

pacienții cu ciroză hepatică asociată cu SHR tip II, care a constituit 15,0 %.

Stabilirea formei clinice de SHR (SHR tip I sau SHR tip II) are o mare importanță în conduita pacientului, dat fiind faptul că severitatea, pronosticul și supraviețuirea diferă la cele 2 entități.

Concluzii

1. Sindromul hepatorenal a fost identificat în 14,0% cazuri din numărul total de pacienți (730) spitalizați cu ciroză hepatică avansată.

2. Factorii precipitanți ca: tratamentul excesiv cu diuretice, infecțiile bacteriene, paracenteza în volume exagerate și hemoragia digestivă superioară au avut o contribuție importantă în dezvoltarea SHR la pacienții cu ciroză hepatică.

3. Ureea și creatinina serică crescute în ciroza hepatică avansată, în absența altor cauze de insuficiență renală acută, pot fi considerate unele dintre principalele criterii de diagnostic al SHR.

4. SHR tip I a fost înregistrat în 14,0% cazuri (SHR tip II – în 86,0%), cu nivelul letalității mai sporite, fiind asociat cu un pronostic nefavorabil.

5. Evaluarea obligatorie a funcției renale și stabilirea formei clinice de SHR la pacienții cu ciroză hepatică avansată sunt deosebit de importante pentru deciziile terapeutice și pentru prognostic.

Bibliografie

1. Arroyo V., Fernandez J., Gines P. *Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome*. In: Sem. Liver Dis., 2008; nr. 28, p. 81-95.
2. Arroyo V., Terra C., Gines P. *Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome*. In: J. Hepatol., 2007; nr. 46, p. 935-946.
3. Brensing K.A., Textor J., Perz J. et al. *Long-term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study*. In: Gut, 2000; nr. 47, p. 288-295.
4. Cardenas A., Gines P. *Hepatorenal syndrome*. In: Clin. Liver Dis., 2006; nr. 10, p. 371-385.
5. Covași E. *Sindromul hepatorenal. Actualități în definiție, patogeneză, diagnostic și tratament*. În: Clujul Medical, 2009; nr. 82; p. 320-324.
6. Gines P., Guevara M., Arroyo V., Rodes J. *Hepatorenal syndrome*. In: Lancet, 2003; nr. 362, p. 1819-1827.
7. Grigorescu M. *Tratat de hepatologie*. București, 2004; p. 157-190.
8. Halimi C., Bonnard P., Bernard B. et al. *Effect of terlipressin (Glypressin (R)) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2002; nr. 14, p. 153-158.
9. Ruiz del Arbol L., Monescillo A., Arocena C. et al. *Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: Hepatology, 2005; nr. 42, p. 439-447.

Ion Arteni,

069372347, i.arteni@mednet.md

MODIFICĂRI IMUNOLOGICE ÎN HEPATITA CRONICĂ ALCOOLICĂ

Elina BERLIBA,

Disciplina Gastroenterologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Immunologic changes in the alcoholic chronic hepatitis

Alcoholic liver disease is the most prevalent cause of advanced liver disease in Europe. Immunologic anomalies have an essential role in the alcoholic liver pathogenesis and would explain the alcoholic liver progress in spite of ceasing the alcohol consumption. This study had as an aim to research the specific features of the immunologic status in patients with chronic hepatitis of alcoholic genesis. In the study were included 64 patients: 34 with chronic hepatitis of alcoholic genesis and 30 with viral chronic hepatitis. The essential immunologic changes are characterized by the increase of IgA, T-active lymphocytes, the decrease of T-total in alcoholic chronic hepatitis and growing of IgG, of the immunoregulator index, reducing T-theofelinsensible in viral chronic hepatitis C.

Keywords: Alcoholic hepatitis, immunologic changes.

Резюме

Иммунологические изменения при хроническом алкогольном гепатите

Алкогольная болезнь печени является наиболее распространенной причиной поражения печени в Европе. Иммунологические нарушения играют определенную роль в патогенезе алкогольной болезни печени и это объясняет прогрессирование болезни, несмотря на прекращение потребления алкоголя. Целью исследования было изучить особенности иммунного статуса у больных с хроническим гепатитом алкогольного генеза. В исследование было включено 64 пациентов: 34 с хроническим алкогольным гепатитом и 30 с вирусным гепатитом. Иммунологические изменения характеризуются увеличением IgA, T-активных лимфоцитов, снижением T-общих лимфоцитов у больных с алкогольным гепатитом и увеличением IgG, снижением T-теофиллинчувствительных лимфоцитов при хроническом гепатите C.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, иммунологические изменения

Introducere

În Europa, alcoolul este considerat cauza cea mai frecventă a cirozelor hepatice (50-70%) [20]. Mecanismele imunologice au fost invocate pentru a explica progresarea ficatului alcoolic în pofida sistării consumului de alcool [4, 5]. Există unii indici că alcoolul ar acționa ca un imunomodulator și că mecanismul imunologic ar contribui la patogenia ficatului alcoolic. Cu toate acestea, Buligescu L.

(1999) susține că nu există dovezi pertinente privind efectele alcoolului în dezordinile imunologice [2]. Unii autori sugerează ideea că modificările imunologice esențiale la bolnavii cu boală hepatică alcoolică (BHA) sunt condiționate atât de influența directă a alcoolului, cât și de alți factori, inclusiv infecția cu virusuri hepatotrope [14].

Dereglările imunității umorale se manifestă prin creșterea nivelului imunoglobulinelor serice, predominant IgA, și depunerea lor pe pereții sinusoidelor hepatice [6, 15]. Se înregistrează o creștere policlonală a IgA fixate pe hialinul alcoolic, demonstrând că IgA conține autoanticorpi contra antigenului hialin [9]. Proteina de șoc caloric este imunogenă și poate fi indusă de hipoxie, de TNF alfa și de alcool. Anticorpii contra acestei proteine cu greutate moleculară de 65 kD de tip IgA se corelează semnificativ cu hepatita alcoolică și au o semnificație importantă în autoîntreținerea hepatitei alcoolice [2]. Intervenția unui mecanism imunologic este atestat și de marea incidență a autoanticorpilor la pacienții cu boala alcoolică a ficatului – antinucleari și antimușchi neted; anticorpi împotriva unor neoantigene derivate din hialinul alcoolic și complexe proteină-acetaldehid [19].

Cercetările efectuate au demonstrat că hialinul alcoolic servește ca neoantigen și ar fi responsabil de hiperreactivitatea limfocitelor pacienților cu hepatopatie alcoolică [8, 9]. Modificarea răspunsului imun celular se manifestă prin prezența limfocitelor citotoxice circulante la pacienții cu hepatită alcoolică acută. Se determină sechestrarea limfocitelor CD4 și CD8 în infiltratul inflamator din țesutul hepatic, de asemenea etalarea antigenelor leucocitare umane de clasa I (HLA clasa I) pe hepatocite. Produsele interacțiunii metabolizilor etanolului și structurilor celulare posibil dețin rolul de antigen-țintă în cazul dat. Aceasta se dovedește prin corelarea cantității de complexe proteină-acetaldehidă în biopsatul hepatic cu indicii de activitate a maladiei [14]. Există dovezi că limfocitele T circulante din etilismul cronic sunt sensibilizate la extractul de ficat, la hialinul alcoolic, considerat drept neoantigen, la proteina lipospecifică, la alcool și la aldehydă acetică [5, 6]. Subpopulațiile limfocitului T sunt modificate atât în sângele periferic, cât și în infiltratul hepatic [10].

Studii recente au demonstrat rolul citokinelor în producerea ficatului alcoolic [1, 11]. Hepatita alcoolică a fost prima boală la care s-a determinat un nivel crescut al citokinelor proinflamatoare: interleukina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF), care participă la interacțiunea celulelor imunocompetente [12]. Totodată, hiperproducția de TNF și IL-8 (factorul de chemotaxie a neutrofilelor), stimulând producerea formelor active ale oxigenului și oxidului de azot, produc lezarea celulelor-țintă,

determinând tabloul insuficienței poliorganice în hepatita alcoolică acută [12, 18]. În stadiul cirotic citokinele numite sunt stimulate și de endotoxina bacteriană, pătrunderea căreia în sistemul circulant este majorată, datorită permeabilității mărite a peretelui intestinal [13].

Mai multe surse remarcă modificările imunologice umorale ce se manifestă prin creșterea nivelului imunoglobulinelor serice A, M, G, electiv crește IgA [3, 16, 19]. Se atestă o graduare a valorilor IgA serice în funcție de intensitatea impregnării etanolice [2]. IgA nu este direct majorată de consumul de alcool, dar reflectă patologia hepatică indusă de alcool. Unii autori decelează anticorpi către componentele nucleare și musculatura netedă, anticorpi împotriva unor „neoantigene” derivate din hialinul alcoolic și complexe proteină-acetaldehid [2, 4, 5]. Investigarea imunității celulare evidențiază un răspuns deprimat: limfocitele T din circulația periferică sunt scăzute; de asemenea, este redus raportul T helper/T supresoare [10].

Scopul studiului: cercetarea modificărilor imunologice la pacienții cu hepatită cronică alcoolică, în comparație cu bolnavii cu hepatită cronică virală C.

Material și metode

Cercetările au fost efectuate la 64 de pacienți care, în funcție de prezența sau absența consumului cronic de alcool, au fost repartizați în 2 loturi. I lot constă din 34 de pacienți, la care a fost apreciată prezența intoxicației cronice cu alcool și s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică de geneză alcoolică (HCA). Bărbații au constituit majoritatea în acest lot – 58,8% (20), vârsta medie a pacienților acestui grup fiind $48,6 \pm 1,7$ ani. Al II lot a fost alcătuit din 30 de persoane, neconsumatori de alcool, la care s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică virală C (HCV C). Persoanele de sex masculin au alcătuit 53,4% (16) în acest grup, femeile – 46,6% (14), vârsta medie fiind de $36,7 \pm 1,9$ ani. Ca lot-martor au servit 20 de persoane sănătoase – 55% (11) bărbați și 45% (9) femei, fără consum de alcool, în absența patologiei hepatice sau gastrointestinale.

Toți subiecții incluși în studiu au fost testați pentru aprecierea intoxicației alcoolice cronice, utilizând complexul de teste: chestionarul CAGE, harta semnelor obiective ale consumului de alcool (testul Le Go) și aprecierea sindromului de postintoxicare etilică (elaborată de Огурцов П., Покровский А. 2001). De asemenea, toți pacienții au fost examinați clinic, s-au efectuat investigațiile de laborator conform sindroamelor care reflectă afectarea hepatică, examene instrumentale – ecografia abdominală, scintigrafia hepatică, FGDS. Pentru evaluarea hepatitei virale s-au determinat markerii serici ai infecțiilor

virale B, D și C prin metoda imuno-enzimatică. Au fost investigați indicii utili pentru atestarea consumului de etanol – γ -glutamyltranspeptidaza, transferina carbohidrat deficientă, alcooldehidrogenaza. Examenul imunologic a inclus testarea imunității celulare (indicii relativi și absoluți ai limfocitelor T-totale (T-tot), T-teofelinrezistente (T-tfr), T-teofelinsensibile (T-tfs), T-active, B limfocitele, indicele imunoreglator (IR)) și indicilor statusului imun umoral (IgA, IgM, IgG, CIC).

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic, semnificația valorilor medii a fost estimată după criteriul Student.

Rezultate și discuții

Testarea markerilor statusului imun la pacienții cu hepatită cronică alcoolică a demonstrat un șir de modificări imunologice, comparativ cu indicii lotului-martor și ai pacienților cu HCV C. Cei mai informativi, în sensul detectării perturbărilor răspunsului imun, la pacienții cu HCA s-au dovedit a fi IgA ($4,67 \pm 0,27$ g/l) ($p < 0,001$), IgM ($2,02 \pm 0,14$ g/l) ($p < 0,001$), IgG ($17,54 \pm 0,69$ g/l) ($p < 0,001$) (tabelul 1), valorile cărora s-au dovedit a fi semnificativ crescute față de datele respective din lotul-martor. De notat că nivelul IgA a depășit de 1,9 ori cifra respectivă a indivizilor sănătoși, totodată fiind veridic majorat și față de pacienții cu HCV C ($2,7 \pm 0,21$ g/l; $p < 0,001$). În imunitatea umorală a bolnavilor cu HCV C s-a constatat creșterea IgM ($1,92 \pm 0,11$ g/l) ($p < 0,001$) și IgG ($28,71 \pm 10,26$ g/l) ($p < 0,001$) (tabelul 1), comparativ cu valorile respective ale lotului-martor. Valoarea IgG s-a stabilit esențial crescută, în comparație cu HCA ($p < 0,01$).

Valoarea CIC nu a depășit semnificativ indicele respectiv al persoanelor sănătoase, atât la pacienții cu HCA ($90,5 \pm 21,1$ UDO), cât și la cei cu HCV ($69,9 \pm 10,7$ UDO).

Evaluarea imunității celulare a demonstrat o diminuare a limfocitelor T-totale – $0,77 \pm 0,07 \times 10^9/l$ ($49,33 \pm 1,56\%$) ($p < 0,05$) (tabelul 2) și creșterea celor T-active – $0,63 \pm 0,06 \times 10^9/l$ ($42,67 \pm 2,6\%$) ($p < 0,01$) în HCA, comparativ cu indicii similari ai subiecților lotului-martor. Indicele imunoreglator (IR) a constituit $2,98 \pm 0,3$, nedeviind veridic de la valoarea normală. La pacienții cu HCV C studiul imunității celulare a relevat creșterea numărului limfocitelor T-active – $0,72 \pm 0,07 \times 10^9/l$ ($41,33 \pm 3,04\%$) (tabelul 2), comparativ cu cel al persoanelor lotului-martor ($p < 0,01$). S-a constatat o tendință în scăderea limfocitelor T-teofilinsensibile (tfs) – $0,17 \pm 0,04 \times 10^9/l$ ($9,14 \pm 1,79\%$) ($p < 0,01$) și creșterea indicelui imunoreglator $4,87 \pm 0,4$ ($p < 0,01$) față de valorile similare la persoanele sănătoase. Indicele imunoreglator s-a determinat veridic majorat și față de indicele corespunzător al pacienților cu HCA ($p < 0,01$).

Tabelul 1

Indicii imunității umorale la pacienții cu HCA și HCV C

Indicii	Lotul-martor – I (n=20)	HCA – II (n=34)	HCV – III (n=30)
Ig A (g/l)	$2,45 \pm 0,10$	$4,67 \pm 0,27^{***}$	$2,71 \pm 0,21^{###}$
Ig M (g/l)	$0,81 \pm 0,04$	$2,02 \pm 0,14^{***}$	$1,92 \pm 0,11^{***}$
Ig G (g/l)	$10,66 \pm 0,31$	$17,54 \pm 0,69^{***}$	$28,71 \pm 10,2^{***###}$
CIC (UDO)	$94 \pm 8,36$	$90,5 \pm 21,11$	$69,9 \pm 10,73^*$

Notă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul-martor; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază.

Tabelul 2

Indicii imunității celulare la pacienții cu HCA și HCV C

Indicii	Lotul-martor – I (n=20)	HCA – II (n=34)	HCV – III (n=30)
T-totale (x $10^9/l$)	$1,05 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,07^*$	$0,92 \pm 0,07$
T-totale (%)	$55,98 \pm 2,31$	$49,33 \pm 1,56^*$	$51,57 \pm 2,62$
T-active (x $10^9/l$)	$0,52 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,06^{***}$	$0,72 \pm 0,07^{***}$
T-active (%)	$28,26 \pm 1,02$	$42,67 \pm 2,60^{***}$	$41,33 \pm 3,04^{***}$
T-tfr (x $10^9/l$)	$0,71 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,06$
T-tfr (%)	$44,19 \pm 2,97$	$40,17 \pm 2,50$	$44,62 \pm 2,31$
T-tfs (x $10^9/l$)	$0,27 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,04^{***}$
T-tfs (%)	$16,64 \pm 1,39$	$13,50 \pm 2,03$	$9,14 \pm 1,79^{***}$
IR	$2,65 \pm 0,3$	$2,98 \pm 0,3$	$4,87 \pm 0,4^{**}$
B-limf. (x $10^9/l$)	$0,40 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,05$
B limfocite (%)	$23,01 \pm 1,7$	$28,3 \pm 2,43$	$26,3 \pm 3,36$

Notă: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul-martor; indicele imunoreglator – $P_{II-III} p < 0,01$; $P_{III-IV} p < 0,05$.

Rolul mecanismului imun în patogenia bolii cronice de ficat, îndeosebi de etiologie virală, este astăzi bine dovedit [3, 4, 8]. Se crede că hepatocitul lezat de diverși factori agresivi (virali, ecologici, pesticide, alcool etc.) devine antigenic și reacțiile autoimune contribuie la perturbarea leziunilor [3, 16]. În ceea ce privește rolul alcoolului, nu se cunoaște dacă evoluția spre ciroză a ficatului alcoolic se datorează numai continuării efectelor nocive ale alcoolului sau intervine și un răspuns imun față de un antigen hepatospecific. Hepatita alcoolică continuă să evolueze în profida sistării alcoolului și administrării unei diete corespunzătoare [9].

Multiple studii sugerează că hialinul alcoolic este responsabil de hiperactivitatea imunologică a limfocitelor sensibilizate în hepatita alcoolică [4, 5, 19]. Conform opiniei lui Buligescu L. (1999), în ficatul alcoolic nu există modificări în proporția limfocitelor B și autoanticorpii tisulari lipsesc [2]. Se înregistrează o creștere policlonală a imunoglobulinelor. IgA separat și purificat se fixează pe hialinul alcoolic, demonstrând că IgA conține autoanticorpi contra antigenului hialin [7]. Aceștia sunt probabil

elaborați de imunocitele din infiltratele hepatice și contribuie la lezarea ficatului [14, 15]. Majoritatea autorilor remarcă creșterea predominantă a IgA în hepatopatia etilică [3, 6, 12, 18, 19]. Хазанов А. (2003) evidențiază creșterea conținutului de IgA în ser la 60-70% persoane, cu impregnare alcoolică prelungită în doze toxice [17]. A. Trifan și C. Stanciu (2004) relevă faptul că concentrația IgA este moderat crescută la circa 30% din cei cu afectare hepatică medie și are valori mai mari de peste 3 ori decât normalul la circa 60% din cei cu hepatită alcoolică severă; IgA rămâne crescută câteva luni după stoparea consumului de alcool [12]. Referitor la mecanismul acestei creșteri se emite ipoteza originii lor intestinale: tulburare în bariera intestinală cu producție și secreție crescută de IgA [5, 7].

Analizând datele imunității în studiul nostru, apreciem schimbări prezente atât în sistemul imun umoral, cât și în cel celular. Testarea indicilor imunității umorale la pacienții cu hepatite cronice a relevat creșterea veridică a IgA în HCA ($p < 0,001$), comparativ cu HCV C. Totodată, nivelul IgG s-a dovedit semnificativ crescut la pacienții cu hepatită cronică virală versus pacienții cu HCA ($p < 0,01$). Kuntz E. (2002) remarcă importanța raportului IgA/IgG în facilitarea diagnosticului diferențial, totodată menționând faptul că creșterea IgA nu este condiționată de consumul de alcool, ci de leziunile hepatice induse de alcool [8].

În ceea ce privește IgM și globulinele serice, valorile lor au fost înalte în toate grupurile, comparativ cu subiecții sănătoși, dar nu s-au determinat diferențe ale acestor indici între loturile de cercetare. Sh. Sherlock (1999) atribuie hipergamaglobulinemia moderată din ficatul alcoolic stimulării nespecifice a sistemului reticulo-endotelial [19]. Evaluarea imunității celulare la pacienții cu HCA a demonstrat atât o diminuare a limfocitelor T-totale, creșterea T-active, cât și tendința în scăderea T-teofilinsensibile comparativ cu indicii similari ai subiecților din lotul-martor. La pacienții cu HCV C se observă atât creșterea limfocitelor T-active și scăderea T-teofilinsensibile față de lotul-martor, cât și tendința în scăderea limfocitelor T-totale. Cercetările efectuate anterior privind evoluția hepatitelor cronice virale, la fel, relevă în HCV C tensionarea imunității umorale, manifestată prin creșterea tuturor claselor de imunoglobuline, îndeosebi IgM și IgG, precum și o imunodeficiență T celulară prezentă prin numărul scăzut al limfocitelor T-tot și T-tfs [3].

Determinarea limfocitelor T și B în sânge la pacienții cu leziune hepatică etanolică a indicat o scădere semnificativă a limfocitelor T față de subiecții-martori sau alcoolici fără afecțiune hepatică [16,

18]. S-a demonstrat existența unui deficit al limfocitelor supresoare din sângele periferic la pacienții cu hepatopatie alcoolică activă; un defect al acestor celule s-a constatat și în răspunsul față de hialinul alcoolic. Restaurarea funcției celulelor T supresoare s-a constatat la acești pacienți după ameliorarea clinică [10]. Deficitul reversibil al activității celulelor T supresoare din hepatita alcoolică activă poate fi atribuit unui mecanism nespecific asociat bolii de bază: malnutriția (care alterează imunitatea celulară și cea umorală) sau acțiunea directă a alcoolului și/sau metaboliților săi.

Studiile citate sugerează că anomaliile imunologice joacă un rol esențial în patogenia hepatitei cronice alcoolice. Nici alcoolul și nici anomaliile nutriționale singure nu pot să explice aglomerarea hialinului [8, 9]. Acumularea hialinului este urmată de o reacție inflamatoare, care interferează cu procese de citotoxicitate și chemotaxie. Încercând o sinteză a bogatului material factual acumulat în ultimele decenii referitor la modul de producere a leziunilor hepatice alcoolice, se pot desprinde două momente patogenice esențiale: cel inițiator, determinat de hepatotoxicitatea etanolului și a metaboliților săi, urmat, inconstant, de întreținerea și progresiunea leziunilor prin intervenția mecanismelor imune [4, 8, 9, 19].

Concluzii

1. Perturbările imune umorale la pacienții cu hepatită cronică de genă alcoolică se caracterizează prin nivel crescut al IgA, pe când în hepatita cronică virală C s-a constatat majorarea IgG.

2. Modificările imunității celulare se deosebesc prin reducerea limfocitelor T-totale și creșterea limfocitelor T-active la pacienții cu hepatită cronică indusă de alcool.

3. În HCV C limfocitele T-teofilinsensibile sunt semnificativ scăzute, iar indicele imunoreglator veridic crescut, comparativ cu HCA.

Bibliografie

1. Bautista AP. *Impact of alcohol on the ability of Kupffer cells to produce chemokines and its role in alcoholic liver disease*. In: Journal of Gastroenterology Hepatology, 2000, vol. 15, № 4, p. 349-356.
2. Buligescu L. *Ficatul și alcoolul*. În: *Tratat de hepatogastroenterologie*, vol. II, București, 1999, p. 348-383.
3. Dumbrava V. et al. *Bazele Hepatologiei*. În: *Boala hepatică alcoolică*, Chișinău, 2011, p. 281-301.
4. French SW. *Mechanisms of alcoholic liver injury*. In: *Canad. J. Gastroenterol.*, 2000, vol. 14, p. 327-332.
5. Israel Y., Oregó H., Niemela O. *Immune responses to alcohol metabolites: pathogenic and diagnostic implications*. In: *Seminars in liver disease*, 1988, vol. 8, p. 81-90.

6. Klassen L.W., Tuma D., Sorrell M.F. *Immune mechanism of alcohol-induced liver disease*. In: Hepatology, 1995, vol. 22, p. 355.
7. Koskinas J., Kenna J.G., Bird G.L. et al. *Immunoglobulin A antibody to a 200 kilodalton cytosolic acetaldehyde adduct in alcoholic hepatitis*. In: Gastroenterology, 1992, vol. 103, p. 1060-1067.
8. Kuntz E., Kuntz H.D. *Alcohol-induced liver damage*. In: Hepatology: Principles and Practise. Heidelberg Germany, 2002, p. 470-488.
9. Lieber C.S. *Alcoholic liver disease. New insights in pathogenesis lead to new treatments*. In: J. Hepatol., 2000, vol. 32, suppl. 1, p. 113-128.
10. Mutchnick M.G., Cohen I.A., Elta G.H. *Persistent immune deficiency in patients with alcoholic hepatitis*. In: Am. J. Gastroenterol., 1990, vol. 85, p. 428-434.
11. Neuman M.G. *Cytokines – central factors in alcoholic liver disease*. Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury. In: Alcohol and Health, 2003, vol. 27 (4), p. 307-317.
12. Trifan A., Carol Stanciu. *Alcoolul și ficatul*. În: M. Grigorescu. *Tratat de hepatologie*, București, 2004, p. 487-507.
13. Wheeler M.D. *Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease*. Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury. In: Alcohol and Health, 2003, vol. 27 (4), p. 291-300.
14. Буеверов А.О. *Алкогольная болезнь печени. В: Болезни печени и желчевыводящих путей*. Под ред. В. Т. Ивашкина, 2002, с. 102-112.
15. Маевская М.В., Буеверов А.О. *Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени*. В: Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2003, № 6, с. 65-68.
16. Подымова С.Д. *Алкогольная болезнь печени: механизмы прогрессирования, патогенетическая терапия*. В: Лечащий врач, 2001, № 05-06, с. 18-23.
17. Хазанов А.И. *Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени*. В: Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2003, № 2, с. 13-20.
18. Харченко Н.В., Родонежская Е.В. *Современные взгляды на проблему алкогольной болезни печени*. В: Сучасна гастроэнтерология, 2004, № 4 (18), с. 5-12.
19. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и жёлчных путей*. Пер. с англ. Под ред. Апросиной З., Мухина Н., Москва, 1999, с. 440-462.
20. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 57.

Elina Berliba, dr. med., asistent universitar,
 Clinica medicală nr. 4,
 disciplina Gastroenterologie,
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, str. Testemițanu 13/2, ap. 50
 Tel: +37322791243; mob. +37379689636
 E-mail: alina_berliba@yahoo.com

PARTICULARITĂȚI CLINICO-EVOLUTIVE ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

**Elina BERLIBA¹, Vlada-Tatiana DUMBRAVA¹,
 Liudmila TOFAN-SCUTARU¹, Ana POPESCU²,**

¹ Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
 Medicină Internă, USMF „N. Testemițanu”;

² Catedra Neurologie, USMF „N. Testemițanu”

Summary

Clinical evolutive issues in autoimmune hepatitis

Autoimmune hepatitis is a chronic inflammatory disease of the liver; of unknown cause, characterized by the presence of interface hepatitis and portal plasma cell infiltration on histologic examination, elevated gammaglobulin levels and autoantibodies. Autoimmune hepatitis reflects a complex interaction between triggering factors, autoantigens, genetic predispositions, and immunoregulatory networks. Immune serum markers frequently are present, and the disease often is associated with other autoimmune diseases. The study aimed to research the clinical and laboratory features of autoimmune hepatitis and evaluation of immunosuppressive therapy in these patients.

Keywords: autoimmune hepatitis, autoantibodies, immunosuppressive therapy.

Резюме

Клинические эволюционные особенности аутоиммунного гепатита

Аутоиммунный гепатит (АГ) — хроническое воспалительное заболевание печени невыясненной этиологии, характеризующееся перипортальным или более обширным воспалением, и протекающее со значительной гипергаммаглобулинемией и появлением в сыворотке широкого спектра аутоантител. Аутоиммунный гепатит отражает сложное взаимодействие между провоцирующими факторами, аутоантигенами, генетической предрасположенностью и иммунорегуляторными механизмами. Аутоиммунные маркеры часто присутствуют в крови и болезнь сопровождается другими аутоиммунными заболеваниями. Целью исследования было изучить клинические и лабораторные особенности аутоиммунного гепатита и эффективность иммуносупрессивной терапии у таких пациентов.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, аутоантитела, иммуносупрессивная терапия

Introducere

Hepatita autoimună (HAI) reprezintă o afecțiune inflamatorie hepatică progresivă, de etiologie necunoscută, cauzată de atacul imun necontrolat îndreptat asupra hepatocitelor, ca urmare a pierderii toleranței imune pentru antigenele hepatice proprii, caracterizată prin inflamație periportală și infiltrat