

togenic prin reglarea biosintezei de NO [10, 13]. Probabil, acest mecanism are o contribuție anumită la influența atât de armonioasă a preparatului asupra metabolismului cardiomiocitelor în condițiile ischemiei miocardice, atât la pacienții tineri, cât și la cei bătrâni.

## Concluzii

Limitarea capacităților de adaptare a celulelor pentru restabilirea resurselor energetice și plastice proprii determină reducerea posibilităților Mildronatului de a corija metabolismul în ischemia miocardică la pacienții bătrâni.

Mecanismele de acțiune ale Mildronatului relevate în experiment explică în multe aspecte efectele lui pozitive obținute în clinică.

## Bibliografie

1. *Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования.* Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. В: Вестник аритмологии, 1999, № 11, с. 53-78.
2. Ватулин Н.Т., Калинин Н.В., Кетинг Е.В. и др. В: Архив клинической и экспериментальной медицины, 2001, № 3, с. 287-290.
3. Ватулин Н.Т., Калинин Н.В., Риджок В.В. В: Вестник неотложной и восстановительной медицины, 2005, № 1, с. 8-11.
4. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. *Суточное мониторирование ЭКГ.* М.: Медпрактика, 1998, 208 с.
5. Капелько В.И., Швалев В.Н., Хаткевич А.Н. и др. В: Кардиология, 1997, № 3, с. 56-62.
6. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и соавт. *Анализ variability ритма сердца в клинической практике (возрастные аспекты).* Киев, 2002, 191 с.
7. Перчаткин В.А., Чернов В.И., Максимов И.В. и др. В: Патология кровообращения и кардиохирургия, 2003, № 2, с. 55-58.
8. Шляхто Е.В. В: Сердечная недостаточность, 2003, № 1, с. 19-21.
9. Яблучанский Н.И., Бильченко А.В. В: Украинский кардиолог. журнал, 1999, № 5, с. 71-75.
10. Cirillo R., Sacco G., Venturella S. et. al. In: J. Cardiovasc. Pharmacol., 2000, vol. 35, p. 100-108.
11. Muraoka S., Miura T. In: Free Radic. Res., 2004, vol. 38, p. 963-968.
12. Nagami K., Yoshikawa T., Suzuki M. et. al. In: Jpn. Circ. J., 1997, vol. 61, p. 249-255.
13. Nagy A.C., Tolnay E., Nagykalnai T. et. al. In: Orv. Hetil., 2004, vol. 145, p. 2171-2176.
14. Szyzka A., Plesinski K., Trojnariska O. et. al. *Abstract of XXth Congress of the European Society of Cardiology.* Vienna (Austria), 1998.

CZU 616.36-002

## REGLAREA T CELULARĂ ÎN INFECȚIA CRONICĂ HBV

*Elena CHIRVAS,*  
Laboratorul de gastroenterologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu

## Summary

### *T cellular regulation in chronic HBV infection*

*The aim of review is to present modern data on a role of adaptive immune system in development of chronic viral B damage of liver and mechanisms of influence of hepatitis virus B (HBV) on T lymphocytes (TL). There are some mechanisms of HBV suppressing effect on immune response parts, including impairment in TL function.*

## Introducere

În infecția acută HBV rezolvată, răspunsul sistemului imun înăscut și celui dobândit către VHB este eficient [5]. Imunitatea înăscută joacă rolul principal în controlul asupra infecției imediat după contactul cu antigenul viral, limitând răspândirea infecției și ulterior inițiind dezvoltarea unui răspuns imun dobândit eficient [1]. Eliminarea virală implică inducerea reacției T dobândite puternice prin inițierea efectelor antivirale citolitic dependente și independente, prin intermediul expresiei citokinelor antivirale, precum și prin inducerea producerii de către limfocitele B (LB) a anticorpilor neutralizanți [5].

Deși rezolvarea spontană dezvoltă pe viață imunitate protectivă, urme de ADN HBV apar sporadic în sânge; urmele de ADN viral pot fi infecțioase și pot stimula anticorpii HBV specifici și răspunsurile LT, care, la rândul lor, controlează viremia. Astfel, imunitatea naturală se consideră protectivă, dar nu sterilizantă. Aceasta se întâmplă din cauza că ccc ADN (covalently closed circular DNA) viral se păstrează sub formă de minicromozomi în celulele gazdei [3]. Recuperarea deplină a hepatocitului cu eliminarea VHB din hepatocit depinde de activitatea LT CD8+, care, secretând diverse citokine, inclusiv IFN- $\gamma$  și TNF- $\alpha$ , inactivează VHB din hepatocitele infectate.

În infecția acută autolimitantă HBV, în sângele periferic al bolnavilor se apreciază o reacție antivirală LT puternică, ce implică CD4+ și CD8+ [4]. Se crede că disfuncția LT HBV-specifice joacă un rol central în patogeneza persistenței cronice a VHB. LT HBV-specifice sunt mai disfuncționale în ficat decât la periferie, ca urmare a efectului inhibitor al diferitor mecanisme. Este posibil să fie active simultan în inflamația hepatică, contribuind la deteriorarea funcției LT [2].

C. Ferrary, în una din lucrările sale [2], a încercat să summarizeze cele mai noi date referitor la reglarea LT în infecția cronică HBV.

**A. Expunerea persistentă la încărcătura antigenică înaltă în ficat și la periferie poate cauza epuizarea și suprimarea LT HBV-specifice.** Stimularea antigenică cronică este asociată cu susținerea expresării moleculelor PD-1 (programmed death) și a altor molecule coinhibitoare de pe LT HBV-specifice, incluzând TIM-3, CTLA-4, 2B4, CD160, LAG-3 etc. Cu toate că moleculele coinhibitoare pot fi slab și tranzitor exprimate pe LT funcțional eficiente ca rezultat al activării, expresarea lor înaltă și susținută este marca epuizării LT. Stimularea liganzilor corespunzători a fost observată pe celulele rezidente și infiltrate în timpul inflamației cronice a ficatului. Astfel, stimularea constantă a receptorilor LT și expunerea continuă la liganzii inhibitori pot contribui la epuizarea LT. Odată ajunse în ficat, LT HBV-specifice sunt supuse efectului inhibitor al micromediului hepatic, unde un exces de arginază și IDO (indoleamine 2,3-dioxygenaze) poate induce epuizarea nutrienților importanți, necesari pentru proliferarea și funcționarea LT, precum și acumularea metaboliților toxici, care pot slăbi mai departe răspunsul LT.

**B. Mediul supresiv hepatic: creșterea activității arginazei.** Sursa principală de arginază poate fi din hepatocitele afectate și celulele infiltrate hepatic, precum celulele supresoare mieloid-derivate. Sunt extinse în special la pacienții cronici cu nivele înalte de replicare VHB și lipsa evidentă a imunopatologiei. Un exces de arginază rezultă din epuizarea aminoacidargininei. Privățiunea de arginină este reflectată prin inhibarea CD3+ și conduce la supresia proliferării LT funcționale.

**C. Mediul supresiv hepatic: creșterea expresiei IDO/TDO.** Un șir de celule infiltrative hepatice, incluzând monocitele (Mo), macrofagele (Ma) și celulele dendritice (DC) din stimularea IFN- $\alpha$ , pot produce IDO, care poate cauza epuizarea triptofanului, cu inhibarea ulterioară a proliferării și a funcției LT. Metabolizarea triptofanului de asemenea poate da naștere componentelor toxici, precum kynureninele, care sunt responsabili de apoptoza LT și diferențierea CD4+ în celulele T regulatorii (Treg).

**D. Mediul supresiv hepatic: hiperexpresia citokinelor regulatorii.** Extinderea celulelor T regulatorii contribuie la crearea citokinelor supresive intrahepatice prin secreția IL-10 și TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta). Acești mediatori supresivi solubili pot, de asemenea, fi produși de alte tipuri de celule. Celulele stelate (CS) pot secreta TGF- $\beta$ , în timp ce DC, celulele Kupffer (CK) și LB secretă IL-10.

**E. Mecanismele expansiunii Treg în ficat.** Expansiunea Treg poate inhiba răspunsul LT fie prin contact direct celulă – celulă, fie prin secreția citokinelor supresive. Această expansiune poate fi cauzată de

asemenea de pDC (plasmacytoid dendritic cells) prin circuitul IL27-bazat, care poate duce la expresia PD-L1, cu proliferarea ulterioară a Treg. Expansiunea Treg poate fi stimulată și prin LSEC (liver sinusoidal endothelial cells) activate de IFN- $\alpha$  și CS în maniera PD-L1 independentă.

**F. NK activate pot elimina LT HBV-specifice în infecția cronică HBV.** Prezența citokinelor supresive intrahepatice poate înrăutăți nu numai funcția LT, dar și funcția NK, care sunt din abundență în ficat și de abia sunt capabile să producă IFN- $\alpha$  la pacienții cu infecție cronică HBV. În schimb, NK pot manifesta activitate citotoxică eficientă și să stimuleze ligandul TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). TRAIL se poate angaja în receptorul TRAIL-R2 stimulat de pe celulele ficatului, astfel amplificând afectarea hepatică. NK celulele TRAIL pozitive de asemenea pot interacționa cu LT HBV-specifice TRAIL-R2 pozitive și să le șteargă, astfel contribuind la uzura LT HBV-specifice. Susceptibilitatea LT la moarte apoptotică poate fi amplificată prin stimularea moleculelor proapoptotice BIM către LT HBV-specifice.

**G. Plasticitatea celulelor mieloid.** Celulele mieloid pot juca un rol regulator-cheie în ficat, pentru că ele se pot diferenția din Mo în Ma, DC derivate din Mo sau celule supresoare mieloid, grație plasticității lor funcționale. În timpul inflamației hepatice, Mo inflamatorii pot fi recrutate în ficat prin moleculele adeziunii intercelulare 1 (ICAM-1 [CD54]), exprimate pe LSEC. Totodată, semnalele TLR-9 pot conduce diferențierea Mo spre protecția antivirală prin producerea agregatelor monocitare inflamatorii, numite iMATEs, unde CD8+ virus-specifice se pot răspândi prin semnalizarea OX40 și CD28, eliberată de DC inflamatorii de origine monocitară.

**H. Activarea LT prin celule prezentatoare de antigen (APC) hepatice este suboptimală și poate dezvolta toleranță.** Unele tipuri de celule hepatice, inclusiv LSEC, CS și CK, pot servi ca APC pentru a activa LT naive. Este interesant faptul că CD8+ pot extinde proeminențele lor prin feneștele LSEC, pentru a preleva antigenii HBV de pe hepatocite. Activarea LT în ficat poate fi oricum suboptimală, cu inducerea toleranței, pentru că majoritatea acestor APC hepatice prezintă foarte slab expresarea moleculelor costimulatoare în stare echilibrată, expresarea nivelurilor crescute de molecule PD-L1 și PD-L2 coinhibitoare prin IFN stimulare poate produce citokine reglatorii, inclusiv IL-10 și TGF- $\beta$ .

## Concluzii

Sindromul imunoinflamator este cauzat de conflictul dintre mezenchim și parenchim și este elementul lezional principal în producerea și în

evoluția infecției cronice hepatice virale B. Controlul de durată al infecției virale cronice este posibil în condiția în care T-limfocitele CD8 își păstrează activitatea funcțională. Însă persistența viremiei duce la insuficiența funcțională a CD8 limfocitelor.

Dezvoltarea mutațiilor virale; inhibarea sintezei moleculelor sistemului HLA; infectarea zonelor inaccesibile pentru sistemul imun și replicarea virală în structurile extrahepatice; apoptoza limfocitelor periferice; sinteza în cantități mari a antigenelor virale secretate ulterior în sânge, ceea ce conduce la istovirea și dezvoltarea toleranței sistemului imun; suprimarea sintezei și secreției citokinelor proinflamatorii de către celulele sistemului imun; disfuncția CD4+ și CD8+ în urma replicării îndelungate a virusului (concepția "epuizării"); disfuncția celulelor T reglatorii (concepția "reglării"); evadarea virusului de la acțiunea citotoxică a sistemului imun, din contul vitezei mari a mutagenzei virale (concepția "evadării") – toate acestea sunt mecanisme prin intermediul cărora virusul persistă îndelungat în organismul uman.

## Bibliografie

1. Busca A., Kumar A. *Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection*. In: *Virology Journal*, 2014, nr. 11, p. 22.
2. Ferrari C., Boni C., Rossi M., Vecchi A., Barili V., Laccabue D., Fiscaro P., Missale G. *T cell regulation in HBV-related chronic liver disease*. In: *Journal of Hepatology*, 2017, vol. 68, p. 1096-1098.
3. Rehmann B., Bertolotti A. *Immunological aspects of antiviral therapy of chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections*. In: *Hepatology*, 2015, vol. 61, no. 2, p. 712-721.
4. Zeinab Nabil Ahmed Said, Kouka Saadeldin Abdelwahab. *Induced immunity against hepatitis B virus*. In: *World J. Hepatol.*, 2015, nr. 7(12), p. 1660-1670.
5. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. In: *Journal of Hepatology*, 2017, p. 2.

CZU 616.33-002

## CARACTERISTICA FLUXULUI SANGVIN DIN ARTERA HEPATICĂ LA BOLNAVII CU ULCER DUODENAL ÎN ACUTIZARE

Eugen COBÎLEANSCHI<sup>1</sup>, Liubovi COBÎLEANSKAIA<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Centrul Republican Experimental Protezare,  
Ortopedie și Reabilitare

## Summary

### *Characteristic of blood flow in the liver artery in patients with acute duodenal ulcer*

*The arterial liver disorder characteristic of the ulcer manifests itself by reducing the elasticity and tonus of the large arteries, disordered hemodynamics in large liver arteries with decreased filling of small and medium arteries.*

## Introducere

Studiile unor autori au demonstrat că dereglarea circuitului arterial al ficatului este caracteristică mai ales formelor evolutive complicate ale ulcerului, caracterizate prin reducerea elasticității și tonusului arterelor mari, prin dereglarea hemodinamicii în rețelele arteriale mari ale ficatului, cu diminuarea umplerii arterelor de calibru mic și calibru mediu [3, 5]. Se presupune că parțial evacuarea sângelui arterial se produce prin arterele gastrice [1, 4].

Modificări similare au constatat și alți cercetători, care n-au depistat modificări ale vitezei circuitului în ficat la bolnavii cu evoluție ulcerosă neagravată, cu localizarea defectului ulceros în duoden, nici până, nici după 4 săptămâni de terapie [2, 5].

Artera hepatică este o ramură a arterei celiace și ascensionează alături de ligamentul hepatoduodenal, apoi se divide în două ramuri principale – dreaptă și stângă. Artera hepatică dreaptă se găsește, de obicei, în spatele canalului hepatic comun, după care dă naștere arterei veziculare și apoi se divizează în două ramuri segmentare – anterioară și posterioară. Artera hepatică stângă traversează oblic superior până în lobul stâng, apoi se împarte în două ramuri segmentare – medială și laterală. Lobul quadrat e vascularizat de ramura mijlocie a arterei hepatice, iar lobul caudat – de ramurile dreaptă și stângă ale arterei hepatice [2, 5].

## Material și metode

În studiu au fost incluși 46 de pacienți cu ulcer duodenal (UD) acut, internați în staționar în secțiile de profil terapeutic ale SCMS al RM, CREPOR, precum și pacienți din serviciul de ambulatoriu – 32 bărbați, 14 femei, vârsta medie constituind  $39 \pm 0,21$  ani.

Lotul I (lotul-martor): depistarea endoscopică a pacienților cu UD în acutizare – 23 de bolnavi cu vârsta între 20 și 40 de ani, vârsta medie constituind  $24,9 \pm 0,56$  ani, succesiv prezentați în serviciul de ultrasonografie al CREPOR, au fost evaluați conform unui protocolul ce a inclus repere valorice măsurabile la nivelul duodenului și al heparului, utilizându-se un soft de gestionare a datelor.

Lotul II (lotul de bază): confirmare endoscopică a suspiciunilor de ulcer duodenal acut la 23 de pacienți cu vârsta trecută de 40 de ani, vârsta medie constituind  $54,5 \pm 0,21$  ani, cu modificări ale mucoasei și structurii peretelui duodenal, stabilite la examenul videoendoscopic prin suportul echipamentelor *Olimpus*. Aceștia au fost considerați potențiali bolnavi de ulcer duodenal și au fost supuși unei proceduri de investigare ecografică amănunțită. Pe stomacul gol s-a realizat examinarea în secțiunile