academy of Sciences of Moldova Life Sciences in the Dialogue of Generation: „Connections Between Universities, Academia and Business Community”*. Chișinău, Moldova, 25 march **2016**, p. 65

2019

1. **BEREZOVSCAIA, E.; GOLOVATIUC, L.** *Morfo-fiziological aspects of brain aging..* In: *Abstract Book of the National Conference with International Participation „Life Sciences in the Dialogue of Generation:Connections Between Universities, Academia and Business Community”*. Chișinău, Moldova, 21-22 octombrie **2019**, p. 85
2. **GOLOVATIUC, L.; BERZOVSCAIA, E.** *Психическое здоровье в пожилом возрасте.* In: *Abstract Book of the National Conference with International Participation „Life Sciences in the Dialogue of Generation:Connections Between Universities, Academia and Business Community”*. Chișinău, Moldova, 21-22 octombrie **2019**, p. 109.
3. **PARASCHIV, A.; PRISACARI, V.; SPÎNU, C.; HOLBAN, T.; RÎMIȘ, C.; GURIEV, V.; LUPAȘCO, IU.** *Hepatitele Virale Parenterale Și Cirozele Hepatice – Epidemiologia, Clinica, Diagnosticul, Tratamentul, Prevenirea Și Controlul / Blood-Borne Viral Hepatitis And Liver Cirrhosis – Epidemiology, Clinical Manifestations, Diagnostic, Treatment, Prevention And Control* Expoziția Internațională Specializată „INFOINVENT **2019”** Ediția a XVI-a, Chișinău, Moldova, 20-23 Noiembrie, **2019**, p.170-171.

4. SECRIERU, I.U.; GAINDRIC, C.; COJOCARU, S.; GUTULEAC, E.; POPCOVA, O.; TURCAN, S.; SECRIERU, A.; BUMBU, T. *Depozit Inteligent De Date Cu Instru Mentă Informatice Pentru Cuantificarea Şi Evaluarea Bolilor Hepatice Difuze / Intell Igent Data Warehouse With Tools For Qu Antifying And Assessing Diffuse Liver Diseases*. Expoziția Internațională Specializată „INFOINVENT 2019” Ediția a XVI-a, Chişinău, Moldova, 20-23 Noiembrie, 2019, p.195-196.

LISTA COMUNICĂRILOR ORALE/POSTERE LA CONFERINȚE

COMUNICĂRI ORALE

- din străinătate

2015

1. LUPAȘCO, I.U.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I.; TARAN, N. Prolactin kinetics in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatology International*. Materials of 24th conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, 2177. ISSN: 1936-0533 (IF: 2,468).
2. LUPAȘCO, I.U.; DUMBRAVA, V.-T.; TARAN, N.; CHIRVAS, E. Testosterone levels in different chronic diffuse liver diseases. *J. Hepatology International*. Materials of 24th conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, 2181 ISSN: 1936-0533 (IF: 2,468).
3. LUPAȘCO, I.U.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA, E. Gonadotropin hormones in chronic hepatitis. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015, 78(6), 612. doi.10.1016/j.jpsychores.2015.03.086. (IF: 2.74).
4. LUPAȘCO, I. Corticotropin and cortisol kinetics in chronic HBV infection. *European Journal of Clinical Investigation*. Materials of 49th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation. Cluj-Napoca, Romania, 2015, 45(s2), 93-97. doi: 10.1111/eci.12437
5. VENGHER, I.; LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; CHIRVAS, E.; HAREA, G. The impact of the affective state on the satisfaction regarding treatment outcomes in patients with chronic viral hepatitis. *J. Hepatology International*. Materials of 24th conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, 2182. ISSN: 1936-0533 (IF: 2,468).
6. VENGHER, I.; LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; DUMITRASCU, D.L. The prevalence and type of sleep disturbances in patients with chronic viral hepatitis. *Journal of Clinical Investigation*. Materials of 49th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation. Cluj-Napoca, Romania, 2015, 45(s2), 93-97. doi: 10.1111/eci.12437

7. ГЕЛЬМИЧ, Т.; ЛУПАШКО, Ю., ДУМБРАВА, В. Состояние гастродуоденальной зоны у пациентов с вирусным гепатитом. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2015**, №5, приложение № 46, 236. ISSN 1382-4376.
8. ТАРАН, Н.; ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; МАЕВ, С.; ВЕНГЕР, И.; ГЕЛЬМИЧ, Т.; КИРВАС, Е.; ХАРЯ, Г. Избыток меди при вирусном гепатите С – взаимосвязь с активностью воспалительного процесса и вирусной инфекцией. *Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. **2015**, №5, приложение № 46, 295. ISSN 1382-4376.

2016

9. BURISCH, J.; GERDES, U.; ȚURCAN, S.; et al. The occurrence of anaemia and anaemia subtypes during the first year of disease in an east-west european inception cohort – an ECCO-EpiCom cohort study. 24th United European Gastroenterology Week, Vienna, 15-19 oct. **2016**.
10. HOTINEANU, V.; HOTINEANU, A.; DUMBRAVA, V.; TARAN, N.; BURGOCI, S.; PELTEC, A.; IVANCOV, G.; CAZAC, A. Transplant hepatic adult-adult de la donator viu. Congresul Național de Chirurgie **2016**. Al V-lea Congres Național de Chirurgie de Urgență și Traumă. Sinaia, România. 1-4 iunie **2016**.
11. HOTINEANU, V.; HOTINEANU, A.; IVANCOV, G.; BURGOCI, S.; SÎRGI, V.; CAZACU, D.; TARAN, N.; PELTEC, A.; CAZAC, A. Transplant hepatic integru de la donatori vârsnici aflați în moarte cerebrală. Congresul Național de Chirurgie **2016**. Al V-lea Congres Național de Chirurgie de Urgență și Traumă. Sinaia, România. 1-4 iunie **2016**.
12. LUPAȘCO, D. Importanța dietei bogate în triptofan pentru producerea serotoninei. Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă. România, Cluj-Napoca 8 -11 iunie **2016**.
13. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I. Disbalance in cAMP-cGMP-cortisol system – pathogenetic link in the onset of depression in chronic viral hepatitis. Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă. România, Cluj-Napoca 8 -11 iunie **2016**.
14. TARAN, N.; BEREZOVSICAIA, E.; LUPAȘCO, I. Calitatea vieții după transplant hepatic la pacienții cu ciroză hepatică virală. Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă. România, Cluj-Napoca 8 -11 iunie **2016**.
15. ȚURCAN, S. IBD Epidemiology in Moldova. 8th national symposium on inflammatory bowel diseases. România, București 29 septembrie-1 octombrie **2016**.

16. VENGHER, I. Mecanisme biologice și psihogene ale depresiei la pacienții cu hepatite cronice virale. Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă. România, Cluj-Napoca 8 -11 iunie **2016**.

2017

17. BEREZOVSICAIA, E.; LUPAȘCO I. Asthenic syndrome as a manifestation of chronic stress in patients with chronic viral hepatitis. *Conferința Națională de Medicină Psihosomatică*. România, Brașov, 20-21 octombrie, **2017**.
18. BURISCH, J., HALFVARSON, J... TURCAN, S. et al. The risk of proximal disease extension in patients with limited ulcerative colitis in a prospective European population-based inception cohort – the ECCO-Epicom cohort. *25th United European Gastroenterology Week, Barcelona*, 18-21.10.17
19. DUMITRASCU, D.L.; LUPASCO, I. How will impact the advent of Rome IV proceedings the psychosomatic approach of functional gastrointestinal disorders? *5th Annual Scientific Conference of the European Association of Psychosomatic Medicine EAPM*. Barcelona, 28th june – 1st july. CO-255
20. LUPASCO, I. Hemostasis disbalance in chronic diffuse liver diseases. *Simpozionul Româno-Italian de Gastroenterologie*. România, Cluj-Napoca, 5-8 aprilie, **2017**.

2019

1. LUPAȘCO, IU. Sindromul metabolic ca o verigă patogenetică a cancerului hepatocelular. Masa rotunda Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *GASTRO 2019. Al 39-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă*. România, Timișoara, 6-8 iunie, **2019**.
2. ȚURCAN, S. Chronic constipation: management and treatment approach. *International Summit of modern approaches in treatment of internal diseases*. Kiev, Ucraina, 15-17 martie **2019**.

din țară

- Naționale

2014

1. LUPAȘCO, Iu. Insuficiența exocrină a glandei pancreatice. Aspecte contemporane de tratament. *Masa rotundă Posibilități farmacologice în asigurarea sănătății digestive*. Chișinău, 30 martie **2014**.
2. DUMBRAVA, V.-T. I Sindromul dolo în pancreatitele cronice. Rolul fermenților și preparatelor spasmolitice. *Masa rotundă Posibilități farmacologice în asigurarea sănătății digestive*. Chișinău, 30 martie **2014**.

3. ȚURCAN, S. Aspecte gastroenterologice ale sindromului metabolic. *Seminar interactiv pentru medici gastroenterologi și infecționiști*. Chișinău, 26 martie **2014**.
4. ȚURCAN, S. Tulburări funcționale ale tractului biliar. *Seminar interactiv pentru medici de familie*. Chișinău, 2 , 9 aprilie **2014**.
5. ȚURCAN, S. Dispepsia funcțională. *Conferința Itomed – prokineticul contemporan în tratamentul maladiilor tractului gastrointestinal*. Chișinău, 17 aprilie **2014**.
6. ȚURCAN, S. Colita? Enterololita? Tactica medical?. *Conferința pentru medici de familie*
Chișinău, 14 mai **2014**.
7. ȚURCAN, S. Хроническая абдоминальная боль дифференцированный подход к диагностике и лечению. *Региональная конференция*. Rîbnița 22 mai **2014**.
8. ȚURCAN, S. Хроническая абдоминальная боль дифференцированный подход к диагностике и лечению. *Региональная конференция*. Camenca, 29 mai **2014**.
9. ȚURCAN, S. Aspecte gastroenterologice ale sindromului metabolic. *Societatea Endocrinologilor* . Chișinău, 6 iunie **2014**.
10. VENGER, I. Boala de reflux gastroesofagian la gravide. *Societatea ginecologilor*. Chișinău, 2 iunie **2014**.
11. ȚURCAN, S. Pancreatita cronică. *Conferința pentru medici de familie*. Bălți, 4 iunie **2014**.
12. DUMBRAVA, V. Sindromul doloar în pancreatitele cronice. Rolul fermenților și preparatelor spasmolitice. *Seminarul interactive*. Chișinău, 19 iunie **2014**.
13. VENGER, I. Boala de reflux gastroesofagian și alte stări acid-dependente. *Conferința pentru Farmaciști*. Chișinău, 22 iunie **2014**.
14. ȚURCAN, S. Sindrom de intestine iritabil. Unde suntem? *Conferința pentru medici de familie*. Chișinău 9 iulie **2014**.
15. VENGER, I. Boala de reflux gastroesofagian. *Societatea medicilor de familie*. Chișinău, 28 septembrie **2014**.
16. DUMBRAVA, V. AUDC în tratamentul bolilor hepatice. *Conferința regională*. Tiraspol, 30 septembrie **2014**.
17. LUPAȘCO, IU. Язвнная болезнь. Клинико – параклинические особенности язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. *Conferința regională*. Tiraspol, 30 septembrie **2014**.
18. VENGER, I. Роль H2 – блокаторов в современной тактике лечения Boala de reflux gastroesofagian. *Conferința regională*. Tiraspol, 30 septembrie **2014**.

19. CHIRVAS, E., „Deregările statutului imun la pacienții cu astm bronșic și infecția ocultă cu HBV. *Conferința consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 15–17 octombrie **2014**.
20. LUPAȘCO, IU. Eficacitatea terapiei cu telbivudina la bolnavii cu hepatita cronică virală B. *Conferința consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 15–17 octombrie **2014**.
21. TUROV, V.; TOCAN, A. Eficacitatea terapiei antivirale la bolnavii cu hepatita cronică virală C. *Conferința consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 15–17 octombrie **2014**.
22. ȚURCAN, S. Aspecte gastroenterologice ale sindromului metabolic. *Региональная конференция*. Тирасполь, **2014**
23. LUPAȘCO, IU., Maladiile alcool-asociate ale ficatului. *Conferința Națională „Abordări contemporane în diagnosticul și tratamentul maladiilor digestive”*. Chișinău, 21 octombrie **2014**.
24. ȚURCAN, S. Dereglări de diagnostic. Abordări clinice. *Conferința Națională „Abordări contemporane în diagnosticul și tratamentul maladiilor digestive”*. Chișinău, 21 octombrie **2014**

2015

1. ȚURCAN, S. „Aspecte gastroenterologice ale sindromului metabolic”. Conferința practică regională. Orhei, 18 martie **2015**.
2. ȚURCAN, S. „Aspecte gastroenterologice ale sindromului metabolic”. Conferința științifico-practică regională. Bălți, 25. Martie **2015**.
3. ȚURCAN, S. „Durere funcțională. Sindrom de intestin iritabil. Algoritm de conduită clinică”. Conferința „Aspecte actuale gastroenterologice”. Chișinău, 20 martie **2015**.
4. ȚURCAN, S. „Microbiota intestinală și bolile intestinale inflamatorii”. Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 25-26 iunie **2015**.
5. ȚURCAN, S. „Нарушения пищеварения. Подходы к диагностике и лечению”. Seminar interactiv pentru medici gastroenterologi, interniști. Tiraspol, 15 mai **2015**.
6. VENGHER, I. „Aspecte psihosomatice în hepatitele cronice virale”. Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 25-26 iunie **2015**.

2016

1. CHIRVAS, E. Particularitățile funcției pulmonare la pacienții cu HBV infecție. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 18-21 octombrie **2016**
2. CEBANU, E. (cond. șt. –Lupașco Iu., dr. șt.med., conf. univ.) Mesagerii intracelulari cAMP și cGMP la pacienții cu patologie hepatică. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 18-21 octombrie **2016**
3. DUMBRAVA, V.-T. Fiziologia ficatului. Aspecte de patofiziologie în diverse boli ale ficatului. Lecturi de iarnă Ediția a XII-a patologia chirurgicală a ficatului. Aspecte de diagnostic și tratament. Metodologie didactică. Chișinău, 25-29 ianuarie **2016**.

2017

1. BEREZOVSICAIA, E.; DUMBRAVA, V.T. Afecțiunile psihoemoționale la pacienții cu hepatite cronice virale. *Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova, Ediția 2017 dedicată anului Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-17 iunie, **2017**.
2. CHIRVAS, E. Particularitățile funcției pulmonare la pacienții cu infecția ocultă HBV. *Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova, Ediția 2017 dedicată anului Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-17 iunie, **2017**.
3. DUMBRAVA, V.-T. Realizările științifice în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei în IMSP SCR din RM. *Conferința Aniversară a IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga" la 200 ani de la fondare*. Chișinău, 6 octombrie, **2017** (raport în plen).
4. GRIBINIUC, A.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; VENGHER, I. Particularitățile patologiei alergice la bolnavii cu afecțiuni ale tubului digestiv. *Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova, Ediția 2017 dedicată anului Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-17 iunie, **2017**.
5. HAREA, G. hepatita cronică virală C, steatoza hepatică și insulinorezistența: o simplă asociere sau ceva mai mult? *Conferința Științifică anuală consacrată Aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-20 octombrie, **2017**.
6. LUPAȘCO, I. Fiziopatologia hemostazei în bolile cronice ale ficatului. *Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova, Ediția 2017 dedicată anului Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-17 iunie, **2017**.

7. TARAN, N.; DUMBRAVA V.T.; LUPASCO I.; HOTINEANU, A.; HAREA, G. Particularitățile hemostazei la pacienții după transplant hepatic. *Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova, Ediția 2017 dedicată anului Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-17 iunie, **2017**.
8. VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; GRIBINIUC, A.; LUPAȘCO, D. metabolismul intestinal al histaminei și simptomele digestive: rolul microbiotei și a alimentației. *Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova, Ediția 2017 dedicată anului Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 16-17 iunie, **2017**.

2018

1. BEREZOVSICAIA, E. Particularitățile psihologice la bolnavii cu pancreatită cronică. *Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova (ediția 2018)*, Chișinău, 22-23 iunie **2018**.
2. BEREZOVSICAIA, E. Starea sănătății psihologice la pacienți cu patologii digestive. *Conferința cu genericul „Actualități în diagnosticul și tratamentul patologiilor digestive și pancreatice”*, or. Comrat, 20 aprilie **2018**
3. CHIRVAS, E. Sindrom colestatic la un pacient cu sindrom diseminat și cavitătar pulmonar (caz clinic). *Conferința cu tematica “Sarcoidoza extrapulmonară – dificultăți de diagnostic și tratament”*. Chișinău, 13 februarie, **2018**.
4. GHELIMICI, T.. Stresul oxidativ și peroxidarea lipidelor în mucoasa gastrică la bolnavii H.pylori pozitivi cu patologie hepatică concomitentă. „*Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu*”, or. Chișinău, 15–19 octombrie **2018**.
5. HAREA, G. Boala de reflux gastroesofagian la intersecția mai multor patologii pulmonare - repere de diagnostic și tratament. *Conferința cu tematica “Tusea cronică la intersecția patologiilor pulmonare și digestive”*, Chișinău, 16 ianuarie, **2018**.
6. HAREA, G. Sindromul de insulinorezistență. *Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din republica moldova (ediția 2018)*, Chișinău, 22-23 iunie **2018**.
7. LUPAȘCO, Iu. Actualități în practica de zi a gastroenterologului. *Conferința științifico-practică cu genericul: “Actualități în diagnostic și tratament în gastroenterologie”*, mun. Chișinău 22 februarie **2018**.
8. LUPAȘCO, Iu. Antioxidanți și suplimente nutriționale în steatohepatita nonalcoolică. ”*Curs intensiv interdisciplinar consacrat Zilei Internaționale a steatohepatitelor nonalcoolice*”, mun. Chișinău 12 iunie **2018**.
9. LUPAȘCO, Iu. Semnificația clinică a insuficienței exocrine pancreatice pentru pacient și medic. Recomandările actuale de diagnostic și tratament, bazate pe dovezi ale Asociației

- Gastroenterologie Europene. Conferința cu genericul „Actualități în diagnosticul și tratamentul patologiilor digestive și pancreatice”, or. Comrat, 20 aprilie **2018**
10. LUPAȘCO, IU. Terapia de substituție a insuficienței pancreatice exocrine. Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova (ediția **2018**), Chișinău, 22-23 iunie **2018**.
 11. LUPAȘCO, Iu. Ucerul gastric și duodenal, opțiuni de diagnostic și tratament în viziunea MAAСТPИHT V. Conferința cu genericul „Actualități în diagnosticul și tratamentul patologiilor digestive și pancreatice”, or. Comrat, 20 aprilie **2018**
 12. LUPAȘCO, Iu.; DUMBRAVA, V.T .Sindrom metabolic – în oglinda istorică și realitatea vieții contemporane. Conferința științifică națională consacrată jubileului de 90 ani din ziua nașterii academicianului Boris Melnic. Chișinău, 12 februarie, **2018**. (raport în plen).
 13. TARAN, N. Alimentația pacientului cu ciroză hepatică decompensată. Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova (ediția **2018**), Chișinău, 22-23 iunie **2018**.
 14. VENGER, I. Pancreatita cronică și insuficiența funcției exocrine a pancreasului. Școala de vară de gastroenterologie și hepatologie din Republica Moldova (ediția **2018**), Chișinău, 22-23 iunie **2018**.
 15. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. Методы диагностики тревожности у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени (систематический обзор). Conferința științifică națională consacrată jubileului de 90 ani din ziua nașterii academicianului Boris Melnic. Chișinău, 12 februarie, **2018**. (raport în plen).

2019

1. GRIBINIUC, A. Art lecture –Tulburări gastrointestinal prin prisma abordării individualizate. Conferința științifico-practică ”Abordarea multidisciplinară în cadrul patologiilor hepatobiliare și digestive”. Chișinău, 23 mai, **2019**.
2. LUPAȘCO, IU. Actualități în practica de zi a hepatologului . Conferința științifico-practică ”Simptomele nespecifice în maladiile hepatice: de la markerii biochimici la practica clinică”. Chișinău, 11 iunie, **2019**.
3. LUPAȘCO, IU. Art lecture – Disfuncția vezicii biliare și a sfincterului Oddi. Conferința științifico-practică „Aspecte noi în gastroenterologia clinică”. Anenii Noi, 11 aprilie, **2019**.
4. LUPAȘCO, IU. Art lecture –Remedii naturiste aplicate în patologiile digestive. Conferința științifico-practică ”Actualități în gastroenterologia clinică”. Cahul, 10 aprilie, **2019**.
5. LUPAȘCO, IU. Art lecture –Remedii naturiste aplicate în patologiile digestive. Conferința științifico-practică ”Abordarea multidisciplinară a patologiilor hepatice și digestive”. Bălți, 14 mai, **2019**.

6. LUPAȘCO, IU. Art lecture –Utilizarea preparatelor bioregulatorii complexe în patologii hepatobiliare . *Conferința științifico-practică ”Abordarea multidisciplinară în cadrul patologiilor hepatobiliare și digestive”*. Chișinău, 23 mai, **2019**.
7. LUPAȘCO, IU.; Berezovscaia , E. Sindromul astenic ca manifestare a stresului cronic la pacienții cu hepatita cronică virală. *Conferința științifico-practică ”Simptomele nespecifice în maladiile hepatice: de la markerii biochimici la practica clinică”*. Chișinău, 11 iunie, **2019**.
8. ȚURCAN, S. Fatigabilitatea în afecțiunile hepatice. *Conferința „Actualități în patologia hepatică și afecțiunile funcționale pancreato-biliare”*. Chișinău, 27 septembrie, **2019**.
9. VENGER, I. Art lecture – Pancreatita cronică cu insuficiența exocrină, aspecte moderne de tratament. *Conferința științifico-practică „Aspecte noi în gastroenterologia clinică”*. Anenii Noi, 11 aprilie, **2019**.

- Naționale cu participare internațională:

2014

1. ROMANCIUC, I. (VENGER, I.). Aspecte moderne de diagnostic și tratament ale BRGE (Protocol Clinic Național)”. *Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău, 20 iunie **2014**.
2. TCACIUC, E.; ȚURCAN, S. Itomed – un prokinetic nou în clinica de gastroenterologie. *Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău, 20 iunie **2014**.
3. LUPAȘCO, Iu. IPP în tratamentul maladiilor acid-dependente. *Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău, 20 iunie **2014**.
4. ȚURCAN, S. Aspecte moderne de diagnostic, tratament și profilaxie a colitei ulceroase nespecifice (Protocol Clinic Național). *Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău, 20 iunie **2014**.
5. LUPAȘCO, Iu. Tratamentul infecției HCV cu Interferon pegilat $\alpha 2\beta$ și Ribavirină. *Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău, 20 iunie **2014**.
6. HAREA, Gh. Aspecte moderne de diagnostic, tratament și profilaxie a ficatului gras nonalcoolic (Protocol Clinic Național). *Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău, 20 iunie **2014**.
7. DUMBRAVA, V.-T. „Acidul ursodeoxicolic în tratamentul bolnavilor cu patologie hepatică. *Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău, 20 iunie **2014**.

8. HAREA, Gh. Biozar în clinica de Boli interne. *Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională*. Chișinău, 20 iunie **2014**.
9. LUPAȘCO, Iu. Modificările hormonilor axului hipotalamo-hipofizo-suprarenali la pacienții cu hepatite cronice. *Primul Congres Național al Societății Endocrinologilor cu participare internațională*. Chișinău, 9-11 octombrie **2014**.
10. HAREA, Gh. Insulinorezistența la pacienții cu hepatita cronică virală C. *Primul Congres Național al Societății Endocrinologilor cu participare internațională*. Chișinău, 9-11 octombrie **2014**.

2015

1. BEREZOVSICAIA, E., LUPAȘCO, Iu. Poster „Deregări psihosomatice la pacienții cu hepatita cronică virală”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.
2. CEBANU, E., RAILEANU, L. „Manifestări extrahepatice la nivelul hormonilor sexuali feminini în hepatitele cronice virale”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.
3. CHIRVAS, E. „Astmul bronșic și patologia hepatică – probleme și soluții”. Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 25-26 iunie **2015**.
4. CHIRVAS, E., DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, Iu. Poster „Modificări imunologice la pacienții cu hepatita cronică de etiologie HBV (forma HBsAg -)”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.
5. CUMPĂȚĂ, V., TOCAN, A. „Manifestări extrahepatice la nivelul hormonilor sexuali masculini în hepatitele cronice virale”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.
6. DUMBRAVA, V. „Hepatoprotectorii în tratamentul patologiei hepatice”. Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 25-26 iunie **2015**.
7. DUMBRAVA, V., LUPAȘCO, Iu. „Rolul Savanților USMF „Nicolae Testemițanu” în dezvoltarea Disciplinei Gastroenterologie și Hepatologie în Republica Moldova”. Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 25-26 iunie **2015**.

8. GHELIMICI, T., LUPAȘCO, Iu., DUMBRAVA, V. Poster „Hepatita cronică virală C asociată cu patologia zonei gastroduodenale”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.
9. GRIBINIUC, A.; DUMBRAVA, V. Poster „Noi abordări în managementul urticariei cronice”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.
10. HAREA, Gh. „Insulinorezistența în steatoza hepatică și în hepatitele cronice virale”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.
11. LUPAȘCO, Iu. „Acidul ursodeoxicolic în tratamentul maladiilor hepatice, ale căilor biliare și a vezicii biliare”. Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 25-26 iunie **2015**.
12. LUPAȘCO, Iu. „Aspecte contemporane în utilizarea preparatelor prokinetice”. Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 25-26 iunie **2015**.
13. LUPAȘCO, Iu. „Hepatite cronice și hormonii axului hipofizar gonadic”. Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 25-26 iunie **2015**.
14. TOCAN, A. Poster „Răspunsul virusologic la pacienții cu HCV sub terapia antivirală cu Pegasys și Ribaverină”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.
15. TUROV, V. Poster „Telbivudina în hepatita cronică virală B”. Conferința științifică aniversară, consacrată jubileului de 70 de ani IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 5 octombrie **2015**.

2016

1. BEREZOVSCHAIA, E.; TARAN, N.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; HOTINEANU, V.; HOTINEANU, A. Calitatea vieții la pacienții pre- și posttransplant. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „*Actualități în gastroenterologie și hepatologie*”. Chișinău, 16 iulie **2016**.
2. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V. Interrelația astmului bronșic cu infecția cronică virală B prin prisma dereglărilor imune. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „*Actualități în gastroenterologie și hepatologie*”. Chișinău, 16 iulie **2016**.

3. DUMBRAVA, V.-T. Aminoacizii în tratamentul bolilor cronice difuze ale ficatului. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016. (raport în plen)
4. HAREA, G.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V. Particularitățile hemodinamicii arteriale hepatice la bolnavii cu hepatite cronice virale C. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016.
5. LUPAȘCO, I. Momente cheie de ajustare al tratamentului hepatitei cronice virale C conform protocolului național PCN 2015. Conferința Națională cu participare internațională „Actualizare de diagnostic și tratament în hepatitele cronice virale”. Chișinău, 26 februarie 2016.
6. LUPAȘCO, I. Esofagitele – formele rare. Posibilitatea de tratament neinvaziv contemporan. Conferința științifico-practică cu participare internațională „La limita dintre funcțional și organic în patologia digestivă”. Chișinău, 11 martie 2016.
7. LUPAȘCO, I. Inhibitorii pompei de protoni în tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016. (raport în plen)
8. LUPAȘCO, I. Rolul prokineticelor în tratamentul maladiilor gastro-duodenale. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016.
9. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; CEBANU, E. Nucleotidele ciclice AMPc și GMPc și patologia ficatului. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016.
10. VENGHER, I. Metabolismul serotoninei în hepatita cronică virală C și depresia. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016.
11. ЦУРКАН, С. Эффективность применения прокинетики Итоприд в лечении сочетанных дисфункциях желудочно-кишечного тракта. Международная летняя сессия PRO.MED. Praha.UA. Украинско-Молдавский диспут. Chișinău, 21 -22 septembrie 2016. (raport în plen)

2017

1. ARDELEANU, D.; PELTEC, A.; HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; TARAN, N.; IVANCOV, G.; TCACIUC E.. Ciroza hepatica decompensata- provocari si posibilitati.

Congresul III de Medicina Interna cu participare internațională. *Congresul III de Medicină Internă cu participare internațională*. Chișinău, 24-25 octombrie, **2017**.

2. **DUMBRAVA, V.-T.**; LUPAȘCO, I.; VENGHER, I.; BEREZOVSCAIA, E.; LUPAȘCO, D. Sindromul metabolic și cancerul hepatocelular – viziunea nouă a interconexiunii. A *XX-a Conferință Națională de Gastroenterologie și Hepatologie, cu participare internațională, 29 noiembrie 2017 (raport în plen)*.
3. **DUMBRAVA, V.-T.**; LUPAȘCO, I.; LUPAȘCO, D. Mecomorivital în tratamentul patologiilor hepatice. A *XX-a Conferință Națională de Gastroenterologie și Hepatologie, cu participare internațională, 29 noiembrie 2017*.
4. **GHELIMICI, T.**; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; HAREA, G. Aspecte de diagnostic neinvaziv al miocardiopatiei în cadrul sindromului hepatopulmonar. *Congresul III de Medicină Internă cu participare internațională*. Chișinău, 24-25 octombrie, **2017**.
5. LUPAȘCO, I. Sindromul metabolic în cadrul BCDF. *Congresul III de Medicină Internă cu participare internațională*. Chișinău, 24-25 octombrie, **2017**.
6. **LUPAȘCO, I.**; DUMBRAVA, V.-T.; BUNIC, G. Metodele noninvazive în diagnosticul precoce ale cancerului gastric și posibilități de profilaxie. A *XX-a Conferință Națională de Gastroenterologie și Hepatologie, cu participare internațională, 29 noiembrie 2017*.
7. **VENGHER, I.**; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; BUNIC, G. Stările precanceroase ale esofagului. Riscuri și profilaxie. A *XX-a Conferință Națională de Gastroenterologie și Hepatologie, cu participare internațională, 29 noiembrie 2017*.
8. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.; ГОЛОВАТЮК, Л. Понятие «личная ответственность» в научной литературе и его характеристика с позиции психосанокреатологии. *Conferența științifică națională cu participare internațională a USM - Integrare prin cercetare și inovare*. Chișinău, 9-10 noiembrie, **2017**.

2018

1. LUPAȘCO, Iu Nutriția în boli hepatice cronice. „*Curs intensiv de hepatologie (cu participare internațională) cu genericul: Hepatopatia cronică. Update 2018*”.or. Chișinău, 29 mai **2018**
2. PELTEC, A.; TARAN, N. Transplantul hepatic. Cine sunt recipienții și cine sunt donatorii? „*Curs intensiv de hepatologie cu participare internațională. Hepatopatia cronică.Update 2018*”. or. Chișinău, 29 mai **2018**.

POSTERE

- din străinătate

2015

1. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I.; TARAN, N. Prolactin kinetics in patients with chronic hepatitis B. *J. Hepatology International*. Conference Abstracts 24th Annual Conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, 9 (suppl 1), S24. ISSN: 1936-0533 (IF: 2,468).
2. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I.; TARAN, N.; CHIRVAS, E. Testosterone levels in different chronic diffuse liver diseases. *J. Hepatology International*. Conference Abstracts 24th Annual Conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, 9 (suppl 1), S90. ISSN: 1936-0533 (IF: 2,468).
3. LUPAȘCO, I. Corticotropin and cortisol kinetics in chronic HBV infection. *European Journal of Clinical Investigation. Materials of 49th Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation*. Cluj-Napoca, Romania, 2015, 45(s2), 93-97. doi: 10.1111/eci.12437
4. HOTINEANU, V.; HOTINEANU, A.; TARAN, N.; LUPASCO, I.; PELTEC, A.; IVANCOV, G. Liver transplant experience in Republic Moldova. *J. Hepatology International*. Conference Abstracts 24th Annual Conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, 9 (suppl 1), S348. ISSN: 1936-0533 (IF: 2,468).
5. VENGHER, I.; LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; TARAN, N.; HAREA, G.; CHIRVAS, E. The impact of the affective state on the satisfaction regarding treatment outcomes in patients with chronic viral hepatitis. *J. Hepatology International*. Conference Abstracts 24th Annual Conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, 9 (suppl 1), S283. ISSN: 1936-0533 (IF: 2,468).

2016

1. BURISCH, J.; GERDES, U.; ȚURCAN, S.; et al. Frequency of anaemia and anaemia subtypes in east-west european inception cohort: an ECCO-EpiCom cohort study. 11th Congress of ECCO. Amsterdam, 16-19 march, 2016
2. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; HAREA, G.; GHELIMICI, T. The humoral immunological profile of patients with chronic hepatitis B infection (HBsAg-negative/anti-Hbcor-positive serologic status) in association with asthma. Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă. România, Cluj-Napoca 8 -11 iunie 2016.
3. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I.; TARAN, N. The cellular immunological profile in patients with chronic hepatitis B infection (HBsAg-negative/Anti-HBcor-pozitive serologic status) in association with asthma. 3rd UpDate on Hepatology. Bucharest, Romania, 28th-29th april 2016

4. DUMBRAVA V.-T., CEBANU E., CUMPATA V., RAILEANU L., TOCAN A., URSACHII C. Metabolic syndrome and hepatic steatopsis. 3rd UpDate on Hepatology. Bucharest, Romania, 28th-29th april 2016
5. HAREA, G.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; CHIRVAS, E. Effects of steatosis on hepatic arterial hemodynamics in patients with chronic viral hepatitis C. Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă. România, Cluj-Napoca 8 -11 iunie 2016.
6. LUPAȘCO, I. Stress hormones in the HBsAg negative form of HBV infection. 3rd UpDate on Hepatology. Bucharest, Romania, 28th-29th april 2016
7. LUPAȘCO, I.; BEREZOVSICAIA, E.; GLIJIN, A. Psychosomatic disorders in patients with chronicviral hepatitis. Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă. România, Cluj-Napoca 8 -11 iunie 2016.
8. LUPAȘCO, I.; IONAȘCU, M.; CAZACOV, V. Clinic-evolutive peculiarities in patients with hepatic cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă. România, Cluj-Napoca 8 -11 iunie 2016.
9. VEGH, Z.; BURISCH, J.; TURCAN, S.; et al. Medical therapy, surgery and hospitalizatuion rates during the 2-eand 3-year follow-up of the 2011 ECCO-EpiCom cohort. 24 th United European gastroenterology Week. Viena 15-19 oct. 2016.
10. VEGH, Z.; BURISCH, J.; TURCAN, S.; et al. Medical therapy, surgery and hospitalization rates during the 2-and 3-year follow-up of the 2011 ECCO-EpiCom cohort. 11th Congress of ECCO. Amsterdam, 16-19 march, 2016.
11. VENGER, I.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; CHIRVAS, E.; HAREA, G. The possible relationship between hepatocytolysis and impaired metabolism of serotonin in depressed patients with chronic viral hepatitis. 3rd UpDate on Hepatology. Bucharest, Romania, 28th-29th april 2016
12. ГЕЛЬМИЧ, Т.; ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; ТАРАН, Н. Хронические вирусные-микст гепатиты. XXI ежегодный Российский конгресс „Гепатология сегодня”. 18-20 марта, Москва, Россия.
13. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; КИРВАС, Е.; ТАРАН, Н.; ВЕНГЕР, И.; ГЕЛЬМИЧ, Т.; ХАРЯ, Г. Церулоплазмин как не энзимный маркер активности воспалительного процесса в печени у больных хроническим гепатитом HBV. XXI ежегодный Российский конгресс „Гепатология сегодня”. 18-20 марта, Москва, Россия.
14. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; ТАРАН, Н.; ВЕНГЕР, И.; ГЕЛЬМИЧ, Т.; КИРВАС, Е.; ХАРЯ, Г. Определение глутатион-пероксидазы у пациентов с хроническим

вирусным гепатитом В, форма HBeAg – при различной степени активности воспалительного процесса. XXI ежегодный Российский конгресс „Гепатология сегодня”. 18-20 марта, Москва, Россия.

15. ЛУПАШКО, Ю.; ДУМБРАВА, В.; ХАРЯ, Г.; ТАРАН, Н.; ЧЕБАНУ, Е.; УРСАКИЙ, К.; РАИЛЯНУ, Л. Метаболический синдром и хронические диффузные заболевания печени. XXI ежегодный Российский конгресс „Гепатология сегодня”. 18-20 марта, Москва, Россия.

2017

1. CHIRVAS, E.; LUPASCO I.; DUMBRAVA, V.T.; HAREA, G.; TARAN, N.; VENGHER, I.; GHELIMICI, T. Lung function indicators in patients with chronic viral infection B. *The XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. Bucharest, june 20-24, 2017. PP 131.
2. CHIRVAS, E.; LUPASCO I.; DUMBRAVA, V.T.; HAREA, G.; VENGHER, I.; TARAN, N. Peculiarities of lung function in patients with chronic hepatitis B serological variant HBsAg neg/ anti HBcore pos. *4th UpDate on Hepatology Course. Hepatology 2017 – A panoramic view*. Romania, Bucharest, 6-7 april, 2017.
3. DRANGOI, I.; TARAN, N.; HOTINEANU, A.; PELTEC, A. Evaluation of liver transplantation waiting list structure from Republic of Moldova. *4th UpDate on Hepatology Course. Hepatology 2017 – A panoramic view*. Romania, Bucharest, 6-7 april, 2017.
4. DUMBRAVA V-T.; LUPAȘCO IU.; GRIBINIUC A.; VENGHER I. Metoda de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian. *Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Invenții PRO INVENT, ediția XV, Cluj Napoca, România, 22 – 24 martie 2017.*
https://proinvent.utcluj.ro/cataloge/Pro_Invent_2017.pdf
5. DUMBRAVA V-T.; LUPAȘCO IU.; GRIBINIUC A.; VENGHER I. Method for diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation, 9th Edition*. Iași România, 25-27 May, 2017. MD-26.
<http://www.euroinvent.org/cat/E2017.pdf>
6. FALAH, MOHAMAD; TARAN, N.; HOTINEANU, A.; PELTEC, A. The efficacy of MELD score in prediction liver transplantation Waiting list. *4rd UpDate on Hepatology Course Hepatology 2017- A panoramic view*. Bucharest, Romania, april 6-7 2017.
7. LUPASCO, I.; CHIRVAS, E.; DUMBRAVA, V.-T. Correlation between lung function and humoral immune profile in patients with chronic viral infection HBV serologic form HBsAg positive/ anti HBcor positive. *The XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. Bucharest, june 20-24, 2017. PP 078.

8. LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V.T.; DUMITRASCU, D.L.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA, E. System ACTH – sexual hormones – CAMP as a pathogenic link of stress condition in chronic viral hepatitis. *5th Annual Scientific Conference of the European Association of Psychosomatic Medicine EAPM*. Barcelona, 28th june – 1st july. P 125(110).
9. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; DUMITRAȘCU, D.L.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA, E. The role of stress hormones and gastrin in gastroduodenal dysfunction in patients with chronic viral hepatitis. *Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central-East European Meeting*. Iasi, 16th-18th of March 2017, 2017, suppl 1, p.25-26. ISSN: 1841-8724. <http://www.jgld.ro/wp/y2017/n1/supplement1.pdf>
10. LUPASCO, I.; TARAN, N.; BEREZOVSICAIA, E.; DUMBRAVA, V.T.; HOTINEANU, A. Quality of life and severity of encephalopathy in patients with viral liver cirrhosis before and after liver transplantation. *5th Annual Scientific Conference of the European Association of Psychosomatic Medicine EAPM*. Barcelona, 28th june – 1st july. P 101(148)
11. TARAN, N.; HOTINEANU, A.; HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; LUPASCO, I.; PELTEC, A. Antiviral therapy impact in liver transplant recipients from Republic of Moldova. *The XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. Bucharest, june 20-24, 2017. PP 122.
12. TURCANU, A.; PITEL, E.; DUMBRAVA, V.T.; TOFAN-SCUTARU, L.; BERLIBA, E.; TARAN, N. Detection of autoantibodies remains critical for the diagnosis of autoimmune liver disease. *4th UpDate on Hepatology Course. Hepatology 2017 – A panoramic view*. Romania, Bucharest, 6-7 april, 2017.
13. VENGHER, I.; LUPASCO, I.; BEREZOVSICAIA, E. The characteristics of the personality profile measured by MMPI in depressive patients with chronic viral hepatitis. *4th UpDate on Hepatology Course. Hepatology 2017 – A panoramic view*. Romania, Bucharest, 6-7 april, 2017.
14. VENGHER, I.; LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V. The sleep disturbances as a part of depressive construct in patients with chronic viral hepatitis. *The XXXVIIth National Congress of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. Bucharest, june 20-24, 2017. PP 005.
15. VENGHER, I.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T. The onset of reflux and dyspeptic symptoms after detection of chronic viral hepatitis. *Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central-East European Meeting*. Iasi, 16th-18th of March 2017, Poster 42. <http://www.jgld.ro/wp/y2017/n1/supplement1.pdf>

- 1 BERLIBA, E.; TCACIUC, E.; TOFAN-SCUTARU, L.; DUMBRAVA, V.; PELTEC, A.; TURCANU, A.. Frecvența diferitor autoanticorpi la pacienții cu hepatită autoimună. *38 Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă*. Craiova, Romania, 2018, 24-26 Mai 2018, p.33, PP.115. ISSN-L2457-3876.
2. CHIRVAS, E.; TARAN, N.; LUPAȘCO, Iu.; DUMBRAVA, V.-T.; GHELMICI, T.; HAREA, Gh. Pulmonary function indicators in patients with liver cirrhosis of viral etiology B and D. *5th UpDate on Hepatology Course „Best Practices in Clinical Hepatology”*. București, România, 26-27 aprilie, 2018.
3. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, Iu.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Method for determining the degree of severity of gastresophageal reflux Disease. *Proceedings of the 10th edition of EUROINVENT European Exhibition of Creativity and Innovation* 17-19 may, 2018. Iași România. pp.198-199. ISSN print 2601-4564, online 2601-4572
4. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, Iu.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Method for determining the degree of severity of gastresophageal reflux Disease. *Catalog PRO INVENT 2018. Salonul Internațional al Cercetării științifice, Inovării și Inventicii*. Ediția XVI. Cluj Napoca, România, 21-23 martie 2018, p 184-185. U.T.Press. ISBN 978-606-737-288-5
5. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, Iu.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Method for determining the degree of severity of gastresophageal reflux Disease. Volum INVENTICA, Iași, Romania, 27-29 iunie, 2018, p. 250.
6. GUDIMA, D.; TARAN, N.; TOFAN SCUTARU, L.; TURCANU, A.; TCACIUC, E.; HOTINEANU, A.; CODREANU, I.; PELTEC, A. Ciroza hepatică de etiologie virală D în Republica Moldova- prevalența și mortalitatea în lista de așteptare pentru transplant hepatic. *38 Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă*. Craiova, Romania, 2018, 24-26 Mai 2018, p.33, PP.123. ISSN-L2457-3876.
7. JUCOV, A.; TURCAN, S. Interrelația dintre colita ulcerativă și infecția cu virusul hepatitei B. *38 Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă*. Craiova, Romania, 24-26 Mai 2018, p.30, PP.55. ISSN-L2457-3876.
8. TARAN, N.; LUPAȘCO, Iu.; HOTINEANU, A.; HOTINEANU, V.; IVANCOV, GR.; BURGOCI, S.. Evoluția candidaților potențiali cu ciroză hepatică terminală, de etiologie virală D, aflați pe lista de așteptare din Republica Moldova. *38 Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă*. Craiova, Romania, 2018, 24-26 Mai 2018, p.34, PP.137. ISSN-L2457-3876.
9. ȚURCANU, A.; PASCAL, P.; TCACIUC, E.; PITEL, E.; DUMBRAVA, V.-T.; HASSAN, A.. Carcinomul hepatocelular și hepatita virală cronică în Republica Moldova. *38*

Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă. Craiova, Romania, 2018, 24-26 Mai 2018, p.34, PP.140. ISSN-L2457-3876.

10. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е. С.; ЛУПАШКО, Ю. А. Астения и нарушения эмоциональной сферы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2018, №5, приложение № 52. Материалы Двадцать четвертой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. 8-10 октября, Москва, Россия. стр.48. ISSN 1382-4376.

2019

1. BAZINET, M.; PANTEA, V.; PLACINTA, G.; MOSCALU, I.; CEBOTARESCU, V.; COJUHARI, L.; JIMBEI, P.; IAROVROI, L.; SMESNOI, V.; MUSTEATA, T.; JUCOV, A.; KRAWCZYK, A.; VAILLANT, A. Establishment of high rates of functional cure of HBeAg negative chronic HBV infection with REP 2139-Mg based combination therapy: Ongoing follow-up results from the REP 401 study. Journal of Hepatology, Abstract Book, Supplement N 1S vol. 70 April, FRI-210, 2019. Vienna, Austria, 2019, e486.
2. BAZINET, M.; PANTEA, V.; PLACINTA, G.; MOSCALU, I.; CEBOTARESCU, V.; COJUHARI, L.; JIMBEI, P.; IAROVROI, L.; SMESNOI, V.; MUSTEATA, T.; JUCOV, A.; KRAWCZYK, A.; VAILLANT, A. Evaluation of the safety and tolerability of transaminase flares during antiviral therapy in patients with HBeAg negative chronic HBV infection or HBV/HDV co-infection. Journal of Hepatology, Abstract Book, Supplement N 1S vol. 70 April, FRI-211, 2019. Vienna, Austria, 2019, e486.
3. BAZINET, M.; PANTEA, V.; PLACINTA, G.; MOSCALU, I.; CEBOTARESCU, V.; COJUHARI, L.; JIMBEI, P.; IAROVROI, L.; SMESNOI, V.; MUSTEATA, T.; JUCOV, A.; KRAWCZYK, A.; VAILLANT, A. Evaluation of the safety and tolerability of transaminase flares during antiviral therapy in patients with HBeAg negative chronic HBV infection or HBV/HDV co-infection. Abstract Book, EASL-AASLD HBV endpoints, 08-09 March, 2019. London, United Kingdom, 2019, p.21.
4. BAZINET, M.; PANTEA, V.; PLACINTA, G.; MOSCALU, I.; CEBOTARESCU, V.; COJUHARI, L.; JIMBEI, P.; IAROVROI, L.; SMESNOI, V.; MUSTEATA, T.; JUCOV, A.; KRAWCZYK, A.; VAILLANT, A. Establishment of high rates of functional cure of HBeAg negative chronic HBV infection with REP 2139-Mg based combination therapy: Ongoing follow-up results from the REP 401 study. . Abstract Book, EASL-AASLD HBV endpoints, 08-09 March, 2019. London, United Kingdom, 2019, p.5.
5. BEREZOVSCAIA, E.; LUPASCO, IU.; VENGHER, I. Quality Of Life In Patients With Chronic Hepatopathies. Meeting of Romanian Society of

NEUROGASTROENTEROLOGY Neurogastro, Abstracts Book, Iași, November 07-09 2019, P.6. p.29. ISSN print: 1841-8724, ISSN on-line: 1842-1121.

6. DUMBRAVA, V.; LUPASCO, I.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Method for determining the degree of severity of gastroesophageal reflux disease. International Exhibits EUROINVENT, the 11th edition. Iași, România, 2019.
7. LUPASCO, IU.; DUMBRAVA, V-T. Vicious Circle Of Prolonged Stress In Chronic Viral Hepatitis. Meeting of Romanian Society of NEUROGASTROENTEROLOGY. Neurogastro, Abstracts Book, Iași, November 07-09 2019, P.15. p.33. ISSN print: 1841-8724, ISSN on-line: 1842-1121.
8. RÎMBU, M.; TCACIUC, E.; TOFAN- SCUTARU, L.; CAZACOV, C.; BERLIBA, E.; PELTEC, A.; TURCANU, A.; TURCAN, S.; PROCA, N.; COBÎLTEAN, L.; TARAN, N. Analysis of complications of liver cirrhosis before and after the operation by the method of azigo-portal divascularization and splenectomy The XXXIXth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Abstract Book Timisoara, 06th-08th of June, 2019. PP 119. p.67-68.
9. TARAN, N.; CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, IU.; DUMBRAVA, V-T.; GHELIMICI, T. Lung function deregulation in patients with liver cirrhosis of viral etiology B and D.. The XXXIXth National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. Abstract Book Timisoara, 06th-08th of June, 2019. PP 59. p.67-68.
10. VENGHER, I.; LUPASCO, IU.; BEREZOVSICAIA, E.; DUMBRAVA, V-T. The Interference Of Biological And Psychogenic Mechanisms In The Development Of Depression In Patients With Chronic Viral Hepatitis. Meeting of Romanian Society of NEUROGASTROENTEROLOGY .Neurogastro, Abstracts Book, Iași, November 07-09 2019. P.3. p.28. ISSN print: 1841-8724, ISSN on-line: 1842-1121.

- din țară

- Naționale

2016

1. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, Iu.; DUMBRAVA, V.-T. Particularitățile funcției pulmonare în dependență de statutul imun celular al pacienților cu HBV infecție. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016
2. GHELIMICI, T.; LUPAȘCO, I.; CHIRVAS, E.; TARAN, N.; HAREA, G. Dereglări cardiovasculare în bolile cornice difuze ale ficatului. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016

3. GRIBINIUC, A. Asocierea manifestărilor alergice la pacienții cu patologie gastroduodenală. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016
4. HAREA, G.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T. Metabolismul lipidic în cadrul hipertensiunii portale la pacienții cu hepatite cronice virale HCV. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016
5. LUPAȘCO, D.; CEBANU, E.; URSACHII, C.; RĂILEANU, L.; CUMPĂȚĂ, V. Dizechilibru nutrițional în practica gastroenterologului. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016
6. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; VENGHER, I. Mesagerii intracelulari secundari – o verigă ascunsă în dezvoltarea stresului cronic în hepatitele cronice virale de etiologie HBV, HCV. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016
7. TARAN, N.; BEREZOVSICAIA, E.; LUPAȘCO, I.; HOTINEANU, A. Calitatea vieții înainte și după transplant hepatic la pacienți cu infecția cronică HDV. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016
8. VENGHER, I.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.-T.; CHIRVAS, E.; TARAN, N.; HAREA, G.; GHELIMICI, T.; GRIBINIUC, A. Dereglări ale metabolismului serotoninei și ale metabolismului acidului hidroxi-indolacetic în hepatitele cronice virale HBV, HCV. Conferința științifică Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” 18-21 octombrie 2016

2017

1. BEREZOVSICAIA, E.; DUMBRAVA, V.T. Particularitățile statutului psihoemoțional depresiv la bolnavii cu hepatite cronice virale. Zilele USMF „Nicolae Testemițanu” și Conferința științifică aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 16-20 octombrie, 2017.
2. CHIRVAS, E. Particularitățile funcției pulmonare la bolnavii cu astm bronșic în asociere cu infecția cronică cu virusul HBV. Zilele USMF „Nicolae Testemițanu” și Conferința științifică aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 16-20 octombrie, 2017.
3. GHELIMICI, T.; LUPASCO, I.; DUMBRAVA, V.T.; GRIBINIUC, A. Boala de reflux gastro-esofagian la bolnavii cu maladii difuze hepatice. Zilele USMF „Nicolae Testemițanu”

- și Conferința științifică aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 16-20 octombrie, 2017.
4. GRIBINIUC, A.; DUMBRAVA, V.T.; LUPASCO, I.; VENGHER, I.; GHELMICI, T. Particularitățile comorbidităților alergice la bolnavii cu patologia tractului gastrointestinal. Zilele USMF „Nicolae Testemițanu” și Conferința științifică aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 16-20 octombrie, 2017.
 5. TARAN, N.; DUMBRAVA, V.T.; LUPASCO, I.; HOTINEANU, A.; HAREA, G. Modificările în sistemul de hemostază la bolnavii post-transplant hepatic. Zilele USMF „Nicolae Testemițanu” și Conferința științifică aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 16-20 octombrie, 2017.
 6. VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.T.; LUPASCO, I.; GRIBINIUC, A.; LUPASCO, D. Catabolismul intestinal al histaminei. Dieta ahistaminică în gastroenterologie. Zilele USMF „Nicolae Testemițanu” și Conferința științifică aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu. Chișinău, 16-20 octombrie, 2017.

2018

1. BEREZOVSCAIA, E.. Metabolismul aminoacizilor la pacienții cu patologie hepatică cronică de etiologie virală HBV, HCV. *„Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu”*, or. Chișinău, 15–19 octombrie 2018.
2. CHIRVAS, E.; TARAN, N.; LUPAȘCO, IU.; DUMBRAVA, V.-T.; HAREA, G.; GHELMICI, T. Indicatorii funcției pulmonare la bolnavii cu ciroză hepatică de etiologie virală HBV, HDV. *„Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu”*, or. Chișinău, 15–19 octombrie 2018.
3. GRIBINIUC, A.; DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, IU. Modificările psiho-vegetative la bolnavii cu patologia sistemului digestiv comorbidă urticariei cronice. *„Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu”*, or. Chișinău, 15–19 octombrie 2018.
4. HAREA, G. Dereglările metabolismului glucidic în hepatita cronică virală C la adulți. *„Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu”*, or. Chișinău, 15–19 octombrie 2018.
5. LUPAȘCO, IU.; VENGHER, I.; GHELMICI, T.; GRIBINIUC, A.; BEREZOVSCAIA, E.; CHIRVAS, E.; TARAN, N.; HAREA, G.. Modificarea secreției gastrinei la bolnavii cu hepatite cronice de etiologie virală HBV, HCV. *„Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu”*, or. Chișinău, 15–19 octombrie 2018.

2019

1. CHIRVAS, E.; TARAN, N.; LUPAȘCO, IU.; DUMBRAVA, V-T.; HAREA G. Dereglarea funcției pulmonare la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B cu/fără virusul D. *Conferința științifică anuală (Zilele USMF) 2019*
2. GRAPIN L. Sindromul metabolic în hepatitele cronice virale HCV. (cond. șt. – Vlad-Tatiana Dumbraava, dr. hab. șt. med., prof. univ., Laboratorul de gastroenterologie, Disciplina de gastroenterologie). *Conferința științifică anuală (Zilele USMF) 2019*
3. LUPAȘCO, IU.; DUMBRAVA, V-T.; BEREZOVSCAIA, E.; HAREA, G. Boala de reflux gastroesofagian în asociere cu infecția cronică virală B. *Conferința științifică anuală (Zilele USMF) 2019*

-Naționale cu participare internațională

2016

1. BEREZOVSCAIA, E.; LUPAȘCO, I.; GLIJIN, A. Dereglări mentale la pacienții cu hepatite cronice virale. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „*Actualități în gastroenterologie și hepatologie*”. Chișinău, 16 iulie 2016.
2. CHIRVAS, E.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V. Profilul imunologic celular la pacienții cu infecție cronică virală hepatică B varianta HBsAg negativă (anti Hbcor). Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „*Actualități în gastroenterologie și hepatologie*”. Chișinău, 16 iulie 2016.
3. GHELMICI, T.; LUPAȘCO, I.; TARAN, N.; CHIRVAS, E. Sistemul de peroxidare lipidică și antioxidant și dereglări gastroenterologice în mixt-hepatite HBV, HCV, HDV în dependența de activitate procesului hepatic Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „*Actualități în gastroenterologie și hepatologie*”. Chișinău, 16 iulie 2016.
4. IONAȘCU, M.; LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; CAZACOV, V. Managementul transdisciplinar în diagnosticul și tratamentul peritonitei bacteriene spontane în cazul cirozei hepatice. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „*Actualități în gastroenterologie și hepatologie*”. Chișinău, 16 iulie 2016.
5. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; HAREA, G.; TOCAN, A.; URSACHII, C.; CEBANU, E.; RĂILEANU, L.; CUMPĂȚĂ, V. Momentele cheie de dezvoltare sindromului metabolic în cadrul steatozei hepatice. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „*Actualități în gastroenterologie și hepatologie*”. Chișinău, 16 iulie 2016.
6. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; VENGER, I.; TARAN, N.; BURDA, T.; TOCAN, A.; URSACHII, C.; CEBANU, E.; RĂILEANU, L.; CUMPĂȚĂ, V. Rolul mesagerilor

secundari cAMP-cGMP în patologia hepatică. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016.

7. LUPAȘCO, I.; LUPAȘCO, D. Importanța triptofanului în regimul alimentar al pacienților cu hepatitele cronice virale de etiologie HBV HCV. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016.
8. LUPAȘCO, I.; VENGHER, I.; BEREZOVSICAIA, E. Rolul nucleotidelor ciclici în sistemul cAMP-ACTH-Cortisol în dezvoltarea stărilor depresive în cadrul hepatitelor cronice virale de etiologie HBV HCV. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 16 iulie 2016.
9. BEREZOVSICAIA, E.; GLIJIN, A. Mental health disorders in patients with chronic viral hepatitis. In International Conference dedicated to the 70th anniversary of foundation of first research institutes of the ASM and the 55th anniversary of the inauguration of the Academy of Sciences of Moldova Life Sciences in the Dialogue of Generation: „Connections Between Universities, Academia and Business Community”. Chișinău, Moldova, 25 martie 2016.

LISTA ARTICOLELOR DE POPULARIZARE A ȘTIINȚEI

2014

1. ЦУРКАН, С. Панкреатит – бич современности. Семейный доктор, ноябрь, **2014**.
2. ЦУРКАН, С. При синдроме раздраженного кишечника. Брошюра, 500 экз.
3. ЦУРКАН, С. Профилактика дисбактериоза. Журнал Формула красоты, сентябрь, **2014**.

2016

1. ЦУРКАН, С. Что за штука прокинетики? С чем и как его едят? Medportal.md, din 10.2016. http://medportal.md/detail_news.php?detail_news=1415&id=1415
2. LUPAȘCO, I. Nouătăți în terapia hepatitelor virale cronice și măsurile de prevenție. <http://thewoman.md>, din 29 iulie 2016 <http://thewoman.md/interviu-conf-de-iulianna-lupasco-dintre-noutatile-terapia-hepatitelor-virale-cronice-si-masurile-de-prevenire>

2017

1. LUPAȘCO Iu. ”Elimină hepatita” – sub acest slogan a fost marcată în Moldova Ziua Mondială a Hepatitei. Fiisanatos.md, din 20.10.2017. http://www.fiisanatos.md/ro/main/news_item?id=771

2018

3. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.С.; ГОЛОВАТЮК, Л.Б. «Ипохондрия – что это такое?»
<https://sanatate.md/ipohondriya-cho-eto-takoe/>
4. ВЕНГЕР, И. «Синдром раздраженного кишечника». Aquarelle, apr. **2018**.

2019

1. ЛУПАШКО, Д. “Значимость здорового питания в наши дни”. Fiisanatos.md, disponibil din 26.09.2019 http://www.fiisanatos.md/ru/main/news_item?id=979
2. LUPAȘCO, D. „Importanța alimentației sănătoase astăzi”. Fiisanatos.md, disponibil din 26.09.2019 http://www.fiisanatos.md/ro/main/news_item?id=979
3. БЕРЕЗОВСКАЯ, Е.С; ГОЛОВАТЮК., Л.Б. Сон и здоровье. Sanatate.md, disponibil din 15.03.2019. <https://sanatate.md/vsemirnyj-den-sna-son-i-zdorove/>

PARTICIPĂRI EMISIUNI RADIO și TV

2014

1. LUPAȘCO, Iu. Monitorul Expres (știri) Congres Internațional al Pacienților cu afecțiuni hepatice.
2. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, Iu. Проблематика гепатита в Кишиневе (День Гепатита). NewsMoldova
3. DUMBRAVA, V.-T. Вирусные гепатиты В и С остаются самыми опасными формами заболевания в Молдове. NewsMoldova

2015

1. LUPAȘCO, Iu. Предупрежден значит вооружен. Борьба с вирусными гепатитами. Международный день по борьбе с гепатитами. 23.07.2015 Доброе утро, страна! RTR MOLDOVA.
2. LUPAȘCO, Iu. Хронические диффузные заболевания печени. Лабораторные тесты в их диагностике. Что такое Fibromax, Fibrotest и их значения. 06.08.2015 Доброе утро, страна! RTR MOLDOVA. <https://www.youtube.com/watch?v=2G-CyGs8fCg>
3. DUMBRAVA, V. Цирроз печени – одна из наиболее распространенных болезней в Молдове. Sputnik Молдова. 27.06.2015.
<https://ru.sputnik.md/moldova/20150627/672609.html>

2016

1. DUMBRAVA, V.-T. Mesager 7 februarie 2016 <http://www.trm.md/ru/mesager/mesager-din-7-februarie-2016/>

2018

2. LUPAȘCO, IU. Fiisanătos 22 iunie **2018**. Școala de vară a gastroenterologilor și hepatologilor la cea de-a 2-a ediție <http://www.fiisanatos.md/ro/main/videoitem?id=100>
<https://www.facebook.com/MDfiisanatos/videos/2026217270784853/>
3. TARAN,N. TVR Moldova. 21 mai **2018**. Performanțele medicilor români și celor basarabeni în domeniul transplantul de organe, la Obiectiv Comun.
<https://www.facebook.com/TVRMoldova/videos/2189111584650149/>

2019

1. LUPAȘCO, IU. TRM MOLDOVA. Emisiunea „Bună Dimineața”, rubrica ”Porția de Sănătate,, – Constipații. 11 februarie **2019**. <http://trm.md/ro/buna-dimineata/buna-dimineata-din-11-februarie-2019-partea-i-a>
2. LUPAȘCO, IU. TRM MOLDOVA. Emisiunea „Bună Dimineața”, rubrica ”Porția de Sănătate,, - 18 februarie **2019**. <http://trm.md/ro/buna-dimineata/buna-dimineata-din-18-februarie-2019-partea-i-a>
3. LUPAȘCO, IU. TRM MOLDOVA. Emisiunea „Bună Dimineața”, rubrica ”Porția de Sănătate,, - 21 februarie **2019**. <http://trm.md/ro/buna-dimineata/buna-dimineata-din-21-februarie-2019-partea-i-a>
4. LUPAȘCO, IU. TRM MOLDOVA. Emisiunea „Bună Dimineața”, rubrica ”Porția de Sănătate,, - 28 februarie **2019**. <http://trm.md/ro/buna-dimineata/buna-dimineata-din-28-februarie-2019-partea-i-a>

LISTA BREVETELOR

a) obținute:

- în țară

2016

1. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Metoda de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian. *Brevet de invenție de scurtă durată*, nr. 1094(13) Y, depozitat **2016.03.31**, Publicat în MD BOPI, **2016**, nr.11, p.35

2017

1. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, I.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. Metoda de stabilire a gradului de severitate a bolii de reflux gastroesofagian. Brevet de invenție de scurtă durată, nr. 1152(13) Y, depozitat **2016.11.15**, Publicat în MD BOPI, **2017**, nr.6, p. 29.

b) implementate:

- în țară

2014

1. Optimizarea diagnosticării de laborator a cirozei hepatice în stadiul compensat prin determinarea nivelului prolactinei serice. Conducător – Lupașco Iu. dr.med., conf. cercetător. Executori: Dumbarava V., Harea Gh., Vengher I., Taran N., Chirvas E. Actul privind implimentarea inovației nr.5391. 10.10.**2014**. Locul implementării: IMSP Spitalul Clinic Republican.
2. Diagnosticarea timpurie a dereglărilor adrenalo-hipofizare (ACTH-cortizol) la pacienții cu ciroze hepatice de etiologie virală. Conducător – Lupașco Iu. dr.med., conf. cercetător. Executor: Dumbarava V., Taran N., Harea Gh., Chirvas E. Actul privind implimentarea inovației nr.5392 10.10.**2014**. Locul implementării: IMSP Spitalul Clinic Republican.
3. Diagnosticarea timpurie a dereglărilor adrenalo-hipofizare (ACTH-cortizol) la pacienții cu hepatite cronice virale. Conducător – Lupașco Iu. dr.med., conf. cercetător. Executori: Dumbarava V., Taran N., Harea G., Chirvas E. Actul privind implimentarea inovației nr.5393 10.10.**2014**. Locul implementării: IMSP Spitalul Clinic Republican.
4. Aprecierea nivelului insulinei, glucozei în sânge (Indicelui HOMA-IR), predictorii ai dezvoltării insulinorezistenței, în diagsoticul diferențial al afecțiunilor cronice difuze hepatice. Conducător – Lupașco Iu. dr.med., conf. cercetător. Executori: Dumbarava V., Chirvas E., Harea Gh., Vengher I., Taran N. Actul privind implimentarea inovației nr.5394 14.10.**2014**. Locul implementării: IMSP Spitalul Clinic Republican.

5. Aprecierea nivelului insulinei, glucozei în sânge (indecele HOMA-IR) ca predictor ai dezvoltării insulinorezistenței în hepatitele cronice. Conducător – Lupașco Iu. dr.med., conf. cercetător. Executori: Dumbarava V., Chirvas E., Harea Gh., Taran N, Vengher I. Actul privind implementarea inovației nr.5395 14.10.2014. Locul implementării: IMSP Spitalul Clinic Republican.
6. Aprecierea nivelului hormonului somatotrop ca predictor al dezvoltării insulinorezistenței în hepatitele cronice. Conducător – Lupașco Iu. dr.med., conf. cercetător Executori: Dumbarava V., Chirvas E., Taran N, Vengher I. Actul privind implementarea inovației nr.5396 16.10.2014. Locul implementării: IMSP Spitalul Clinic Republican.

2017

1. Metodă de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian. *Autori:* Dumbrava V.T., Lupașco I., Gribiniuc A., Vengher I. Act de implementare Nr 97 în baza invenției MD 1094 / 2016. Locul implementării: Secția de hepatologie a SCR.
2. Metodă de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian. *Autori:* Dumbrava V.T., Lupașco I., Gribiniuc A., Vengher I. Act de implementare Nr 99 în baza invenției MD 1094 / 2016. Locul implementării: Centrul medical Terramed.
3. Metodă de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian. *Autori:* Dumbrava V.T., Lupașco I., Gribiniuc A., Vengher I. Act de implementare Nr 100 în baza invenției MD 1094 / 2016. Locul implementării: Centrul Medical Ana Maria.
4. Metodă de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian. *Autori:* Dumbrava V.T., Lupașco I., Gribiniuc A., Vengher I. Act de implementare nr 101 în baza invenției MD 1094 / 2016. Locul implementării: Secția de gastroenterologie a SCR.
5. Metodă de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian. *Autori:* Dumbrava V.T., Lupașco I., Gribiniuc A., Vengher I. Act de implementare nr 101 în baza invenției MD 1094 / 2016. Locul implementării: Disciplina Gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”.

Lista cererilor de brevetare și certificare

2016

1. DUMBRAVA, V.; LUPAȘCO. I.; GRIBINIUC, A.; VENGHER, I. ”Metoda de diagnostic al bolii de reflux gastroesofagian”. Cerere de Brevet de invenție de scurtă durată Nr. 1559 data 2016.15.11.
<http://www.db.agepi.md/inventions/Statsearch.aspx?name=GRIBINIUC%20Anatolie>

2018

1. LUPAȘCO, Iu.; LUPAȘCO, D.” Metoda de determinare a funcției hepatice în hepatita cronică virală HBV și infecția cronică de etiologie HBV cu activitatea minimală, conform

sindromului de citoliză, cu utilizarea probei de efort cu glucoza și eufilina”. Cerere de Brevet de invenție de scurtă durată Nr. 1856 data **2019.10.12**.

2019

1. LUPAȘCO, I.; DUMBRAVA, V.; LUPAȘCO, D. ”Metoda de determinare a funcției hepatice în hepatita cronică virală HBV și infecția cronică de etiologie HBV cu activitatea minimală, conform sindromului de citoliză, cu utilizarea probei de efort cu glucoză și eufilină”. Cerere de Brevet de invenție de scurtă durată Nr. 4143 din **2019.04.08**.

Certificat de drept de autor

2018

1. JUCOV, A.; ȚURCAN, S.; TCACIUC, E. Operă științifică (OȘ) ”*Colita ulceroasă și patologia hepatică: interrelații clinice și paraclinice.*” (înregistrat: nr.6175, 18 septembrie **2018**). Certificat ASPI de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe, nr. 6175 din 03.10.**2018**.

2019

1. PRISACARI, V.; PARASCHIV, A.; SPÎNU, C.; HOLBAN, T.; RÎMIȘ C.; GURIEV, V.; LUPAȘCO, I.U. „*Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinică, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*” (înregistrat: nr.6275, 18 ianuarie **2019**). Certificat ASPI de înregistrare a obiectelor dreptului de autor și drepturilor conexe, Seria O Nr. 6275 din 29.01.**2019**.

LISTA LUCRĂRILOR INSTRUCTIV-METODICE:

- lucrări metodice

2016

1. CONDRAȚCHI, L.; VENGHER, I. *Encefalopatia hepatică (cadru nozologic, epidemiologie, clasificare, diagnostic)*. Elaborare metodică pentru studenți. Chișinău: CEP Medicina, **2016**, 55 p. ISBN 978-9975-82-033-2.
2. CONDRAȚCHI, L.; VENGHER, I.; DUMBRAVA, V.-T. *Encefalopatia hepatică (tratament, nutriție, profilaxie)*. Elaborare metodică pentru studenți. Chișinău: CEP Medicina, **2016**, 68 p. ISBN 978-9975-82-034-9.

2019

1. TARAN, N.; HOTINEANU, A. *Conduita Si Metodele De Diagnostic In Pre- Transplant Hepatic*’ Elaborare metodică pentru rezidenți, medici gastroenterologi, medici de familie, **in tipar.**

2. TARAN, N.; HOTINEANU, A. *Conduita Si Metodele De Diagnostic In Post- Transplant Hepatic* Elaborare metodică pentru rezidenți, medici gastroenterologi, medici chirurghi, medici de familie, **in tipar.**

- protocoale clinice (în țară)

2014

1. DUMBRAVA, V.; LUPAȘCO, Iu.; HAREA, Gh.; CONDRAȚCHI, L. Ficatul gras non-alcoolic la adult. Protocol Clinic Național nr.206, Chișinău, **2014**, 37 p.
2. DUMBRAVA, V.-T.; TURCAN, S.; TOFAN-SCUTARU, L.; BERLIBA, E.; PELTEC, A. Colita ulcerosă la adult. Protocol Clinic Național nr.208, Chișinău, **2014**, 49 p.
3. DUMBRAVA, V.; TOFAN-SCUTARU, L.; LUPAȘCO, Iu.; TURCAN, S.; ȚÎBÎRNĂ. I. Ulcerul gastric și duodenal la adult. Protocol Clinic Național nr.207, Chișinău, **2014**, 49 p.
4. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, Iu.; ȚURCAN, S.; ROMANCIUC, I. Boala de reflux gastroesofagian la adult. Protocol Clinic Național nr.209, Chișinău, **2014**, 31 p.

2016

1. DUMBRAVA, V.; LUPAȘCO, Iu.; TOFAN-SCUTARU, L.; ȚURCANU, A.; HOLBAN, T.; SPÎNU, C. Hepatita cronică și Ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol Clinic Național - 24, Chișinău, **2016**, 55 p.
2. DUMBRAVA, V.; LUPAȘCO, Iu.; ȚURCANU, A.; TOFAN-SCUTARU, L.; HOLBAN, T.; SPÎNU, C. Hepatita cronică și Ciroza hepatică de etiologie virală B+D la adult. Protocol Clinic Național - 23, Chișinău, **2015**, 45 p.
3. MIHU, I.; LUPAȘCO, Iu. Colangita sclerozanta primara la copil. Protocol Clinic Național - 151, Chișinău, **2016**, 26 p.
4. MIHU, I.; LUPAȘCO, Iu. Sindromul Gilbert la copil. Protocol Clinic Național - 152, Chișinău, **2016**, 17 p.
5. MIHU, I.; LUPAȘCO, Iu. Sindromul Crigler-Najjar la copil. Protocol Clinic Național - 154, Chișinău, **2016**, 21 p.

2018

6. MIHU, I.; LUPAȘCO, Iu. Ciroza biliara primara la copil. Protocol Clinic Național -298, Chișinău, **2018**, 20 p.
7. MIHU, I.; LUPAȘCO, Iu. Ciroza hepatica la copil. Protocol Clinic Național - 299, Chișinău, **2018**, 22 p.

2019

8. HOTINEANU, V.; HOTINEANU, A.; IVANCOV, G.; BURGOCI, S.; SÎRGHI, V.; CAZACU, D.; TCACIUC, E.; LUPAȘCO, I.U.; TARAN, N.; PELTEC, A.; BUGA, D. Transplantul hepatic. Protocol Clinic Național - 347, Chișinău, **2019**, 126 p.

- protocoale Clinice Standardizate (pentru medici de familie)

2014

1. DUMBRAVA, V.; LUPAȘCO, Iu.; HAREA, Gh.; CONDRAȚCHI, L. Ficatul gras non-alcoolic la adult. Protocol Clinic Standardizat, Chișinău, **2014**.
2. DUMBRAVA, V.-T.; TURCAN, S.; TOFAN-SCUTARU, L.; BERLIBA, E.; PELTEC, A. Colita ulceroasă la adult. Protocol Clinic Standardizat, Chișinău, **2014**.
3. DUMBRAVA, V.; TOFAN-SCUTARU, L.; LUPAȘCO, Iu.; TURCAN, S.; ȚÎBÎRNĂ. I. Ulcerul gastric și duodenal la adult. Protocol Clinic Standardizat, Chișinău, **2014**
4. DUMBRAVA, V.-T.; LUPAȘCO, Iu.; ȚURCAN, S.; ROMANCIUC, I. Boala de reflux gastroesofagian la adult. Protocol Clinic Standardizat, Chișinău, **2014**

CONSULTANT ȘTIINȚIFIC AL TEZEI DE DOCTOR SUSȚINUTE

2016

1. **Dumbrava Vlada-Tatiana**. Scurtu Alina. Tema tezei: Particularitățile clinico-paraclinice ale bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul și polimorfismul genetic al oxidului nitric. Boli interne (Gastroenterologie) – 321.01. Consiliu Științific D 50.321.01-02, 16.03.**2016**. USMF ”Nicolae Testemițanu”

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC AL TEZEI DE DOCTOR SUSȚINUTE

2016

1. **Dumbrava Vlada-Tatiana**. Cobâlțean Lucia. Tema tezei „Deregările hemostazei și tratamentul la pacienții cu ciroze hepatice”. Boli interne (Gastroenterologie) – 321.01. Consiliu Științific D 50.321.01, 6.04.**2016**. USMF ”Nicolae Testemițanu”

2019

1. **Țurcan Svetlana**. Jucov Alina. Tema tezei ”Colita ulceroasă și patologia hepatică: interrelații clinice și paraclinice”. Boli interne (cu specificare: pulmonologie, gastroenterologie, hepatologie, nefrologie, diagnostic funcțional și endoscopie) – 321.01 Consiliul științific specializat: D 321.01-01 03.04.2019.” USMF Nicolae Testemițanu”

CONSULTANT ȘTIINȚIFIC AL TEZEI DE DOCTOR HABILITAT SUSȚINUTE

2018

1. **Dumbrava Vlada-Tatiana.** Raba Tatiana. Tema tezei: Hepatitele virale B și C cronice la copii: particularitățile clinice, imunologice, evolutive și optimizarea tratamentului antiviral Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală – 321.09. Consiliu Științific specializat DH 50.321.09-01, 28.06.2018. USMF ”Nicolae Testemițanu”.

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC AL TEZEI DE LICENȚĂ/MASTER SUSȚINUTE
-LICENȚĂ**

2018

1. **Dumbrava Vlada-Tatiana.** Bordei Liuba (studentă anul VI). Tema tezei: boala de reflux gastroesofagian în asociere cu hepatita cronică virală B. Facultatea de medicină I, Departamentul Medicină internă, Disciplina Gastroentetologie USMF ”Nicolae Testemițanu”.

2019

1. **Dumbrava Vlada-Tatiana.** Grapin Luiza (studentă anul VI, grupa M1314). Tema tezei: Sindromul metabolic în hepatitele cronice virale. Facultatea de medicină I, Departamentul Medicină internă, Disciplina Gastroentetologie USMF ”Nicolae Testemițanu”.

**TEZE DE DOCTOR ÎN ȘTIINȚE MEDICALE SUSȚINUTE ÎN PERIOADA
PROIECTULUI**

1. **Jucov Alina.** Tema tezei ”Colita ulcerosă și patologia hepatică: interrelații clinice și paraclinice”. Boli interne (cu specificare: pulmonologie, gastroenterologie, hepatologie, nefrologie, diagnostic funcțional și endoscopie) – 321.01 Consiliul științific specializat: D 321.01-01 03.04.2019.” USMF Nicolae Testemițanu”

TEZE DE DOCTOR HABILITAT ÎN ȘTIINȚE MEDICALE

1. **Lupașco Iulianna.** Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factori de risc, particularitățile clinic-evaluative, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament). Teză de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2017.

**LISTA PREȘEDINȚILOR, SECRETARILOR, MEMBRILOR CONSILIILOR
ȘTIINȚIFICE DE SUSȚINERE A TEZELOR DE DOCTOR, DOCTOR HABILITAT,
DESEMNAȚI ÎN PERIOADA EVALUATĂ**

PREȘEDINȚI AI CONSILIILOR ȘTIINȚIFICE DE SUSȚINERE A TEZELOR

2017

1. **Dumbrava Vlada-Tatiana.**

- Rizov Cristina. Tema tezei: Caracteristicile clinice și paraclinice ale neuropatiei autonome cardiace în diabetul zaharat tip 1. Endocrinologie - 14.00.03 Consiliu Științific D 50.321.02-01, 26.04.2017. USMF "Nicolae Testemițanu". Președintele Consiliului Specializat.
- Buruiana Sanda. Tema tezei: Limfoamele non-Hodgkin indolente (aspecte clinico-hematologice, morfologice și imunohistochimice). Boli interne (cu specificare: pulmonologie, gastroenterologie, hepatologie, nefrologie, diagnostic funcțional și endoscopie) – 14.00.05.Consiliu Științific D50 321.10-01, 14.07.2017. USMF "Nicolae Testemițanu". Președintele Consiliului Specializat.

SECRETARI AI CONSILIILOR ȘTIINȚIFICE DE SUSȚINERE A TEZELOR

2016

1. VENGHER I., dr.șt.med., conf.univ., **secretar al CȘS D 50-321.01** - 06.04.2016 la susținerea tezei de dr.șt.med. a competitorii Cobâlțean Lucia. Tema: „Deregările hemostazei și tratamentul la pacienții cu ciroze hepatice”. Specialitatea: 321.01-Boli înjterne (Gastroenterologie), Chișinău. 06 aprilie 2016.

MEMBRI AI CONSILIILOR ȘTIINȚIFICE DE SUSȚINERE A TEZELOR

2016

2017

1. DUMBRAVA, V.-T. *Bugai Rodica*. Tema tezei: Statutul clinico-paraclinic și polimorfismul genetic în pancreatita cronică. Hematologie și transfuziologie - 14.00.29 Consiliu Științific D50.321.01-03, 29.05.2017. USMF "Nicolae Testemițanu". Membru al consiliului specializat
2. ȚURCAN, S. *Țâmbală Carolina*. Tema tezei de doctor în medicină: Diagnosticul imagistic în hipertensiunea portală prin ciroză hepatică. Imagistică medicală - 14.00.19. Consiliul Științific D 50.324.01-03 07.06.2017 USMF "Nicolae Testemițanu". Membru al consiliului specializat.
http://www.cnaa.md/files/theses/2017/51873/carolina_tambala_abstract.pdf
3. ȚURCAN, S. *Tcaciuc Eugen*. Tema tezei de doctor habilitat în medicină: Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroză hepatică. Boli interne (cu specificare: pulmonologie, gastroenterologie, hepatologie, nefrologie, diagnostic funcțional și endoscopie) - 14.00.05. Consiliul Științific DH 50.321.01-04 15.05.2017

2019

1. LUPAȘCO, Iu. *Poleacova Lilia*. Tema tezei: Manifestarea potențialului vital și conținutul aminoacizilor liberi în sânge la șobolani în dependență de rația alimentară și vârstă. Fiziologia omului și animalelor - 165.01. Consiliului Științific Specializat D 165.01-08, aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr. 12 din 23.11.2018. Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie. Membru al consiliului specializat

Membru al Comisiei examenelor de licență/masterat

2017

1. LUPAȘCO, I. Comisia de examinare. Examenul de licență pe Facultățile de Medicină Nr.1 și Nr.2, Etapa examen oral (interviu). Medicina Internă. Ordin nr.128-A din 14.04.17 Cu privire la numirea examinatorilor, organizarea și susținerea examenelor de licență pe facultăți în anul universitar **2016 – 2017**
2. ȚURCAN, S. Comisia de examinare. Examenul de licență pe Facultățile de Medicină Nr.1 și Nr.2, Etapa examen oral (interviu). Medicina Internă. Ordin nr.128-A din 14.04.17 Cu privire la numirea examinatorilor, organizarea și susținerea examenelor de licență pe facultăți în anul universitar **2016 – 2017**.

2018

1. ȚURCAN, S. Comisia de examinare. Examenul de licență pe Facultățile de Medicină Nr.1 și Nr.2, Etapa examen oral (interviu). Medicina Internă. Etapa Susținerea Tezelor de licență. Ordin nr.137-A din 20.03.18 Cu privire la constituirea Comisiilor pentru Examenul de absolvire pe programe de studii în anul universitar **2017-2018**.

Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare

I. Sumarul activităților proiectului realizate

	<i>Activități planificate</i>	<i>Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului (150 cuvinte)</i>
2011-2014	<p>Evaluarea ponderii dereglărilor endocrine în hepatitele cronice virale. Studiarea corelațiilor dintre patologia pancreatică și hepatică virală și a legăturii cu faza infecției virale, cu activitatea procesului hepatic. Aprecierea interrelației corelative între indicii funcției exo- și endocrine a pancreasului și sindroamelor hepatice de bază.</p> <p>Aprecierea funcției tiroidiene și a prezenței manifestărilor autoimune tiroidiene în hepatita cronică virală C. Studiarea influenței factorilor de vârstă, sex asupra activității hormonilor tiroidieni la persoanele cu patologia hepatică.</p> <p>Stabilirea legăturii între funcția tiroidiană și</p>	<p>A fost demonstrată frecvența înaltă a dereglărilor endocrine la pacienții cu hepatite cronice virale și corelația directă între patologia hepatică virală, care depind de faza replicării virale și de starea funcțională a ficatului. S-a apreciat disfuncția tiroidiană frecventă în HCV (41,7%), prezența anticorpilor anti-tireoperoxidază (40,2%), anti-tireoglobulină (18,9%). S-a determinat influența factorilor de vârstă, sex asupra activității hormonilor tiroidieni la persoanele cu patologia hepatică A fost stabilită legătura între nivelul hormonilor tiroidieni cu activitatea procesului hepatic, vârstă, sex. S-a depistat prezența dereglărilor în nivelul hormonilor axei hipofizar-adrenale în BCDF, în special în hepatitele cronice HBV. S-a evidențiat diferențe în funcție de vârstă, de masa corpului, de prezența steatozei hepatice și de stadiul evolutiv al bolii hepatice. S-a determinat rolul autoimunității în HBV, HCV, reflectat prin apariția anticorpilor antitiroidieni. Au fost apreciate dereglări POL/AOS în funcție de faza virală și de activitatea inflamatorie în ficat.</p> <p>S-a elaborat algoritm de diagnostic diferențial pentru diferite BCDF, cu luarea în calcul a dereglărilor hormonal-metabolice.</p>

	<p>activitatea procesului hepatic, fazei infecției virale.</p> <p>Studierea dereglărilor axei hipofizar-adrenale în bolile cronice difuze ale ficatului, influența asupra lor a vârstei, sexului, masei corporale, formei de boală hepatică.</p>	
2015-2019	<p>Elucidarea particularităților manifestărilor extrahepatice (dereglările hormonale în axul hipofizar-gonadic, particularitățile metabolismului serotoninei și a mesagerilor intracelulari, a tulburărilor în sistemul de coagulare, rolul sindromului metabolic, dereglările de capacitate funcțională a pulmonilor și tulburările din partea tubului digestiv) în diferite boli cronice difuze ale ficatului (BCDF).</p> <p>Studierea existenței legăturilor reciproce între:</p> <p>a) dereglările hormonale în axul hipofizar-gonadic (FSH, LH, coriogonina, estradiol, testosteron,</p>	<p>Au fost elucidate particularitățile manifestărilor extrahepatice (dereglările hormonale în axul hipofizar-gonadic, particularitățile metabolismului serotoninei și a mesagerilor intracelulari, a tulburărilor în sistemul de coagulare, rolul sindromului metabolic, dereglările de capacitate funcțională a pulmonilor și tulburările din partea tubului digestiv) în diferite boli cronice difuze ale ficatului (BCDF).</p> <p>Au fost demonstrate legături reciproce între:</p> <p>a) dereglările hormonale în axul hipofizar-gonadic (FSH, LH, coriogonina, estradiol, testosteron, progesteron) și gradul afecțiunii hepatice (activitatea procesului, stadiul evolutiv al bolii, varianta BCDF);</p> <p>b) particularitățile metabolismului serotoninei (serotonina, triptofan, acidul oxiindolacetic) și starea funcțională a ficatului (expresivitatea sindroamelor hepatice, factorul etiologic, etc.) la bolnavii cu boli hepatice cu diferit statut afectiv;</p> <p>c) rolul tulburărilor în sistemul de coagulare (factorul trombocitar, indicele protrombinic, TTPA, antitrombina 3, proteina C specifică) în manifestarea și evoluția bolilor hepatice;</p> <p>d) prezența sindromului metabolic (spectrul lipidic, index insulinoresistență, date antropometrice, ECG, presiunea arterială) și starea funcțională a ficatului (gradul de activitate a procesului, expresivitatea sindroamelor hepatice, evoluția bolii);</p> <p>e) dereglările de capacitate funcțională a pulmonilor și varianta bolii hepatice (activitatea procesului, forma infecției virale, etc.).</p>

<p>progesteron) și gradul afecțiunii hepatice (activitatea procesului, stadiul evolutiv al bolii, varianta BCDF);</p> <p>b) particularitățile metabolismului serotoninei (serotonina, triptofan, acidul oxiindolacetic) și starea funcțională a ficatului (expresivitatea sindroamelor hepatice, factorul etiologic, etc.);</p> <p>c) rolul tulburărilor în sistemul de coagulare (factorul trombocitar, indicele protrombinic, TTPA, antitrombina 3, proteina C specifică) în manifestarea și evoluția bolilor hepatice;</p> <p>d) prezența sindromului metabolic (spectrul lipidic, index insulinoresistență, date antropometrice, ECG, presiunea arterială) și starea funcțională a ficatului (gradul de activitate a procesului, expresivitatea sindroamelor hepatice, evoluția bolii);</p> <p>e) dereglările de capacitate funcțională a pulmonilor (spirografia, body-</p>	
--	--

	pletismografia) și varianta bolii hepatice (activitatea procesului, forma infecției virale, etc.).	
2019	Cercetarea capacității funcționale a pulmonilor (spirografia, body-pletismografia) la pacienții în cadrul hepatitelor cronice virale și cirozelor hepatice; Studierea manifestărilor tubului digestiv în cadrul hepatitelor cronice virale	Au fost descoperit că modificările respiratorii de tip obstructiv și restrictiv, apreciate spirometric, în astmul bronșic au fost mai exprimate în caz de asociere a astmului bronșic cu infecția cronică VHB, în special în forma HBsAg negativă. Aceste rezultate spirometrice sugerează implicarea posibilă a infecției oculte HBV în modificarea funcției pulmonare. S-a arătat importanța mecanismelor pseudoalergice pentru urticaria cronică la pacienții cu leziuni gastroduodenale și patologie hepatică. A fost stabilit că frecvența simptomelor digestive în hepatitele cronice virale nu depinde de activitatea procesului hepatic, dar depinde de prezența și gradul depresiei. de prezența și gradul diseminării <i>Helicobacter pylori</i>

II. Relevanța rezultatelor științifice obținute (pînă la 200 de cuvinte)

Rezultatele cercetării **completează cunoștințele** despre:

- particularitățile clinico-evolutive ale BCDF, ajută la elaborarea criteriilor diferențial-diagnostice ale diferitor forme de BCDF.
- rolul patogenetic al mesagerilor intracelulari (AMPc, GMPc) și a funcționării sistemului serotoninic în evoluția BCDF.
- rolul patogenetic al sindromului metabolic și al sistemului de coagulare: factorului trombotic, indicelui protrombinic, TTPA, TT, antitrombinei 3, proteinei C specifice în manifestarea și evoluția a diferitor BCDF
- legăturile reciproce dintre starea funcțională a ficatului cu starea sistemului respirator și a funcției pulmonare la pacienții cu BCDF. Se subliniază posibilitatea interrelațiilor evolutive și funcționale ale astmului bronșic cu particularitățile statutului hepatic în infecția HBV cronică ocultă.
- rolul determinant al interrelațiilor psihosomatice, infecția cu *Helicobacter pylori*, inflamația mucoasei gastrice asupra apariției simptomelor digestive la pacienții cu hepatite cronice virale,
- importanța infecției cu *Helicobacter pylori*, prezența urticăriei cronice, inflamației mucoasei

gastrice asupra manifestărilor digestive la pacienții cu boli cronice hepatice.

Rezultatele noastre confirmă **necesitatea conduitelor individualizate** pentru pacienții cu BCDF, luându-se în calcul statutul hormonal hipofizar-gonadic, starea sistemului serotoninic, a funcționării mesagerilor intracelulari și sistemului hemostatic, a prezenței sindromului metabolic și disfuncțiilor pulmonare, precum și a manifestărilor digestive și psihoemoționale.

Impactul: Rezultatele cercetării vor fi utile pentru ameliorarea prognosticului și aplicarea tratamentului precoce și adecvat la bolnavii cu BCDF asociate cu modificări hormonale, tulburări serotoninice, emoționale, de coagulare, tulburări ale sistemului respirator și digestive în cadrul patologiilor hepatice cronice; Implementarea rezultatelor va servi la fortificarea sănătății publice în țară.

III. Volumul total al finanțării

<i>Finanțarea planificată (mii lei)</i>	<i>Executată (mii lei)</i>
2014 - 762,5 mii lei (proiectul precedent)	2014 - 762,5 mii lei (proiectul precedent)
2015 – 1221.1	2015 – 1214.7
2016 – 1270.1	2016 – 1270.1
2017 – 1167.8	2017 – 1167.8
2018 – 1221.1	2018 – 1221.1
2019 - 1305,7	2019 - 1641,6

IV. Volumul cofinanțării (mii lei)

2014 -
2015 – 385.3
2016 – 355.6
2017 – 270.9
2018 – 348.5
2019 - 391,7

V. Lista colaborărilor inițiate în cadrul proiectului

Pe parcursul proiectului Laboratorul de gastroenterologie a colaborat cu:

- Asociația Medicală de Gastroenterologie și Hepatologie „Hepateg” în organizarea conferințelor, seminarelor, meselor rotunde pentru medicii gastroenterologi, interniști, medici de familie, farmaciști (Lista manifestărilor organizate vezi în

compartimentul manifestări organizate pentru utilizatori).

- Asociația Obștească „Hepavit” – organizarea în comun a mesei rotunde „Molecule noi în tratamentul hepatitelor și cirozelor hepatice de etiologie HCV”
- Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei, Laboratorul Neurosanocreatologie - pregătire pentru editarea monografiei „Ficatul și hormonii: de la mecanismele esențiale până la manifestările clinice și extrahepatice”
- Societatea Română de Gastroenterologie și Hepatologie – organizarea sesiunii moldo-române în cadrul celui de al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, 8-11 iunie 2016, Cluj-Napoca, România.
- Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al Academiei de Științe a Moldovei, Laboratorul Neurosanocreatologie – Lucru asupra tezei de doctor în științe biologice a cercetătorului științific Elena Berezovschi ”Уровни психического здоровья у больных хроническими гепатитами и феноменология их проявления”, conducător științific academician Teodor Furdui, consultant științific profesor universitar Dumbrava Vlada-Tatiana.
- Asociația pentru Studiu Ficatului din Republica Moldova în organizarea conferințelor științifice, științifico-practice, simpozioanelor cu participare internațională pentru medici gastroenterologic, interniști, medici de familie (Lista manifestărilor organizate vezi în compartimentul manifestări organizate).
- Disciplina de Gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”.

VI. Lista evenimentelor organizate / la care s-a participat în cadrul proiectului

LISTA MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE ORGANIZATE (DENUMIREA, PARTICIPAREA, PERIOADA, LOCUL DESFĂȘURĂRII)

- naționale

1. Școala de vară de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova, Ediția **2017**, 16-17 iulie.
2. Masa rotundă interactivă dedicată ”Biblioteca Științifică Medicală – Posibilități și servicii noi în epoca tehnologiilor informaționale”, 10.03.**2017**.
3. Conferința științifico-practică cu genericul: ”Actualități în diagnostic și tratament în gastroenterologie”, mun. Chișinău 22 februarie **2018**.
4. Conferința cu genericul „Actualități în diagnosticul și tratamentul patologiilor digestive și pancreatice”, or. Comrat, 23 martie **2018**
5. Curs intensiv interdisciplinar consacrat Zilei Internaționale a steatohepatitelor

- nonalcoolice. Chișinău, 12 iunie, **2018**.
6. Școala de Vară de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova (Ediția **2018**), Chișinău, 22-23 iunie **2018**.
 7. Conferința științifică „Ziua Institutului Clinic Fundeni la Chișinău”. Chișinău, 23 noiembrie, **2018**.
 8. Conferința științifico-practică „Gastrologia: între evidențe și practici medicale”. or. Chișinău, 6 decembrie **2018**.
 9. Conferința științifico-practică ”Actualități în medicația maladiilor digestive”. or. Chișinău, 13 decembrie **2018**.
 10. Conferința științifico-practică ”Actualități în gastroenterologia clinică”. Cahul, 10 aprilie, **2019**.
 11. Conferința științifico-practică „Aspecte noi în gastroenterologia clinică”. Anenii Noi, 11 aprilie, **2019**.
 12. Conferința științifico-practică ”Abordarea multidisciplinară a patologiilor hepatice și digestive”. Bălți, 14 mai, **2019**.
 13. Conferința științifico-practică ”Actualități în insuficiența pancreatică exocrină și patologia funcțională a căilor biliare”. Chișinău, 22 mai, **2019**.
 14. Conferința științifico-practică ”Abordarea multidisciplinară în cadrul patologiilor hepatobiliare și digestive”. Chișinău, 23 mai, **2019**.
 15. Conferința științifico-practică ”Simptomele nespecifice în maladiile hepatice: de la markerii biochimici la practica clinică”. Chișinău, 11 iunie, **2019**.
 16. Școala de Vară de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova (Ediția **2019**). Chișinău, 21-22 iunie, **2019**.
 17. Tele-conferința consacrată ficatului gras non-alcoolic. Chișinău, 23 septembrie, **2019**.
 18. Conferința Științifică ”Zilele Gastroenterologie Clujene la Chișinău”, Chișinău, 22-23 noiembrie, **2019**.

naționale cu participare internațională

19. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, Republica Moldova, **2014**, 20 iunie .
20. Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”, Chișinău 16 iunie **2016**
21. Conferința științifico-practică cu tematica: “La limita dintre funcțional și organic în patologia digestivă”, Chișinău 11 martie **2016**
22. A XX-a Conferință Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie” Cu tematica: ”Stările

precanceroase și canceroase în patologia digestivă și hepatică” Dedicată Anului Nicolae Testemițanu, 29 noiembrie **2017**, Chișinău.

23. Curs intensiv de hepatologie (*cu participare internațională*): Hepatopatia cronică. Update **2018**. Chișinău, 29-31 mai **2018**.

24. Simpozion științific cu *participare Internațională* dedicate Zilei Mondiale a Sănătății Digestive. Chișinău, 29 mai, **2019**.

internaționale (peste 20% de participanți – din străinătate)

25. Sesiunea moldo-română „Progrese în Gastroenterologie Moldovenească”. Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. 8-11 iunie **2016**, Cluj-Napoca, România.

LISTA MANIFESTĂRILOR ORGANIZATE PENTRU UTILIZATORI

26. Conferința zonală ”Actualități în sindromul metabolic” Ungheni, 26 februarie **2016**, 96 participanți. Dispoziția MS nr. 78d, 19 februarie **2016**.

- Țurcan S. ”Sindrom metabolic. Aspectul de tulburări digestive”.
- Țurcan S. ”Sindrom metabolic. Aspectul de steatoză hepatică”.

27. Conferința Republicană științifico-practică cu participare internațională ”La limita dintre funcțional și organic în patologia digestivă” Chișinău, 11 martie **2016**, 120 participanți.

- Țurcan S. ”Intoleranța alimentară. Viziuni moderne. Food Map dieta in BII”
- Lupașco I. ”Esofagitele – forme rare. Posibilitatea de tratament neinvaziv contemporan”

28. Seminar Interactiv cu medici gastroenterologi. Chișinău, 3 iunie **2016**, 50 participanți.

- Țurcan S. ”Diagnostic gastrologic dificil. Diversitatea sindromul de colestază”.

29. Seminar Interactiv cu medici gastroenterologi. Chișinău, 30 martie **2016**, 55 participanți.

Țurcan S. ”Diagnostic gastrologic dificil. Abordări practice”.

30. Conferința cu farmaciști. Chișinău, 27 septembrie **2016**.

- Țurcan S. ”Dispepsia: tactica farmacistului din punct de vedere al gastroenterologului”.

31. Conferința științifico-practică pentru medici de familie. Orhei, 19 iulie **2016**, 45 participanți.

- Chirvas E. ”Gastroduodenita. Diagnosticul, tratament”.

32. Masă rotundă în cadrul evenimentului informativ ”Ziua Mondială de combatere a hepatitei”, 28 iulie, **2017**.
33. Masă rotundă ”Ziua Mondială de combatere a hepatitei **2018**”, 27 iulie, **2018**

VII. Lista mobilităților efectuate în cadrul proiectelor

Internaționale				
2014				
<i>Nr. d/o</i>	<i>Numele, prenumele, gradul și titlul științific, anul nașterii</i>	<i>Țara, denumirea organizației vizitate</i>	<i>Scopul vizitei, contribuția la realizarea activităților din cadrul proiectului (de indicat proiectul); contribuția la realizarea activităților din cadrul organizației</i>	<i>Termenul deplasării</i>
1.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	United Kingdom, London	The International Liver Congress 2014	9-13 aprilie 2014
2.	Lupașco Iulianna Conferențiar cercetător, 1963	Praga, Republica Cehă	Simpozionul internațional de gastroenterologie (PRO.MED.CS.PRAHA)	11-15 iunie 2014
3.	Harea Gheorghe Cercetător științific 1979	Oradea, România	XXXIV-lea Congres național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă	12-14 iunie 2014
4.	Chirvas Elena Cercetător științific 1976	Oradea, România	XXXIV-lea Congres național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă	12-14 iunie 2014
5.	Țurcan Svetlana Conferențiar cercetător, 1964	Praga, Republicam Cehă	Simpozionul internațional de gastroenterologie	11-15 iunie 2014
6.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	Romania, Sibiu	Annual Meeting of the European Association of Psychosomatic Medicine – CARE AND CURE (EAPM) 2014	25-28 iunie 2014

7.	Harea Gheorghe Cercetător științific 1979	Kiev, Ucraina	V З'їзді ГО «Українська гастроентерологічна Асоціація»	18-19 septembrie 2014
8.	Harea Gheorghe Cercetător științific 1979	București, România	VI –lea Simpozion Anual al Clubului Român pentru Boala Crohn și Colita Ulcerativa (RCCC).	25-27 septembrie 2014
9.	Chirvas Elena Cercetător științific 1976	București, România	VI –lea Simpozion Anual al Clubului Român pentru Boala Crohn și Colita Ulcerativa (RCCC).	25-27 septembrie 2014
10.	Țurcan Svetlana Conferențiar cercetător, 1964	București, România	6th Romanian Crohn's Colitis Club	25-27 september 2014
11.	Lupașco Iulianna Conferențiar cercetător, 1963	București, România	XXIV-th National Congress of Hepatology	2-4 octombrie 2014
12.	Taran Natalia Cercetător științific 1963	București, România	XXIV-th National Congress of Hepatology	2-4 octombrie 2014
13.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	Viena, Austria	The 22nd United European Gastroenterology Week or UEG Week 2014	18-22 octombrie 2014
14.	Țurcan Svetlana Conferențiar cercetător, 1964	Viena, Austria	Uniteg European Gastroenterology Week	18-22 october 2014
2015				
1.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	Turcia, Istanbul	24 th Annual Conference of Asian Pacific Association for Study of the Liver (APASL)	12-15 martie 2015
2.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	România, Brașov	Congres National SANO-HEP România	22 mai 2015
3.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	România, Iași	Al XXXV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă	11-13 iunie 2015
4.	Lupașco Iualiana	Spania,	23d United European	24-29

	Conferențiar cercetător, 1963	Barcelona	Gastroenterology Week (UEG)	octombrie 2015
5.	Harea Gheorghe Cercetător științific, 1979	România, Brașov	Congres National SANO-HEP România	22 mai 2015
6.	Harea Gheorghe Cercetător științific, 1979	Austria, Viena	EASL. 50th The International Liver Congres.	21-26 aprilie 2015
7.	Harea Gheorghe Cercetător științific, 1979	România, Iași	Al XXXV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă	11-13 iunie 2015
8.	Chirvas Elena Cercetător științific, 1976	România, Poiana Brașov	Al III-lea Congres al Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică.	8-10 mai 2015
9.	Chirvas Elena Cercetător științific, 1976	România, Brașov	Congres National SANO-HEP România	22 mai 2015
10.	Chirvas Elena Cercetător științific, 1976	România, Iași	Al XXXV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă	11-13 iunie 2015
11.	Chirvas Elena Cercetător științific, 1976	România, Cheile Grădiștei	7 th RCCC Annual IBD Symposium (Romanian Crohn`s and Colitis Club)	24-26 septembrie 2015
12.	Taran Natalia Cercetător științific superior, 1963	Austria, Viena	EASL. 50th The International Liver Congres.	21-26 aprilie 2015
13.	Taran Natalia Cercetător științific superior, 1963	Franța, Rennes	CHU Rennes. Unite Medicale de Transplantation Hepatoque. Medicales Mne Le Moullic Agence de la biomedecine.	25 mai -20 iunie 2015
2016				
1.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	România, București	3rd UpDate on Hepatology Curs de hepatologie cu tema ”Clinical challengers, unmet needs and emerging therapies in	28-29 aprilie 2016

			hepatology,,	
2.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	România, Cluj-Napoca	Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă	8-11 iunie 2016
3.	Lupașco Daniella, Laborant, 1989	România, Cluj-Napoca	Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă	8-11 iunie 2016
4.	Harea Gheorghe Cercetător științific, 1979	Spania, Barcelona	EASL. The International liver Congress	13-17 aprilie 2016
5.	Harea Gheorghe Cercetător științific, 1979	România, București	3rd UpDate on Hepatology Curs de hepatologie cu tema ”Clinical challengers, unmet needs and emerging therapies in hepatology,,	28-29 aprilie 2016
6.	Harea Gheorghe Cercetător științific, 1979	România, Cluj-Napoca	Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă	8-11 iunie 2016
7.	Chirvas Elena Cercetător științific, 1976	România, București	3rd UpDate on Hepatology Curs de hepatologie cu tema ”Clinical challengers, unmet needs and emerging therapies in hepatology,,	28-29 aprilie 2016
8.	Chirvas Elena Cercetător științific, 1976	România, București	Conferința Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică. „Progrese în alergologie-Abărdări interdisciplinare”	13-15 mai 2016
9.	Taran Natalia Cercetător științific superior, 1963	Spania, Barcelona	EASL. The International liver Congress	13-17 aprilie 2016
10.	Taran Natalia Cercetător științific superior, 1963	România, București	3rd UpDate on Hepatology Curs de hepatologie cu tema ”Clinical challengers, unmet needs	28-29 aprilie 2016

			and emerging therapies in hepatology,,	
11.	Taran Natalia Cercetător științific superior, 1963	România, Cluj-Napoca	Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă	8-11 iunie 2016
12.	Berezovscaia Elena, Cercetător științific, 1969	România, Cluj-Napoca	Al XXXVI-lea Congres de Gastroenterologie, Hepatologie Endoscopie Digestivă	8-11 iunie 2016
2017				
1.	Țurcan Svetlana Conferențiar cercetător, 1964	Ungaria, Budapesta, Trun of Study Meeting	Traening	15-17 feb
2.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	Meeting of the Romanian Society of Neurogastroenterology with Rome IV Regional Central-East European Meeting. România, Iasi, 16-18 martie, 2017.	Prezentarea rezultatelor științifice realizate în cadrul proiectului.	16-18 martie
3.	Lupașco Daniella, Laborant, 1989		Crearea contactelor cu cercetătorii din alte țări pentru colaborări de perspectivă	16-18 martie
4.	Berezovscaia Elena, Cercetător științific, 1969		colaborări de perspectivă	16-18 martie
5.	Țurcan Svetlana Conferențiar cercetător, 1964	România, București, 4th UpDate on Hepatology Course, Hepatology 2017 – A panoramic viewew.	Prezentarea rezultatelor științifice realizate în cadrul proiectului.	5-7 aprilie
6.	Chirvas Elena Cercetător științific, 1976		Crearea contactelor cu cercetătorii din alte țări pentru colaborări de perspectivă	5-8 aprilie
7.	Harea Gheorghe Cercetător științific, 1979			5-8 aprilie
8.	Taran Natalia Cercetător științific superior, 1963			6-7 aprilie
9.	Taran Natalia Cercetător științific	Amsterdam, Congres	Informare cu noutățile, actualitățile în domeniul	18-23 aprilie

	superior, 1963	Internațional EASL	alergologiei în vederea realizării obiectivelor ulterioare ale proiectului.	
10.	Chirvas Elena Cercetător științific, 1976	România, Brașov, SRAIC, Conferința Națională de Alergologie și Imunologie Clinică	Informare cu noutățile, actualitățile în domeniul alergologiei în vederea realizării obiectivelor ulterioare ale proiectului.	12-14 mai
11.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	Barcelona, Spania, 5th Annual Scientific conference of the Association of psychosomatic Medicine - EAPM	Prezentarea rezultatelor științifice realizate în cadrul proiectului. Crearea contactelor cu cercetătorii din alte țări pentru colaborări de perspectivă	27 iunie-2 iulie
12.	Lupașco Daniella, Laborant, 1989			27 iunie-2 iulie
13.	Berezovscaia Elena, Cercetător științific, 1969			27 iunie-2 iulie
14.	Țurcan Svetlana Conferențiar cercetător, 1964	RCCC, București, România	Raport la invitație	28-29 sept
15.	Lupașco Iualiana Conferențiar cercetător, 1963	România, Brașov, Conferința Națională de Medicină Psihosomatică	Prezentarea rezultatelor științifice realizate în cadrul proiectului. Crearea contactelor cu cercetătorii din alte țări pentru colaborări de perspectivă	19-21 oct
16.	Lupașco Daniella, Laborant, 1989.			19-21 oct
17.	Berezovscaia Elena, Cercetător științific, 1969			19-21 oct
2018				
1.	Taran Natalia, Dr.șt.med., cercetător științific superior, 1963	România, București	Participare la Cursul de Hepatologie cu tema „ <i>Best Practices in Clinical Hepatology</i> ”	26-27 aprilie 2018 11 EMC
2.	Taran Natalia, Dr.șt.med.,	Paris, France	The International Liver Congress 2018	11-15

	cercetător științific superior, 1963			aprilie 36 credite EMC
3.	Taran Natalia, Dr.șt.med., cercetător științific superior, 1963	România, Craiova	Participare la al 38-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă	24-26 mai 2018 18 EMC
4.	Chirvas Elena, cercetător științific, 1976	România, Craiova	Participare la al 38-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă	24-26 mai 2018 18 EMC
5.	Chirvas Elena, cercetător științific, 1976	România, București	Participare la Cursul de Hepatologie cu tema „ <i>Best Practices in Clinical Hepatology</i> ”	26-27 aprilie 2018 11 EMC
6.	Berezovscaia Elena, cercetător științific, 1969	Rusia, Moscova	Participare la ”Двадцать четвертая Объединенная Российской Гастроэнтерологическая Неделя”.	8-10 octombr 2018
7.	Berezovscaia, E., cercetător științific, 1969	România, Iași	Participare la ”European Exhibition of Creativity and Innovation EUROINVENT”	2018, 17-19 mai.
8.	Ghelimici, T. cercetător științific, 1955	România, Iași	Participare la ”European Exhibition of Creativity and Innovation EUROINVENT”	2018, 17-19 mai.
2019				
1	Taran Natalia, Dr.șt.med., cercetător științific superior, 1963	România, București	Participare la Cursul de Hepatologie „ <i>De la teorie la practică în boala hepatică</i> ”	05-06 aprilie 2019

2	Jucov Alina, cercetător științific, 1989	Danemarca Copenhaga	Cursul avansat European În Gastroenterologie (selecția în baza de concurs)	05-09 aprilie 2019
3	Chirvas Elena, cercetător științific, 1976	România, București	Participare la Cursul de Hepatologie „ <i>De la teorie la practică în boala hepatică</i> ”	05-06 aprilie 2019
4	Taran Natalia, Dr.șt.med., cercetător științific superior, 1963	Austria, Vienna	Participare la Conferința Internațională a ASOCIAȚIEI EUROPEANE PENTRU STUDIUL FICATULUI (EASL 2019).	10-14 aprilie 2019
5	Jucov Alina, cercetător științific, 1989	Austria, Viena	Participare la Conferința Internațională a ASOCIAȚIEI EUROPEANE PENTRU STUDIUL FICATULUI (EASL 2019).	10-14 aprilie 2019
6	Ghelimici, T. cercetător științific, 1959	România, Iași	EUROINVENT European Exhibition of creativity and innovation	16-18 Mai 2019
7	Chirvas Elena, cercetător științific, 1976	România, Sinaia	Participare la al IV- lea Congresul Național de Alergologie și Imunologie Clinică "Noi direcții în alergologie: abordare interdisciplinară"	16-18 mai 2019
8	Chirvas Elena, cercetător științific, 1976	România, Timișoara	Participare la congresul „ The 39 th National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy”	06-08 iunie 2019
9	Harea Gheorghe, cercetător științific, 1979	România, Timișoara	Participare la congresul „ The 39 th National Congress of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy”	06-08 iunie 2019
10	Chirvas Elena,	România,	Participare la Simpozionul	24-26

	cercetător științific, 1976	Cluj-Napoca	"Centenarul Medicinii Interne Românești la Cluj"	octombrie 2019
11	Taran Natalia, Dr.șt.med., cercetător științific superior, 1963	România, Iasi	Participare la Reuniunea Societatii Romane de Neurogastroenterologie	07-09 noiembrie 2019
12	Lupașco Iulianna, Dr.hab.șt.med., cercetător științific superior, Șef Laborator de gastroenterologie, 1963	România, Iasi	Participare la Reuniunea Societatii Romane de Neurogastroenterologie	07-09 noiembrie 2019
13	Ghelimici, T. cercetător științific, 1959	Cehia, Praga	Modern Molecular-biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine	07-09 Noiembrie 2019
14	Taran Natalia, Dr.șt.med., cercetător științific superior, 1963	România, Bucuresti	Specializare in scop de perfectionare continua, la locul de munca, in domeniul transplantologiei	18-28 noiembrie 2019

VIII. Informații despre infrastructura utilizată în realizarea proiectului

Laboratorul de Gastroenterologie dispune de spații cu suprafață totală de 32,0 m², care sunt luate în arendă. Fiecărui cercetător științific îi revin câte 4,6 m².

Echipamentul științific (computere, congelator, electrocardiograf, spirograf etc.) aflat la bilanțul laboratorului a fost estimat în anul 2018 cu valoare totală 298 346,20 lei (cu excepția echipamentului non-științific). Per unitate de cercetător – 33 149,58 lei.

Cota valorică a echipamentului științific sub 5 ani este de 97% din valoarea totală de bilanț, al celui de 6-10 ani - 3%.

IX. Dificultăți/ impedimente apărute pe parcursul realizării proiectului

Per ansamblu, pe parcursul anilor 2015-2018 Laboratorul de gastroenterologie a reușit să obțină rezultate care corespund obiectivelor preconizate, cu excepția unor obiective, pentru realizarea cărora a fost necesară achiziționarea în termeni utili a utilajului special, acordarea serviciilor (body-plethysmographia) care au fost achiziționate către finele anului 2019.

X. Beneficiarul (ministere, instituții de stat sau private, întreprinderi etc.)

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, Instituții medico-sanitare publice, practica medicală privată.

Director proiectului

Dumbrava Vlada Tatiana dr.hab.șt.med,
prof.univ. Om Emerit

Șeful laboratorului de
gastroenterologie

Lupașco Iulianna dr.hab.șt.med, conf. cercet.
