

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.:616.36.-002.2.-08(0432.2)

**LUPAȘCO IULIANNA**

**HEPATITELE CRONICE VIRALE B ȘI C LA ADULȚI  
(FACTORII DE RISC, PARTICULARITĂȚILE CLINICO-  
EVOLUTIVE, HORMONAL-METABOLICE, IMUNOLOGICE ȘI  
OPTIMIZAREA METODELOR DE TRATAMENT).**

**321.01. BOLI INTERNE (HEPATOLOGIE; GASTROENTEROLOGIE)**

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

**CHIȘINĂU, 2017**

Teza a fost elaborată în Laboratorul de gastroenterologie, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova.

**Consultant științific:**

**Zinaida Anestiadi**, doctor habilitat științe medicale profesor universitar, Om Emerit.

**Referenți oficiali:**

**Dumitrașcu Dan Lucian** doctor în științe medicale, profesor universitar, România

**Mihul Ion** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

**Grib Liviu** doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

**Componenta consiliului științific specializat**

**Țâbârnă Ion, președinte**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar,

**Curocichin Ghenadie, secretar științific**, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

**Stan Marioara**, doctor în științe medicale, profesor universitar, România

**Bacinschi Nicolae**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Ghinda Serghei**, doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător

**Gudumac Valentin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Holban Tiberiu**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Pântea Victor**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Spînu Constantin**, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Susținerea va avea loc la 14.iunie 2017, ora 14<sup>00</sup> în ședința Consiliului științific specializat DH 50.321.01-02 din cadrul IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova, bd.Ștefan cel Mare și Sfint 165, bir.205

Teza de doctor habilitat și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și la pagina web a C.N.A.A. ([www.cnaa.md](http://www.cnaa.md)).

Autoreferatul a fost expediat la data 13mai 2017

**Secretar științific**

**al Consiliului științific specializat**

doctor habilitat în științe medicale,

conferențiar universitar

\_\_\_\_\_ **Curocichin Ghenadie**

**Consultant științific**

doctor habilitat în științe medicale

profesor universitar

\_\_\_\_\_ **Anestiadi Zinaida**

**Autor**

doctor în științe medicale

conferențiar cercetător

\_\_\_\_\_ **Iulianna Lupașco**

## REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

### Actualitatea temei.

Bolile cronice difuze ale ficatului (BCDF) inclusiv hepatitele cronice virale (HCV) reprezintă o problemă majoră a medicinei moderne [1]. În condițiile diagnosticării tardive și a tratamentului neadecvat, aceste maladii pot evolua până la ciroză hepatică. În literatura contemporană nu sunt realizate studii privind cercetarea integrală a profilului hormonal în hepatitele cronice (inclusiv HCV B și C) în interrelație cu funcțiile hepatice de bază. Aprecierea hormonilor sistemului hipofizar-adrenal, tiroidieni, evaluarea funcției endocrine a pancreasului concomitent cu indicatorii sindromului de citoliză și POL/SAO eficientizează elucidarea ansamblului de tulburări ale stării nu numai a funcției hepatice, dar și a statutului hormonal și stresului oxidativ în organismul uman. Hepatite cronice virale, în caz de persistență a virusului, reprezintă un stres cronic pentru organismul uman [2]. Funcționarea organismului uman depinde, în mare parte, de activitatea sincronizată a sistemelor nervos și endocrin, interrelația cărora poate fi dereglată în hepatitele cronice virale [3, 4]. Monitorizarea adecvată pacienților cu hepatita cronică virală C aflați la tratamentul antiviral reprezintă o parte importantă în obținerea răspunsului viral susținut [5].

### Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.

BCDF, în special hepatitele cronice (HC) și cirozele hepatice (CH) virale sunt frecvent răspândite pe globul pământesc [1]. Mortalitatea prin BCDF a constituit în medie în Europa 14,3 cazuri la 100000 populație. [6]. Cele mai frecvent răspândite sunt hepatitele cronice de etiologie virală B și C (HCV B și HCV C) [7, 8, 9, 10, 11].

În Republica Moldova situația reală, vizând răspândirea HC și CH în RM, nu este bine cunoscută, deoarece într-un număr mare de aceste boli au o evoluție asimptomatică până la momentul decompensării procesului hepatic. Diagnosticarea precoce a acestor boli este posibilă numai prin examinare activă a populației.

Evoluția BCDF depinde atât de factorul etiologic al maladiei hepatice, dar și de prezența multiplilor factori de risc de progresare a bolii: alcoolul [12], obezitatea [7], steatoza hepatică, fumatul, alimentație incorectă, etc.). În HCV B și C persistența virusului și durata viremiei reprezintă un factor stresogen pentru întregul organism. În același timp cercetări consacrate studierii stresului oxidativ și sistemului antioxidant în HCV B și C sunt limitat [13]. Lipsesc studii în formele HCV cu activitate minimală a procesului hepatic în funcție de forma și activitatea bolii în dinamica probei de stimulare cu glucoza și eufilină (PEG) [14; 15].

Sistemul ACTH-gluccorticoid este indispensabil implicat în funcționarea mecanismelor a organismului la stres [16]. Sunt foarte puține publicații bazate pe studierea nivelului ACTH și a cortizolului la pacienții cu BCDF [17; 18]. În literatura mondială nu există studii consacrate aprecierii hormonilor în HC virale B, C în funcție de forma, activitatea bolii în dinamica PEG. Printre interrelația hormonilor axului hipotalamo-hipofizar și ficatului un rol deosebit au hormonii somatotrop (STH) și prolactina [19; 20]. Actualmente sunt realizate unele cercetări cu privire la existența conexiunilor dintre somatotropina și prolactina cu sindrom metabolic și insulinorezistența [21; 22]. Studiile consacrate

aprecierii STH, prolactinei în diferite forme de HC virale B și C în funcție de forma și activitatea bolii hepatice sunt insuficiente.

Funcția glandei tiroide în patologia hepatică a fost studiată mai suficient [23; 24]. Însă, doar lucrări unice reflectă statutul tiroidian în funcție de forma hepatitelor cronice virale, lipsesc studii cu aprecierea hormonilor TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> la bolnavii cu HCV B și C în dinamica testului cu glucoza și eufilină în special la pacienții cu activitatea minimală a procesului hepatic [25].

În ultimele decenii, grație cunoștințelor noi despre sindromul metabolic și steatoza hepatică nonalcoolică, a crescut interesul privind studierea concentrației de insulină și peptida C în HC de etiologie virală B și C [26; 27]. Mai puțin a fost studiat nivelul glucagonului în HC și în alte forme de BCDF [28; 29; 30]. În literatura contemporană lipsesc lucrări bazate pe cercetarea integrală, în ansamblu a profilului hormonal în hepatitele cronice virale B și C în interrelație cu funcțiile hepatice de bază concomitent cu starea sistemului POL/SAO.

Scopul principal al tratamentului hepatitelor cronice virale (C) este ameliorarea calității vieții bolnavilor, prevenirea evoluției bolii spre ciroză și cancer hepatic cu prelungirea vieții pacienților [31]. În tratamentul HCV C până în prezent sunt utilizate interferonii  $\alpha 2\alpha$  sau  $\alpha 2\beta$  de IFN Peg, dar în asocieră cu diferite forme a nucleozidelor/nucleotidelor [32]. Perfectarea monitorizării cu includerea atât a parametrilor standard, cât și a markerilor imunității umorale și a indicilor sistemului POL/SAO, permite aprecierea tulburărilor latente ale funcției tiroidiene și a dezechilibrului constant al imunității umorale și a sistemului POL/SAO după finisarea tratamentului antiviral [9].

### **Scopul cercetării**

Studierea frecvenței hepatitelor cronice virale B și C la adulți în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului prin examen profilactic al populației adulte practic sănătoase a Republicii Moldova, cu elucidarea factorilor de risc, aprecierea statutului metabolic-hormonal, cu elaborarea criteriilor de diagnostic timpuriu și diferențiat al hepatitelor cronice virale B și C, în funcție de forma bolii, și optimizarea monitoringului pacienților cu hepatită cronică virală C aflați la tratament antiviral.

### **Obiectivele cercetării:**

1. Aprecierea frecvenței hepatitelor cronice virale în cadrul altor boli cronice difuze ale ficatului prin screeningul clinico-paraclinic al populației practic sănătoase din Republica Moldova, cu determinarea factorilor de risc, aprecierea sindroamelor clinice și biochimice hepatice de bază (citolică, colestatică, sindromul imunoinflamator, hepatopriv) în grupurile studiate.

2. Studiarea profilului hormonal în HC virale comparativ cu alte forme de patologii hepatice depistate pe baza funcției axului hipofiz-adrenal (ACTH, STH, prolactină, cortizol), a glandei tiroide (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) și a pancreasului endocrin (insulină, peptida C, glucagon), cu elaborarea criteriilor metabolic-hormonale de diagnostic diferențiat al hepatitelor cronice virale de alte forme de boli cronice difuze ale ficatului.

3. Elucidarea în hepatitele cronice virale B a funcției ficatului pe baza sindroamelor citolitice (în dinamica probei cu eufilină și glucoză), colestatic, imunoinflamator și hepatopriv, în funcție de forma și activitatea bolii.

4. Aprecierea în hepatita cronică virală B a profilului hormonal (hipofizo-adrenal, tiroidian, pancreatic) în dinamica probei cu glucoză și eufilină, în funcție de forma bolii și activitatea bolii.

5. Studiarea la pacienții cu hepatită cronică virală B a markerilor peroxidării lipidelor (dialdehida malonică) și a sistemului antioxidant (glutathionreductaza, glutathionperoxidaza, superoxidismutaza, catalaza, ceruloplasmina), în dinamica probei cu glucoză și eufilină, în funcție de forma și activitatea bolii.

6. Determinarea în hepatita cronică virală C a sindroamelor hepatice: citoliză (în dinamica probei cu glucoză și eufilină), coleastă, sindromul imunoinflamator, hepatopriv, în funcție de activitatea procesului hepatic patologic.

7. Caracterizarea, în hepatita cronică virală C, a profilului hormonal: hipofizo-adrenal (ACTH, STH, prolactină, cortizol), al glandei tiroide (T3, T4, TSH) și al pancreasului (insulină, peptida C, glucagon) în dinamica probei de eufilină și glucoză, în funcție de activitatea procesului hepatic patologic.

8. Testarea, în hepatita cronică virală C, a stării peroxidării lipidelor și a sistemului antioxidant (dialdehida malonică, glutathionreductaza, glutathionperoxidaza, superoxidismutaza, catalaza, ceruloplasmina), în dinamica probei cu glucoză și eufilină în funcție de activitatea procesului hepatic patologic.

9. Efectuarea diagnosticului diferențiat al hepatitelor cronice virale, al diferitor forme hepatitelor cronice virale B și C de alte boli cronice difuze hepatice și în funcție de activitatea bolii în baza indicilor metabolico-hormonali.

10. Studiarea eficacității terapiei antivirale în hepatita cronică virală C prin aprecierea viremiei, funcției hepatice, markerilor statutului umoral, celui tiroidian și a sistemului POL/SAO, cu optimizarea tratamentului și perfecționarea monitoringului pacienților supuși tratamentului antiviral.

#### **Metodologia cercetării științifice**

Studiul a fost deschis prospectiv de cohortă. Pentru analiza eficacității tratamentului au fost efectuate studii clinice controlate. Studiul a fost efectuat în diferite etape: acumularea materialului clinic și investigațiile s-au efectuat în Republica Moldova (diferite zone) începând cu investigarea persoanelor practic sănătoși (1451) la locul lor de trai. Cercetarea s-a bazat pe examenul clinicoparaclinic. Pentru investigațiile la etape I-III, V a fost elaborat un protocol special, care a inclus date demografice, anamnezic familial și habitual, ruta profesională, bolile suportate, istoricul bolii, datele ce apreciază sindroamele hepatice de bază (citotoxic, colestatic, imunoinflamator, hepatopriv). Ulterior, după stabilirea diagnosticului diferențiat a diferitor forme de BCDF, pacienții cu HCV de etiologie B, C (265) au fost cercetați, în condiții de policlinică și staționarul de profil hepatologie a IP SCR (or. Chișinău). Au fost determinate factorii de risc pentru dezvoltarea BCDF și a hepatitelor cronice virale. Tuturor pacienților s-au efectuat markerii serologici și viremia caracteristici pentru HCV B și C, hormonii axului hipofizo-adrenal (ACTH, STH, prolactina, cortizol); hormonii tiroidieni (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) anti-TPO, anti-TG, statutul pancreatic endocrin (glucoza, insulin peptida C, glucagonul, HOMA IR). La toate persoane examinate au fost studiate sindroame hepatice de bază: citoliză, coleastă, de

inflamație imună, hepatopriv cât și funcția axului hipofizar-suprarenal, glandei tiroide, pancreasului endocrin. Ulterior a fost efectuată studierea datelor clinico-paraclinice la pacienții cu hepatitele cronice virale B și C în funcția de forma și activitatea bolii în dinamica PEG. A fost realizat diagnosticul diferențiat dintre hepatita cronică virală B și C în funcția de forma și activitatea bolii pe baza probelor funcționale hepatice, statutului hormonal, POL/SAO în dinamica PEG. A fost realizat tratamentul hepatitelor cronice virale C cu bi-terapia (IFN-Peg  $\alpha 2\beta$  și Ribavirina) cu monitoringul (în dinamica tratamentului) datelor clinice, probelor hepatice de bază, statutului imunologic umoral, statutului POL/SAO, funcției glandei tiroide.

Analiza datelor obținute a fost realizată prin analiza statistică cu variațională, dispersională, corelațională, descriptivă și discriminantă ajutorul softurilor speciale computerizate SAS, SPSS-10, Microsoft Excel 2000.

#### **Noutatea și originalitatea științifică:**

Pentru prima dată, screeningul complex al persoanelor adulte aparent sănătoase (1451) a permis determinarea răspândirii reale a HC și a altor forme cronice difuze hepatice întâlnite frecvent în Republica Moldova, cu aprecierea factorilor de risc în dezvoltarea lor. În premieră au fost studiate complex sindroamele hepatice de laborator (citoliza, colestaza, sindromul imunoinflamator, hepatopriv) și statutul hormonal (hipofizar, adrenal, tiroidian, pancreatic). A fost evidențiată dependența indicilor studiați de caracterul bolii hepatice, sexul, vârsta și masa corporală a pacienților, cu determinarea criteriilor de diagnostic diferențiat al hepatitelor cronice de alte forme de patologie hepatică difuză. Pentru prima dată a fost utilizată proba de stimulare cu glucoză și eufilină pentru diagnosticul timpuriu al dereglărilor funcționale și al profilului hormonal la bolnavii cu hepatitele virale B și C (autor Lupașco Iu.). În premieră, în hepatitele cronice virale B și C s-a efectuat studierea complexă a markerilor funcției ficatului concomitent cu aprecierea statutului hormonal în dinamica probei de stimulare cu glucoză și eufilină (PEG), ceea ce a permis evidențierea dereglărilor în funcție de forma și de activitatea bolii.

În premieră, studierea markerilor sistemului POL/SAO în dinamica PEG, concomitent cu aprecierea funcției ficatului și a profilului hormonal în hepatitele cronice virale B și C, a evidențiat prezența relațiilor reciproce cu activitatea bolii.

În premieră a fost identificată prezența insulinorezistenței (în dinamica PEG) în hepatitele cronice virale B, inclusiv în formele HBeAg- și HBsAg-, cu participarea hormonilor contrainsulinici (STH, prolactină, ACTH, cortizol, tiroidieni).

Pentru prima dată a fost adusă o contribuție la perfecționarea monitorizării pacienților cu hepatita cronică virală C în timpul tratamentului antiviral cu IFN-Peg și ribavirină, cu aprecierea markerilor sistemului imun, POL/SAO, a hormonilor tiroidieni, ceea ce a permis aprecierea dezechilibrului în aceste sisteme și în grupul pacienților cu răspuns virusologic susținut efectiv.

Pentru prima dată teoria patogenică a hepatitelor cronice virale B și C a fost elucidată din punct de vedere a stresului viral persistent, care influențează asupra disbalanței a statutului imun, endocrin, antioxidant ce nu dispar și după eliminarea virusului la pacienții infectați supuși tratamentului antiviral.

## **Direcțiile noi de cercetare în știință și practică**

Prin efectuarea examenului profilactic al populației practic sănătoase (1451 persoane), a fost posibilă *determinarea frecvenței reale a HC virale și a altor forme de BCDF* în Republica Moldova. Au fost evidențiate particularitățile patologiei hepatice în funcție de sex, vârstă și masa corporală. *Au fost identificați cei mai frecvenți factori de risc* nefavorabili pentru apariția hepatitelor cronice virale B și C la adulți și evoluția bolii hepatice (sexul, vârsta, obezitatea, consumul abuziv de alcool, fumatul, alimentația incorectă, intervențiile chirurgicale). *Au fost stabilite criteriile principale de diagnostic diferențiat* al hepatitelor cronice virale cu alte forme de BCDF și cu persoanele sănătoase, conform indicilor sindroamelor hepatice de bază și profilului hormonal. Pe parcursul studiului *a fost fundamentată științific o nouă platformă* de direcție nouă în hepatologie: relații hormonale metabolice între sindroamele hepatice cheie, reflectând funcția hepatică și modificările endocrine profunde în hepatitele cronice virale B și C la adulți și alte boli cronice difuze hepatice. *Au fost elaborate metode originale de diagnostic timpuriu* al afecțiunilor hepatice și endocrine în cadrul hepatitelor cronice virale B și C la adulți, inclusiv forme mai puțin cunoscute cu activitate minimală a procesului patologic și în alte boli cronice difuze hepatice. *A fost elucidat rolul major al tulburărilor metabolismului hormonilor* în procesul de apariție a stresului oxidativ și a mecanismelor de apărare ale sistemelor de peroxidare lipidică și antioxidant în cadrul hepatitelor cronice virale B și C la adulți și altor boli cronice difuze hepatice. *A fost creat un algoritm al diagnosticului diferențiat* al hepatitelor cronice virale B și C în funcție de forma și activitatea bolii și cu alte boli cronice difuze hepatice, conform utilizării markerilor funcțiilor hepatice, a statutului hormonal, a indicilor stresului oxidativ. *A fost demonstrată lipsa normalizării* indicilor statutului umoral și ai indicilor stresului oxidativ la pacienții cu HCV C supuși tratamentului antiviral cu răspuns virusologic stabil susținut. *A fost reconceptualizată teoria patogenezei* hepatitelor cronice virale la adulți, bazându-se pe participarea hormonilor hipofizo-adrenali, tiroidieni, pancreatici și a markerilor stresului oxidativ în dereglările funcționale hepatice în cadrul hepatitelor cronice de etiologie virală B și C.

## **Semnificația teoretică**

Studierea concomitentă a stării funcționale hepatice cât a statutului hormonal atât și a sistemului antioxidant al lipidelor (SAO) în HC de etiologie B și C a permis elaborarea unei concepții noi a patogenezei hepatitelor cronice virale. Apariția și persistența infecției virale duce la dereglări profunde a răspunsului sistemului endocrin, în primul rând activând hormonii de stres, ce provoacă stres oxidativ, urmat de un șir de reacții imune cu disbalanța a sistemului imunitar și antioxidant. Dereglările hormonal-metabolice în HC de etiologie B și C cu activitatea minimală pot fi diagnosticate numai cu ajutorul PEG, ce provoacă intensitatea funcțională a sistemului hepatocitar adenilat-ciclazei. Prezența insulinorezistenței, în hepatitele cronice virale, care poate fi depistată cu ajutorul probei de efort, înrăutățește decursul procesului patologic în ficat. Absența normalizării indicilor statutului umoral, hormonilor tiroidieni TSH și POL/SAO la pacienții cu HCV C, cu răspunsul virusologic susținut în procesul tratamentului antiviral dovedește concepția virusologico-metabolico-hormonală a hepatitelor cronice virale.

## **Valoarea aplicativă a lucrării**

A fost stabilită frecvența reală (41,01%) a hepatitelor cronice virale și a altor boli cronice difuze hepatice în baza examenului clinico-paraclinic complex profilactic al populației aparent sănătoase (1451 persoane) în Republica Moldova. A fost determinat rolul factorilor de risc exogeni (alcool, fumat, dereglări în alimentație, intervenții chirurgicale, toxice) și endogeni (vârsta, sexul, masa corporală) în dezvoltarea hepatitelor cronice și a altor maladii cronice difuze ale ficatului. Au fost determinate criteriile de diagnostic și de diagnostic diferențiat (pe baza markerilor funcției hepatice și a profilului hormonal) al hepatitelor cronice cu alte BCDF. A fost confirmată necesitatea utilizării probei de stimulare cu glucoză și eufilină pentru depistarea timpurie a dereglărilor funcției hepatice, hormonale, ale sistemului POL/SAO în diferite forme ale hepatitelor cronice virale B și C, îndeosebi cu activitate minimală.

A fost evidențiată dependența dereglărilor funcției hepatice, hormonale la pacienții cu hepatitele cronice virale B și C de forma și de activitatea bolii hepatice.

Datele acumulate au permis elaborarea criteriilor de diagnostic timpuriu al formelor hepatitelor virale B și C, îndeosebi cu activitate minimă, ceea ce are importanța nu numai teoretică, ci și practică.

Pentru diagnosticarea timpurie a insulinorezistenței în HCV B și HCV C, a fost confirmată necesitatea aprecierii glicemiei, insulinemiei, peptidei C, indicelui HOMA IR în dinamica PEG.

A fost demonstrată necesitatea optimizării monitoringului pacienților cu hepatită cronică virală C în timpul tratamentului antiviral (IFN-Peg și ribavirină) și după finalizarea acestuia, cu aprecierea markerilor imuni (IgA, IgM, IgG, CIC), sistemului POL/SAO, hormonilor tiroidieni pentru ameliorarea statutului pacienților supravegheați.

### **Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:**

1. Frecvența reală a hepatitelor cronice virale și altor BCDF este considerabil mai crescută decât datele oficiale statistice a MS RM și poate fi depistată numai cu ajutorul screeningurilor profilactice a contingentului de persoane care se consideră sănătoși, mai ales persoanele cu factorii de risc de apariția și persistența patologiilor hepatice.
2. În HC și alte forme de BCDF se dereglează starea sistemului endocrin, care se manifestă în dereglările sistemelor hipofizo-adrenale, tiroidiene și pancreatice endocrine.
3. În HC și alte forme de BCDF afectarea profilului metabólico-horonal sunt diverse, ceea ce permite efectuarea diagnosticului diferențial dintre patologiile respective.
4. În HC B și C la gradul dereglărilor metabólico-hormonale o influență majoră are genul, vârsta și masa corporală a pacientului independent de forma și activitatea procesului patologic în ficat.
5. Forma și activitatea hepatitelor cronice de etiologie virală B și C influențează semnificativ asupra nivelului schimbărilor funcționale hepatice, disbalanței sistemului hormonal, stresului oxidativ și sistemului antioxidant.
6. Pentru diagnosticul precoce a dereglărilor funcționale hepatice în HCV B și C mai ales cu activitatea minimală este necesar de utilizat proba de efort cu glucoza și eufilină.



7. În HCV B și C factorii de risc a apariției lor, nivelul dereglărilor stării funcționale hepatice, schimbărilor hormonale și afectărilor în sistemele POL/SAO sunt diverse și permit crearea unui algoritm a efectuării diagnosticului diferențial.
8. Tratatamentul antiviral IFN Peg + Ribavirina în HCV C nu asigură normalizarea imunității umorale și disbalanței hormonale (hormonilor tiroidieni, TSH) și în sistemele POL/SAO, la pacienții cu răspunsul virusologic susținut.
9. Afectarea stării funcționale hepatice în cazul hepatitelor cronice virale, asociată cu schimbări hormonale, stresul oxidativ și dereglări ale sistemului antioxidant, permite de a presupune că în procesele de apariție și persistență a dereglărilor patologice în ficat, un rol important au dereglările interrelațiilor acestor sisteme.

### **Implementarea rezultatelor științifice**

Rezultatele științifice ale studiului au fost aprobate ca valoare și implementate în procesul didactic (*monografia monoautor* "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, 2014; *monografii collective*: "Ficatul și alcoolul". Chișinău, 2008; "Ficatul și hormonii de la mecanismele esențiale pînă la manifestările clinice și extrahepatice", Chișinău, 2016; *capitole în* "Compendiu Bazele Hepatologiei", Chișinău 2010" *ghiduri metodice*: Ghid practic național pentru medici de familie, interniști și gastroenterologi „Hepatologie bazată pe dovezi”. Chișinău, 2005; "Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul". Chișinău, 2013; *îndrumări metodice*: "Ficatul și medicamente". Chișinău, 2004; "Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică". Chișinău, 2004), *alte materiale didactice*: Bolile ficatului în scheme și tabele. Chișinău, 2003; *cercetări științifice în cadrul proiectelor instituționale* ("Maladiile cronice difuze ale ficatului în diferite zone ecologice ale Moldovei" aa 2001-2005, "Elaborare și testare a programului integrativ pentru control medical al patologiei hepatice în regiunea experimentală CINDI" aa 2003-2004, "Studierea factorilor de risc în evoluția bolilor hepatice și elaborarea metodelor optime de diagnostic, tratament și profilaxie" aa 2006-2010, "Studierea particularităților evolutive ale hepatitelor de etiologie mixtă și elaborarea metodelor de prevenire a transformării rapide în ciroza hepatică" aa 2009-2010, "Impactul factorilor psihoemoționali asupra evoluției și eficacității tratamentului hepatitelor cronice virale" aa 2011-2012, "Rolul dereglărilor hormonale și metabolice în evoluția și manifestările clinico-paraclinice ale hepatitelor cronice virale B, C și opțiuni de tratament" aa 2011-2014), *practica medicală (standarde de diagnostic și tratament, protocoale clinice naționale* „Hepatita cronică virală B la adult”. 2012; „Hepatita cronică virală C la adult”. 2012; Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B la adult. 2016; Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult”. 2016, cît și *activitatea curativă curentă* a secției Hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican din Municipiul Chișinău. În baza acestui studiu a fost elaborată o metodă de diagnostic de laborator privind utilizarea probei de efort cu glucoza și eufilină.

## **Aprobarea rezultatelor**

Rezultatele lucrării științifice au fost prezentate de-a lungul anilor la: mese rotunde, simpozioane, conferințe, congrese la nivel atât național (Republica Moldova) cât și cel internațional, sub formă de prezentări orale, în tipar ca articole, teze și postere în România, Marea Britaniei, Germania, Turcia, Tailand, Mexica, Russia, Ucraina ș.a. (Copiile se anexează).

*Cele mai relevante comunicări orale în care a fost prezentată tematica lucrării sunt:*

Al IX-lea Congres Român de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Craiova, România, 2003; Conferința a II-a Republicană "Actualități în gastroenterologie: aspecte terapeutice și chirurgicale". Chișinău, 2003; Zilele Universității și Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților "Probleme actuale în Medicină" consacrată Anului Ștefan cel Mare și Sfânt. Chișinău, 2004; Congresul II de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău; 2008; Conferința științifico-practică "Medicina Modernă, Actualități și Perspective" consacrată aniversării de 40 de ani al I.M.S.P. Spitalul clinic al Ministerului Sănătății. Chișinău, 2010; Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu. 65 ani de învățământ superior medical în Republica Moldova. Chișinău, 2010; Conferința Națională în Medicina Internă din Republica Moldova cu participarea internațională. Chișinău, 2011; 7th Central European Gastroenterology Meeting CERUGEM 2012. Cluj-Napoca, România, 2012; Workshop "Gastrointestinal disorders in the metabolic syndrome: from empirical observations to evidence-based management". Cluj-Napoca, România, 2013; Congresul al III-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 2013; Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Chișinău, 2014; Primul Congres Național al Societății endocrinologilor cu participare internațională dedicat jubileului de 50 ani de la formarea serviciului endocrinologic din Republica Moldova. Chișinău, 2014; Conferința "Abordări contemporane în diagnosticul și tratamentul maladiilor digestive". Chișinău, 2014; Conferința de lansare a Proiectului CHRONEX-RD în Republica Moldova. Rețea de Excelență în Cercetare și Dezvoltare în Domeniului Maladiilor Cronice. Chișinău, 2014; Al XXXV-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Iași, România, 2015; Congresul al IV-lea de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională, dedicat jubileului de 70 ani de la fondarea USMF "N.Testemițanu". Chișinău, 2015; Asian Pacific Association for the Study of the Liver Single Topic Conference Focus on the Virus Hepatitis B. Yerevan, Armenia, 2015; Conferința științifică aniversară consacrată jubileului de 70 de ani. Chișinău. 2015; Congres Național SANO-HEP "Hepatitele virale cronice – tratamente antivirale moderne" Brașov, Romania, 2015; Conferința științifică „Noi abordări și perspective în tratamentul hepatitei virale cu VHC”. Chișinău, 2016; Al XXXVI-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. Cluj-Napoca, Romania, 2016; Conferința națională de gastroenterologie și hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”. Chișinău, 2016.

Teza a fost aprobată la ședința comună a Laboratorului de gastroenterologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu” și Disciplinei de Gastroenterologie, Departamentul Medicină internă, procesul verbal nr. 15 din 24.06.2015.

Teza a fost aprobată la Seminarul Științific de Profil 165.01-Fiziologia omului și animalelor și 161.04-Sanocreatologia din cadrul Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM, procesul verbal nr. 2 din 08.07.2016.

Teza a fost aprobată la Seminarului științific de profil „Boli interne” (Gastroenterologie) a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (proces verbal № din 12.09.2016).

#### **Publicațiile la tema tezei:**

Sinteza surselor bibliografice în domeniu, rezultatele cercetărilor studiului efectuat în domeniu frecvenței hepatitelor cronice și altor BCDF, statutului imun, hormonal, balanței sistemelor POL/SAO, consacrate eficacității tratamentului antiviral efectuat în hepatitele cronice virale B și C au fost reflectate și publicate în 200 lucrări științifice: *monografii monoautor* – 1, *monografii colective* – 3, *articole în reviste din străinătate recunoscute* – 5, *articole în culegeri științifice internaționale* – 3, *articole publicate în reviste științifice recenzate naționale categoria B* - 31 , *categoria C* - 11 , *articole în culegeri de lucrări ale conferințelor naționale* – 15, *teze la forumurile științifice internaționale* - 69, *brevete de invenție* – 5, lucrări științifico-metodice și didactice: *Capitole în manuale pentru învățământul universitar* – 23, *ghiduri metodice* - 3, *indrumări metodice* 2, *protocoale clinice naționale* – 11, *capitole în compendii* – 16, *alte materiale didactice* – 1; lucrări sunt fără coautori – 46.

#### **Volumul și structura tezei:**

Teza este compartimentată tradițional și constă din introducere, analiza situației în domeniul tezei (Capitolul 1), prezentarea materialului clinic și a metodelor de cercetare (Capitolul 2), prezentarea datelor proprii obținute (Capitolele 3 - 6), analiza și sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale (10), recomandări practice (7) și 4 anexe. Teza este expusă pe 233 de pagini dactilografiate de text de bază, ilustrată cu 15 tabele, 106 figuri. O parte din tabele și figuri sunt prezentate în anexe. Lucrarea dată este fundamentată pe 225 de surse bibliografice care conține 17 pagini.

**Cuvintele cheie:** boli cronice difuze ale ficatului, hepatite cronice virale B și C, factori de risc, sindroame hepatice, hormoni, statutul umoral, sistemul POL/SAO, tratament antiviral.

### **CONȚINUTUL TEZEI**

#### **1. HEPATITELE CRONICE VIRALE B ȘI C LA ADULȚI: FRECVENȚA, FACTORII DE RISC, MODIFICĂRILE METABOLICE ȘI HORMONALE ÎN APARIȚIA ȘI PROGRESAREA BOLII**

Capitolul dat este dedicat analizei surselor bibliografice în domeniul studiat, este structurat din 5 subcapitole. Subcapitol 1.1 conține date cu privire la răspândirea hepatitelor cronice virale B și C la adulți în cadrul altor boli cronice difuze hepatice în lume și în Republica Moldova. În subcapitol 1.2 sunt reflectați factorii de risc în dezvoltarea hepatitelor cronice virale B și C la adulți și a altor boli cronice difuze ale ficatului. În subcapitol 1.3 este prezentat metabolismul hormonilor în condiții fiziologice și în cadrul hepatitelor cronice virale B și C și altor BCDF la adulți. În subcapitol 1.4 se discută rolul stresului oxidativ și sistemului antioxidant în hepatitele cronice virale B și C și alte BCDF la adulți. Subcapitol 1.5 este consacrat tratamentului antiviral în hepatita cronică virală C la adulți.

#### **2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE**

## 2.1. Descrierea materialului clinic și designul studiului

Acumularea materialului clinic și investigațiile s-au efectuat pe teritoriul Republicii Moldova pe etape.

I etapă a fost realizată în diferite zone ale Republicii Moldova prin investigarea persoanelor (1451) care se considerau practic sănătoase. *La I etapă de cercetare* a fost efectuată colectarea informației demografice și clinice a fost efectuată cu ajutorul protocoalelor speciale, care conțineau mai mult de 1000 parametri.

A II-a etapa a constatat în evidențierea persoanelor aparent sănătoase, stabilirea diagnosticului definitiv de patologie hepatică (de orice origine, inclusiv HCV C și HCV B) și/sau extrahepatică, examinări clinico-paraclinice, ce nu pot fi realizate la locul de trai. La toate persoanele din studiul au fost efectuate: aprecierea sindroamelor hepatice de bază, la toți pacienții cu anamnezic hepatic agravat, cu modificări în probele funcționale hepatice au fost determinate markerii virali B, C, D, a fost efectuat examenul ultrasonor al cavității abdominale și glandei tiroidă, scintigrafia hepatică cu  $^{99}\text{Te}$ .

La etapa a III a fost realizată studierea datelor clinico-paraclinice la pacienții cu hepatite cronice virale B și C în funcția de forma și activitatea bolii. Acest compartiment a fost efectuat pe baza markerilor sindroamelor de citoliză (ALT, AST, F-1-FA), metabolismului hormonal, sistemului POL/SAO în dinamica testului original (creat de autor) de stimulare cu glucoza și eufilină. Markerii sindroamelor hepatice – colestatic, hepatopriv, imunoinflamator, ADN HBV (calitativ, cantitativ), ARN HCV (calitativ, cantitativ) au fost studiate pe stomacul gol. După necesitate la o parte de pacienți a fost efectuată puncția hepatică sau glandei tiroidă cu studierea materialului histologic prelevat.

La IV-a etapa a fost efectuat diagnosticul diferențial HC cu lotul martor și alte forme ale BCDF. De asemenea a fost realizat diagnosticul diferențial dintre HCV B și C în funcție de forma și activitatea bolii pe baza probelor hepatice, statutului hormonal, POL/SAO în dinamica testului de stimulare cu glucoza și eufilină

La Etapa V – a fost efectuat tratamentul hepatitelor cronice virale C cu biterapia (IFN Peg  $\alpha 2\beta$  și Ribavirina) cu monitoringul a datelor clinice, probelor hepatice de bază, statutului imun umoral, tiroidian, POL/SAO în dinamica tratamentului.

La Etapa VI – a fost îndeplinită prelucrarea statistică a materialului colectat cu analiza datelor obținute. La fiecare etapa realizată au fost prevăzute criteriile de includere și excludere.

Din numărul total al pacienților după investigațiile clinico-paraclinice minuțioase (1451) BCDF au fost depistate în 41,01% (595) cazuri. La un număr mare de persoane s-a înregistrat patologia extrahepatică – 49,82% (729). Persoanele fără patologie extrahepatică depistată și hepatică au constituit 9,17% (133). Aceste persoane practic sănătoase au servit în calitate de lotul martor (LM). Pacienții cu BCDF au fost repartizați în următoarele loturi: grupul 1 – hepatopatii; grupul 2 – hepatite cronice; grupul 3 – steatoza hepatică; grupul 4 – ciroza hepatică.

Pacienții cu HC virale B și C au constituit 265, *cu hepatite cronice virale B (138) și C (127)*, dintre ei bărbați 64,15% (170) și femei 35,85% (95). Pacienți cu vârsta sub 40 ani au fost 27,92% (74) și mai mari de 40 ani – 72,08% (191).

La bolnavii cu HCV toți parametrii studiați au fost interpretați în funcție de vârstă, sex, masa corporală, forma bolii, de activitatea procesului patologic hepatic (sindromului de citoliză, coleastăză, hepatopriv, imunoinflamator).

Pacienții cu HCV B (138) au fost divizați în următorul mod: *grupul I* – HCV B forma HBeAg+ activitate moderat-maximală, 15,02% (21 pacienți), *grupul II* – HCV B forma HBeAg- cu antiHBe+ activitate minimală a bolii, 40,58% (56 pacienți), *grupul III* – HCV B forma HBeAg- cu antiHBe+ activitate moderat-maximală, pacienți 23,91% (33);, *grupul IV* – HCV B forma HBeAg-, 20,29% (28).

Hepatita cronică virală C (127), *grupul V* a fost repartizată în două subgrupe: *gr V-a* cu HCV C cu activitate minimală, 22,83% (29) de bolnavi; *gr V-b* cu HCV C cu activitate moderat-maximală, 77,17% (98) de bolnavi.

În calitate de lotul martor (LM) pentru aprecierea funcției hepatice la etapa III, V au servit 62 persoane practic sănătoase.

## **2.2. Caracteristica metodelor de cercetare**

Toate investigațiile au fost efectuate în laboratoarele SCR și a Centrului Republican de Diagnosticare Medicală din Chișinău. O particularitate a studiului prezentat în etapa a III a fost aprecierea markerilor de citoliză, sistemului POL/SAO, hormonilor axului hipofizo-adrenal, tiroidieni, pancreatici endogeni, nu doar a jeun, dar și în dinamica probei de stimulare cu glucoza și eufilină la intervale de 60 și 120 minute (*autor Lupașco Iu*). Metoda constă în evaluarea parametrilor, care reflectă starea ficatului și a metabolismului hormonal, POL/SAO nu numai a jeun, dar și după administrarea perorală a 50,0g de glucoză, dizolvată în apă caldă, și 0,5g de eufilină peste 60min și 120min de la începutul testului. Acest test se bazează pe stimulare dublă a mesagerilor intracelulari și ca rezultat al funcțiilor și interrelațiilor metabolice hormonale. Administrarea simultană a glucozei cu eufilină contribuie la: stimularea sistemului adenilatciclazei cu creșterea ATF, pe o parte și la inhibarea fosfodiesterazei pe o altă parte, ceea ce are drept consecință acumularea în țesuturi de 3,5-AMF ciclic. Astfel, în cadrul testului de efort dublu cu glucoza și eufilina, care influențează pe 2 mecanisme a celulei elucidează mecanismele ascunse ale anomaliilor hormonale metabolice ce permite detectarea și corectarea lor până la debutul clinic și paraclinic manifestat. Utilizarea probei de efort cu glucoza și eufilină permite depistarea precoce a afecțiunilor hepatice cu dereglări metabolice și hormonale în starea latentă cu activitatea minimală și simptomatologia clinico-paraclinică asimptomatică.

La etapa a III-a, la pacienții cu HCV B și HCV C, concomitent cu ALT și AST a fost studiată o altă enzimă organospecifică hepatică – fructozo-1-fosfaldolaza (F-1-FA) în dinamica probei cu glucoza și eufilină (PEG). Markerii sindroamelor de coleastăză, imunoinflamator cît și hepatopriv au fost studiați conform recomandărilor reflectate în ghiduri și îndrumări metodice specializate de laborator. Glicemia s-a determinat prin metode de glucooxidare la etapele I-V în sângele venos.

Metode de evaluare a *oxidării peroxidice a lipidelor și sistemului antioxidant* (etapa III, V). În calitate de marker al oxidării peroxidice a lipidelor (POL) a fost determinat conținutul seric al dialdehidei malonice (MDA). Starea sistemului antioxidant (SAO) s-a apreciat în baza parametrilor: ceruloplasmina serică, glutatationperoxidaza eritrocitară, glutatationreductaza eritrocitară,

superoxidismutaza (SOD) eritrocitară. Dintre markerii SAO a fost studiată și activitatea catalazei serice.

*Descrierea metodelor de apreciere a statutului hormonal.* La toate persoanele adulte aparent sănătoase (1451) la etapa I-II a fost studiat profilul hormonal pe stomacul gol. Prolactina, TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, cortizol au fost determinate prin metoda imunofluorescentă. Nivelul ACTH, STH, insulinei, peptidei C a fost determinat prin metoda radioimună.

În hepatite cronice virale B și C (265 pacienți) și lotul martor studierea profilului hormonal (ACTH, STH, prolactina, cortizol, TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, insulin, glucagon, peptida C) s-a efectuat în dinamica PEG prin metoda radioimună în laboratorul radioimunologic al SCR din Chișinău cu folosirea seturilor kit standard (Cea-Sorin, Franța).

*Metode serologice de apreciere a markerilor infecțiilor virale B, D și C.* Pentru determinarea etiologiei procesului patologic în ficat la etapele I-V de cercetare în serul pacienților au fost examinați markerii infecțiilor virale B, D, și C prin metoda radioimună cu seturi standard. La etapa a III-V markerii virali au fost apreciate prin *metode imunoenzimatică cu seturi ELISA*.

La pacienții cu hepatite cronice B, C (etapa II-V) a fost examinat nivelul viremiei prin metoda polimerizării în lanț (PCR).

*Metode instrumentale.* La toate etapele de cercetare, tuturor pacienților cu suspjecție la patologia ficatului și glandei tiroidă a fost efectuat examenul ultrasonografic sau  $\gamma$ -scintigrafia a acestor organe. La o parte din pacienți a fost efectuată USG doppler-duplex color sistemului portal, FGS și alte metode de investigații suplimentare necesare. În cazurile de diagnostic dificil, în prezența indicațiilor și acordului pacientului, s-a efectuat puncția-biopsie hepatică. Examenul morfologic al bioptatului cu determinarea gradului de activitate și fibroza s-a realizat în secția morfopatologie a SCR sau a Institutului Oncologic (prof. A.Cernii).

### **2.3. Caracteristica metodelor de prelucrare statistică a materialului colectat**

Rezultatele examenelor clinice, de laborator și instrumentale, obținute la diverse etape ale cercetării, au fost introduse în protocoale speciale, din care s-a constituit baza de date. Analiza statistică a materialului a fost efectuată cu ajutorul softurilor speciale SAS, SPSS-10, Microsoft Excel 2000. Analiza logică și statistica complexă a permis sistematizarea datelor, obținerea rezultatelor generalității concluziilor și recomandărilor practice.

## **3. FRECVENȚA ȘI CARACTERISTICA HEPATITELOR CRONICE VIRALE ȘI ALE ALTOR BOLI CRONICE DIFUZE ALE FICATULUI DUPĂ DATELE SCREENINGULUI CLINICO-PARACLINIC AL POPULAȚIEI PRACTIC SĂNĂTOASE (1451)**

### **3.1. Caracteristica clinică și factorii de risc în hepatitele cronice virale și în alte forme de boli cronice difuze ale ficatului**

Examenul clinic-paraclinic profilactic a persoanelor care se considerau practice sănătoase a fost depistată prezența 41,01% (595) de bolnavi cu boli cronice difuze hepatice, dintre care predominau femeile 64,82% (386) și persoanele cu vârsta peste 40 ani 92,44% (550). Cele mai frecvente patologii hepatice stabilite au fost hepatopatiile (gr.1) – 21,16% (307) și hepatitele cronice – 10,96% (159) (gr.2).

În grupul bolnavilor cu BCDF hepatopatiile – 52,15% (109) și hepatitele cronice – 31,58% (66), mai frecvent au fost determinate la persoanele de sex masculin. A fost depistată și o influență a vârstei asupra frecvenței apariției diferitelor forme de patologie hepatică. Astfel, hepatopatiile au fost constatate mai frecvent la persoanele depășind vârsta de 40 ani – 52,55% cazuri (289). Pe de altă parte, frecvența hepatitelor cronice a fost mai mare în grupul persoanelor cu vârsta mai mică de 40 ani – 53,33% (24) versus cei în vârstă peste 40 ani – 24,55% (135). La persoanele cu masă corporală normală sau deficit ponderal mai frecvent au fost înregistrate hepatopatii – 65,38% (210) și hepatite cronice – 30,09% (96), versus persoanele obeze – 35,14% (97) și 22,83% (63) respectiv. Patologia extrahepatică a constituit în 49,83% (723) din persoanele studiate. În lotul de persoane sănătoase (133) ca și în lotul de bază au predominat indivizi cu vârsta mai mare de 40 ani – 76,69% (102), preponderent fără obezitate – 86,47% (115). Raportul femei/bărbați practic a fost egal.

La toate cele 1451 persoane au fost colectate datele cu privire la boli suportate în antecedente și factori de risc responsabili de apariția HC și altor BCDF. Au suportat intervenții chirurgicale anterior 39,81% (471), diverse traumatisme – 18,85% (223) de pacienți. Au recurs la administrări parenterale de medicamente, transfuzii de sânge sau preparate de sânge în anamneză 18,09% (214) și 7,61% (90) dintre persoanele examinate. Icter în anamneză a fost înregistrat la 15,64% (185) cazuri. Consumul de alcool în grupul de bolnavi cu BCDF (595) a constituit 35,80% (213). Dintre pacienții care au folosit alcool mai mult de un litru vin/zi BCDF au fost determinate în 24,37% cazuri, fumători au fost depistați în 24,05% (349) cazuri. În grupul de bolnavi cu BCDF fumătorii au constituit 21,51% (128). Printre bolnavi cu BCDF au menționat că se alimentează neregulat (1-2 ori pe zi) 62,69% (258 pacienți). Dintre pacienții cu dereglări de alimentație mai frecvent au fost determinate HC (19,67%) și hepatopatii (24,87%).

### **3.2. Principalele sindroame hepatice în hepatitele cronice virale și în alte forme de patologie hepatică cronică difuză**

#### ***Sindrom de citoliză***

Cei mai înalți indici de citoliză (ALT și AST) au fost înregistrați în hepatitele cronice, comparativ cu hepatopatii ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), steatoză ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) și ciroză hepatică (AST  $p < 0,01$ ). S-a determinat influența genului asupra activității transaminazelor la bolnavii cu hepatitele cronice: activitatea histidazei a fost mai mare la femei ( $p < 0,01$ ) versus bărbați; iar ALT a fost mai înaltă la bărbați ( $p < 0,05$ ). Pacienții cu HC supraponderali au prezentat valori ale histidazei mai înalte ( $p < 0,01$ ).

#### ***Sindrom de colestață.***

Activitatea GGTP la pacienții cu HC a fost mai semnificativă, comparativ cu persoanele din lotul martor ( $p < 0,01$ ). Activitatea GGTP a fost mai mare la bărbați versus femei ( $p < 0,05$ ), și a fost mai majoră în vîrsta peste 40 ani comparativ cu bolnavii cu HC mai tineri ( $p < 0,01$ ).

#### ***Sindromul imunoinflamator***

La pacienți cu hepatite cronice au fost studiați parametrii sindromului imunoinflamator. S-a determinat creșterea IgM ( $p < 0,01$ ) și CIC ( $p < 0,01$ ), comparativ cu persoanele din lotul martor. La femei din grupul studiat s-au înregistrat valori ale IgM mai înalte, comparativ cu bărbați ( $p < 0,05$ ). S-a constatat că valorile IgM au fost mai crescute la pacienții cu HC cu vîrstă peste 40 ani ( $p < 0,01$ ), iar în

grupul de vârstă mai tânără s-a determinat o creștere mai semnificativă a IgG ( $p<0,01$ ). CIC au avut valori superioare la bărbați, versus femei cu HC ( $p<0,05$ ). Nivelul CIC a fost mai mare în HC, comparativ cu ciroza hepatică ( $p<0,01$ ) fiind mai semnificativă la persoanele normoponderali ( $p<0,01$ ).

#### ***Sindromul hepatopriv.***

Proteina totală a fost mai scăzută la pacienții cu HC cu vârsta mai mare de 40 ani ( $p<0,01$ ). Activitatea colinesterazei, nivelul ceruloplasminei în HC au fost mai scăzute versus persoanele sănătoase ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). Cele mai semnificative scăderi de ceruloplasmină s-au determinat la bărbați ( $p<0,01$ ) și în grupul cu vârsta sub 40 ani ( $p<0,01$ ). Activitatea colinesterazei în HC a fost mai scăzută la femei ( $p<0,01$ ).

### **3.3. Profilul hormonal (ACTH, STH, prolactina, cortizolul, TSH, T3, T4, insulina, peptida C, HOMA IR) în hepatitele cronice virale și în alte forme de patologie hepatică studiate**

S-a apreciat creșterea concentrației ACTH și STH în hepatitele cronice, comparativ cu persoanele din lotul martor ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). Nivelul ACTH a fost mai înalt la femei în HC ( $p<0,01$ ). Surplusul de masă corporală în HC a determinat creșteri mai semnificative de STH ( $p<0,01$ ) și scăderea ACTH ( $p<0,05$ ). Nivelul STH a fost înregistrat mai crescut în HC, versus hepatopatii ( $p<0,01$ ), iar ACTH a fost mai înalt în HC, versus ciroza hepatică ( $p<0,01$ ). (Figura 3.3.1).

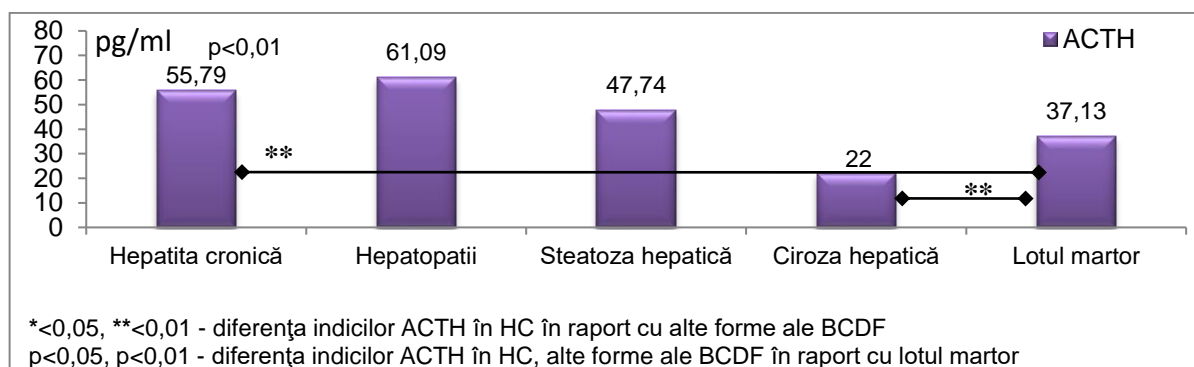


Fig.3.3.1. ACTH în HC, alte forme ale BCDF și lotul martor

În hepatitele cronice s-a constatat tendința de creștere a prolactinei, comparativ cu lotul martor. Cele mai importante majorări de prolactină s-au determinat în HC, cu vârsta peste 40 ani ( $p<0,01$ ) și la pacienții supraponderali ( $p<0,05$ ). În efectuarea analizei comparative a indicilor prolactinei s-a înregistrat nivelul scăzut veridic în HC versus ciroza hepatică ( $p<0,01$ ) și hepatopatii ( $p<0,01$ ).

A fost înregistrată o concentrația mai înaltă a cortizolului în HC, versus persoanele din lotul martor ( $p<0,01$ ). Cele mai înalte valori de cortizol s-au înregistrat la femei ( $p<0,01$ ) și la persoanele cu vârsta peste 40 ani ( $p<0,01$ ). La pacienții normoponderali cu HC cortizolul a fost semnificativ mai ridicat ( $p<0,01$ ). În grupul de pacienți cu HC concentrația cortizolului a depășit valorile acestui parametru în alte BCDF, cu diferențele cele mai semnificative versus grupul de hepatopatii ( $p<0,01$ ). (Figura 3.3.2).



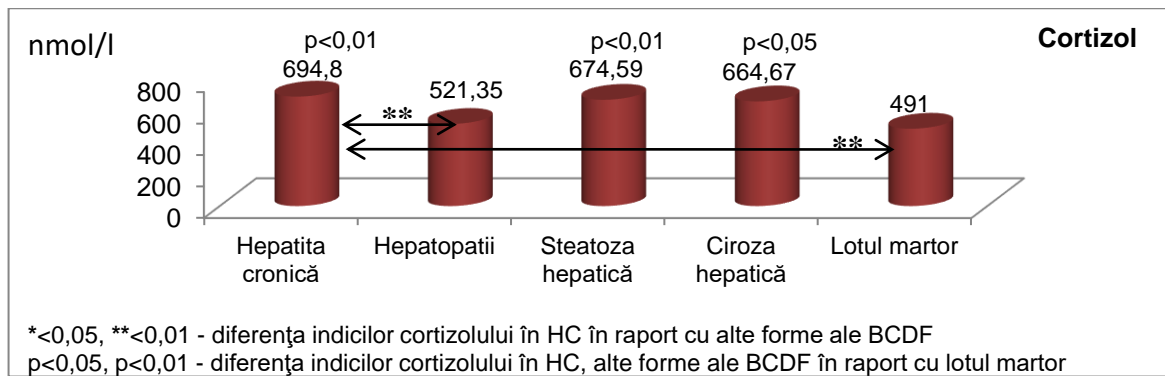


Fig.3.3.2.. Cortizol în HC, alte forme ale BCDF și lotul martor

#### ***Hormonii care reglează și reflectă funcția glandei tiroide (TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>)***

Analiza indicilor statutului tiroidian la pacienții cu HC a relevat concentrații mai mari de T<sub>3</sub> în hepatite cronice, comparativ cu indicii similari din lotul martor (p<0,05), concomitent cu scăderea concentrației de T<sub>4</sub> (p<0,05). Creșterea T<sub>3</sub> în HC a fost mai evidentă la femei, iar scăderea T<sub>4</sub> – la bărbații acestui grup. S-a apreciat influența vârstei asupra statutului tiroidian în HC: la pacienții cu vârsta peste 40 ani au fost evidențiate concentrația mărită de T<sub>3</sub> (p<0,01) cu scăderea T<sub>4</sub> (p<0,05). În HC comparativ cu alte BCDF, concentrația T<sub>3</sub> a fost mai înaltă, versus hepatopatii (p<0,01), steatoza (p<0,01) și ciroza hepatică (p<0,01) pe când nivelul T<sub>4</sub> s-a determinat cu valori mai scăzute, comparativ cu hepatopatii (p<0,01) și ciroza hepatică (p<0,01).

#### ***Hormonii care reflectă funcția endocrină a pancreasului (insulina, peptida C) și insulinorezistența (indecele HOMA IR)***

În hepatitele cronice, valorile glicemiei s-au determinat a fi mai crescute, versus persoanele sănătoase (p<0,01) și ciroza hepatică. La pacienții cu hepatite cronice indicele insulinei, peptidei C și HOMA IR au depășit parametrii studiați în lotul martor (p<0,01; p<0,01; p<0,01). Concentrația insulinei și indicele HOMA au fost mai ridicate în hepatitele cronice, versus hepatopatiile și ciroza hepatică (p<0,01; p<0,01). În hepatitele cronice s-a determinat o concentrație de Peptidul-C mai crescută, comparativ cu steatoza hepatică (p<0,01). La bărbații cu hepatite cronice s-au înregistrat valori de peptidul-C mai ridicate, versus femeile acestui grup (p<0,01). La bolnavii cu hepatite cronice și surplus de masă corporală s-au stabilit valori mai crescute de glicemie, insulină, Peptidul-C și HOMA IR (p<0,01; p<0,01; p<0,01; p<0,01).

### **4. HEPATITELE CRONICE VIRALE B LA ADULȚI ÎN FUNCȚIE DE FORMA BOLII ȘI DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC**

#### **4.1. Evaluarea funcției ficatului determinată în baza simptomelor și a sindroamelor hepatice (citoliza în dinamica probei cu glucoză și eufilină) coleastă, sindromului imunoinflamator, hepatopriv în hepatita cronică virală B la adulți**

Printre 138 bolnavii cu HCV B predominau bărbați – 67,39% (93). Majoritatea pacienților au avut vârsta mai mare de 40 ani - 92,75% (128) cu masa corpului normală/scăzută la 76,81% (106). Studiarea factorilor de risc în apariția și progresarea maladiei a evidențiat: frecvența bolnavilor cu alimentație incorectă – 89,86% (124); contactul cu substanțe nocive în trecut - 42,03% (58); consumul/abuzul de alcool – 32,31% (45); intervenții chirurgicale – 31,16% (43); traume fizice –

31,16% (43). icterul în anamnestic 25,36% (35), fumătorii au constituit 28,26% (39). Anamneza eredocolaterală a fost agravată la 5,80% (8) dintre pacienți. Prin interogare și examen obiectiv au fost diagnosticate următoarele sindroame clinice: sindromul dispeptic – 90,58% (125), dureri în hipocondrul drept – 73,91% (102), tulburări vegeto-vasculare – 60,14% (83). Hepatomegalia a fost identificată în 61,59% (85) cazuri, iar splenomegalia – în 11,59% (16).

### **Hepatita cronică virală B forma HBeAg+(pozitivă) cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (grupul I)**

În HCV B forma HBeAg+ s-a determinat creșterea veridică a activității *ALT* ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ), *AST* ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) (PEG 1-3) comparativ cu persoanele din lotul martor cu evidențierea dereglării cineticii enzimatice.

În grupul I a fost determinată dependența enzimogramelor *ALT*, *AST* în funcție de sex vârsta și masa ponderală. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg+ au fost determinate majorarea trigliceridelor ( $p<0,01$ ), creșterea *IgA* ( $p<0,01$ ), *IgM* ( $p<0,01$ ), *IgG* ( $p<0,01$ ), *IgE* ( $p<0,01$ ), *CIC* ( $p<0,01$ ) comparativ cu indicii din lotul martor, fiind mai exprimată la bolnavii cu vârsta peste 40 ani (*IgM* ( $p<0,01$ ), *IgG* ( $p<0,01$ ) și *CIC* ( $p<0,01$ )).

### **Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitate minimală a procesului patologic hepatic (grupul II)**

În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală nivelul enzimelor pe toate intervalele PEG *ALT* ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ), *F-I-FA* ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) (PEG 1-3) și *AST* (PEG 1, 3  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ) a fost mai crescut în raport cu parametrii similari la persoanele sănătoase, fiind mai exprimate la bărbați și la persoanele normoponderali. Enzimograma *F-I-FA* a fost mai aplatizată cu lipsa ascensiunii la 60 min comparativ cu lotul martor, fiind mai crescută la pacienții normoponderali. În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a bolii a fost diagnosticată creșterea *GGTP* ( $p<0,05$ ), *IgA* ( $p<0,01$ ), *IgM* ( $p<0,01$ ), *IgG* ( $p<0,01$ ), *IgE* ( $p<0,01$ ) și *CIC* ( $p<0,01$ ) comparativ cu lotul martor.

### **HCV B HBeAg- cu activitate moderat-maximală a procesului patologic hepatic (grupul III)**

În grupul de pacienți cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a bolii au fost determinate valori mai crescute ale transaminazelor (*ALT*  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ; *AST*  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ) și *F-I-FA* ( $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ) în dinamica PEG, având enzimogramele mai monotone comparativ cu parametrii lotului martor. A fost apreciată influența excesului de masă corporală asupra creșterii activității *ALT* și a vârstei sub 40 de ani la majorarea indicilor activității *ALT* și *AST* la bolnavii din grupul III. Cinetica *F-I-FA* a fost manifestată printr-o creștere semnificativă după stimulare cu glucoza și eufilină (PEG 2,  $p<0,01$ ), menținând valorile pînă la finele probei. În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat maximală a bolii a fost determinată creșterea activității fosfatazei alcaline ( $p<0,05$ ) și a trigliceridelor ( $p<0,05$ ) versus indicii lotului martor cu creșterea bilirubinei ( $p<0,05$ ) și a fracțiilor sale ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ), colesterolului ( $p<0,05$ ), *TG* (PEG 1, 3  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) mai exprimată la femei și la pacienții supraponderali. În grupul III a fost diagnosticată majorarea a imunoglobulinelor *IgA* ( $p<0,01$ ), *IgM* ( $p<0,01$ ), *IgG* ( $p<0,01$ ), și a *CIC* ( $p<0,01$ ) cu

scăderea a valorilor de *protrombină și uree* în raport cu lotul martor, mai exprimată la bărbați (protrombina,  $p < 0,01$ ).

#### **Hepatita cronică virală B forma HBsAg- (negativă) (grupul IV)**

La pacienții cu HC HBV forma HBsAg- a fost determinată dereglarea enzimogramelor *ALT, AST, F-I-FA* în dinamica PEG comparativ cu lotul martor, fiind mai înaltă la bărbați și la pacienții supraponderali. La persoanele din grupul IV a fost diagnosticată creșterea activității *GGTP* ( $p < 0,01$ ), și *bilirubinei conjugate* ( $p < 0,01$ ), mai exprimată la bărbați ( $p < 0,01$ ). În HC HBV forma HBsAg- a fost determinată creșterea concentrației *IgM* ( $p < 0,01$ ), *IgG* ( $p < 0,01$ ), și *CIC* ( $p < 0,01$ ) versus lotul martor. În grupul IV a fost apreciată dependența valorilor *IgA, IgE, IgM,  $\alpha 2$  și  $\gamma$ -globulinelor* ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), *proteinei totale de sex* (IgA mai superioară la bărbați  $p < 0,05$ ) și masa corporală (IgM a fost mai mare la pacienții normoponderali  $p < 0,05$ ).

#### **4.2. Profilul hormonal în hepatita cronică virală B la adulți (hormonii hipofizari, adrenali, tiroidieni și pancreatici în dinamica probei cu glucoză și eufilină) în funcție de forma și activitatea bolii**

##### **Hepatita cronică virală B forma HBeAg+ (pozitivă) cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul I)**

La pacienții cu HCV B forma HBeAg+ au fost determinate valori scăzute a *somatotropinei* (PEG 1, 3  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) și *ACTH* (PEG 2  $p < 0,01$ ) comparativ cu indice din lotul martor. În grupul I *hiperprolactinemia* ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) și *cortizolemia* ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) diagnosticată la toate intervalele PEG. Concentrația *prolactinei* a fost mai crescută la femei în grupul studiat. La pacienții cu HCV B din grupul I s-a apreciat scăderea *T<sub>4</sub>* ( $p < 0,01$ ) și *TSH* a jeun ( $p < 0,05$ ) comparativ cu valori din lotul martor cu micșorarea TSH după stimularea cu glucoza și eufilină, în special, la bărbați. În HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a bolii a fost diagnosticată creșterea *insulinei* (PEG 1-3  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$   $p < 0,01$ ) și a *peptidei C* (PEG 1-3  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$   $p < 0,01$ ) cu modificarea hormonogramelor. S-a stabilit influența sexului (peptida C fiind mai crescută la bărbați), și a vârstei (glicemia (PEG 1-3), insulinemia și peptida C au fost semnificativ mai înalte la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani. În HCV B (grupul .I) a fost diagnosticată creșterea *HOMA IR*, în special, la bărbați, mai evidentă la bolnavii supraponderali și la cei cu vârsta peste 40 de ani. Pacienții din grupul I au avut concentrații crescute de *glucagon* în special, la cei cu vârsta peste 40 de ani.

##### **Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitate minimală a procesului hepatic (grupul II)**

În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a procesului patologic hepatic au fost diagnosticate valori scăzute inițiale a *STH* (PEG 1,  $p < 0,01$ ) (mai manifestă la bărbați  $p < 0,05$ ) cu dereglarea cineticii hormonogramei (aspect monoton PEG 2, 3). Indicele ACTH au fost diminuate după stimulare (PEG 2,  $p < 0,05$ ) comparativ cu persoanele sănătoase. La bolnavii din grupul II a fost diagnosticată creșterea concentrației de *prolactină* (PEG 1, 2,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) mai exprimată la femei, ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), indicele crescute a *cortizolului* (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), cu dereglarea cineticii ambelor hormoni. În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a bolii a fost diagnosticată scăderea a concentrației *T<sub>3</sub>* ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) cu creșterea concomitentă a *TSH* (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ,

p<0,05) versus datele lotului martor, având curbele cineticii T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH cu aspect aplatizat comparativ cu lotul martor. Valorile TSH la bolnavii grupului II cu vârsta peste 40 ani (p<0,01) au fost mai crescute versus pacienții mai tineri și pacienții lotului martor (p<0,05). În HCV B forma HBeAg- cu activitatea minimală a bolii a fost diagnosticată creșterea *glicemiei*, *insulinei* (p<0,01, p<0,01), *peptidei C* și *HOMA IR* (p<0,01, p<0,01), mai evidentă în PEG 2, 3 fără tendința de scădere apreciată în lotul martor. În HCV B (grupul II) modificarea concentrației peptidei C în dinamica PEG 2 a fost mai exprimată la bărbați (p<0,05). În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a bolii a fost diagnosticată creșterea *glucagonului* a jeun (p<0,01) versus datele lotului martor, mai exprimată la femei (PEG2, p<0,05).

#### **Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic (grupul III).**

În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a bolii a fost diagnosticată scăderea concentrației de *somatotropină* (PEG 1, p<0,01) și *ACTH* (PEG 1, 2, p<0,05, p<0,01) versus lotul martor, mai exprimată la bărbați (*STH* - PEG 2 p<0,01). Hormonogramele *STH* și *ACTH*, au avut aspect monoton, cu lipsa scăderii concentrației somatotropinei după stimularea (PEG 2), caracteristică lotului martor. În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a bolii a fost determinată creșterea concentrației a *cortizolului* și *prolactinei* (PEG 1-3, p<0,01, p<0,01, p<0,01; p<0,01, p<0,01, p<0,01). Nivelul prolactinei a fost mai semnificativ la bărbați și la bolnavii cu vârsta peste 40 de ani cu întârzierea declinului curbei cineticii cortizolului și lipsa tendinței spre creștere a prolactinei (PEG 2, 3) versus lotul martor. Au fost diagnosticate valori mai scăzute a *triiodtironinei* (PEG 1, 3, p<0,01, p<0,05), *tiroxinei* (PEG 3, p<0,01) și *tireotropinei* (PEG 2, 3, p<0,01, p<0,01) în grupul pacienților cu HCV B cu activitate moderat-maximală a bolii comparativ cu persoanele sănătoase. A fost stabilită dereglarea cineticii hormonilor tiroidieni (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>) în dinamica PEG, având aspect aplatizat a T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> în ambele sexe. A fost apreciată influența sexului asupra cineticii TSH în grupul pacienților III cu evidențierea valorilor scăzute la bărbați (PEG 2, 3, p<0,05, p<0,01) și la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani (PEG 1). A fost înregistrată creșterea valorilor *glicemiei* (PEG 1-3, p<0,01, p<0,01, p<0,01), *insulinei* (PEG 1-3, p<0,05, p<0,01, p<0,01), *HOMA IR* (PEG 1-3, p<0,01, p<0,01, p<0,01), *peptidei C* (PEG 1-3, p<0,01, p<0,01, p<0,01) și a *glucagonului* (PEG 1, 2 p<0,01, p<0,01) la bolnavii grupului III comparativ cu parametrii lotului martor, având indicele HOMA IR mai exprimate la bărbați (PEG 1, p<0,01) și la pacienții supraponderali (PEG 1, 2, p<0,01, p<0,01), pe când femeile s-au deosebit prin concentrațiile superioare de glucagon versus bărbații (PEG 2, p<0,01). La pacienții cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a bolii au fost modificate curbele glicemice, insulinemice, a indicelui HOMA IR și a peptidei C în dinamica PEG în raport cu curbele respective la persoanele sănătoase prin lipsa descreșterii indicilor studiați (PEG 1-3, p<0,01, p<0,01, p<0,01).

#### **Hepatita cronică virală B forma HBsAg- (negativă), (grupul IV)**

La bolnavii cu HCV B forma HBsAg negativă a fost determinat un nivel crescut de *prolactină* (PEG 1, 3, p<0,01, p<0,01) cu inversia reacției hormonului la stimulare cu glucoza și eufilină, fiind mai exprimată la femei (p<0,05) și la bolnavii supraponderali (p<0,05). În grupul IV de bolnavi a fost apreciat un nivel de *somatotropină* mai scăzut (PEG 1, p<0,01) comparativ cu valorile lotului martor, fiind mai diminuat la bărbați (PEG 1-3 p<0,01, p<0,01, p<0,01) și mai crescut la pacienții

supraponderali (PEG 2, 3,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). În HC forma HBsAg- a fost diagnosticată creșterea a concentrației de *corticotropină* (PEG 3,  $p < 0,01$ ) și de *cortizol* (PEG 1-3  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) în comparație cu lotul martor, avînd indici mai exprimați a hormonilor ACTH (PEG 1, 2,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) și a cortizolului (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) la normoponderali și la femei (ACTH – PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ).

În HCV B forma HBsAg- a fost diagnosticată scăderea a concentrației de  $T_3$  (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) și  $T_4$  (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) în comparație cu persoanele sănătoase. Cinetica hormonilor tiroidieni a avut un aspect aplatizat, cu diminuarea valorilor  $T_3$ ,  $T_4$  la bărbați. Concentrația *TSH* în grupul IV a fost mai crescută (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) versus indicii persoanelor sănătoase cu inversia caracterului hormonogramei la stimularea cu glucoza și eufilină (PEG 2).

În HCV B HBsAg- au fost determinate valori *glicemiei* (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) și a *insulinei* (PEG 2, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) superioare celor apreciate la persoanele sănătoase, A fost modificată cinetica insulinei cu lipsa scăderii concentrației hormonului la finele probei, caracteristică lotului martor, avînd valori mai crescute a insulinei la bărbați și la normoponderali. În HC forma HBsAg negativă *HOMA IR* a fost mai crescut (PEG 2, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) comparativ cu valorile lotului martor, fiind mai mari la femei. În HCV B HBsAg- au fost înregistrate valori crescute a *peptidei C* (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) comparativ cu datele persoanelor sănătoase cu creșterea la pacienții cu excesul ponderal. A fost determinată majorarea nivelului de *glucagon* a jeun ( $p < 0,01$ ) la pacienții grupului IV versus lotului martor.

#### **4.3. Stresul oxidativ în hepatita cronică virală B la adulți în dinamica probei cu eufilină și glucoză, în funcție de forma și activitatea bolii**

##### **Hepatita cronică virală B forma HBeAg+ (pozitivă) cu activitate moderat-maximală a procesului patologic hepatic (grupul I)**

În HCV B forma HBeAg+ cu activitate moderat-maximală a bolii a fost apreciată creșterea activității *dialdehidei malonice (DAM)* în toate intervalele PEG comparativ cu parametrii lotului martor ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ), mai exprimată la femei ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). La bolnavii din grupul I a fost diagnosticată scăderea *glutation-reductazei* ( $GR$   $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), *catalazei* ( $CAT$   $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), *ceruloplasminei* ( $CP$   $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) la toate intervale PEG (1-3), cu micșorarea concomitentă a *glutation-peroxidazei* ( $GP$  PEG 2,  $p < 0,01$ ), și *superoxidismutazei* ( $SOD$  PEG 1, 3,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). În HCV B forma HBeAg+ a fost stabilită influența sexului asupra activității catalazei (mai mare la femei PEG 2,  $p < 0,05$ ) și a vârstei peste 40 de ani cu creșterea  $GR$ ,  $GP$ , cu micșorarea  $CP$  și  $CAT$ .

##### **Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) în funcție de activitatea bolii (grupul II)**

La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală a bolii a fost diagnosticată creșterea a *DAM* la toate intervalele probei (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ), mai exprimată la femei (PEG 1, 2,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). În HCV B (grupul II) a fost determinat scăderea a enzimelor sistemului antioxidant  $GR$ ,  $CAT$  (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ , corespunzător) și  $SOD$  (PEG 2, 3,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ) cu majorarea indicilor a  $GP$  (PEG 2, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Cea mai

scăzută activitate a *GR* în grupul II de bolnavi a fost determinată la femei, iar nivelul *CP* a fost micșorat la bărbați. La bolnavii din grupul II cu vârsta peste de 40 ani au fost apreciate valori mai joase ale *SOD* (PEG 1-3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ , iar vârsta sub 40 ani a fost asociată cu scăderea mai evidentă a activității *CAT* (PEG 3,  $p<0,01$ ).

### **Hepatita cronică virală B forma HBeAg- (negativă) cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul III)**

În HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a bolii a fost diagnosticată creșterea *DAM* (PEG 1, 3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) mai exprimată la pacienții supraponderali. În grupul III a fost apreciată scăderea activității *GR* ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) și concentrația *CP* ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) la toate intervalele PEG, concomitent cu creșterea *GP* (PEG 2, 3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) versus parametrii lotului martor. Activitatea crescută a *GR*, *SOD*, *CP* și *CAT* la bolnavii din grupul III a fost influențată de masa corporală excesivă, iar valorile ceruloplasminei au fost influențate de sexul masculin.

## **5. HEPATITELE CRONICE VIRALE C LA ADULȚI ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA PROCESULUI HEPATIC**

### **5.1 Funcția ficatului pe baza sindroamelor hepatice de citoliză (în dinamica probei cu glucoză și eufilină), colestază, sindromului imunoinflamator, hepatopriv în hepatita cronică virală C la adulți, în funcție de activitatea procesului hepatic**

La evidența noastră au fost 127 pacienți cu HCV C, dintre care au predominat bărbați - 52,76% (67). Pacienții cu vârsta mai tânără de 40 ani au constituit 50,39% (64). Majoritatea bolnavilor a avut masa corporală normală (scăzută) – 70,08% (89). În baza datelor anamnestice la bolnavii cu HCV C s-a stabilit alimentație incorectă – 100% (127); intervenții chirurgicale invazive – 51,18% (65), consumul excesiv/abuzul de alcool 36,22% (46), fumatul 30,7% (39). Mai rar a fost menționat icterul în trecut – 28,35% (36), contactul habitual și profesional cu substanțe toxice – 20,47% (26), traume fizice – 19,68% (25). Anamneza eredocolaterală agravată a fost prezentă la 10,24% (13) dintre pacienți. Examenul obiectiv al pacienților cu HCV C a evidențiat prezența sindromului dispeptic – la 94,49% (120) și asteno-vegetativ la 40,08% (89). Hepatomegalia a fost depistată în 84,25% (107) cazuri, asociată cu dureri la 79,53% (101) dintre pacienți. Splenomegalia a fost diagnosticată în 11,81% (15) cazuri.

### **Starea funcțională a ficatului în hepatita cronică virală C cu activitate minimală a procesului hepatic (grupul Va)**

În HCV C cu activitate minimală a bolii a fost modificată cinetica transaminazelor *ALT*, *AST* cu creșterea activității *ALT* ( $p<0,01$ ) și *AST* ( $p<0,01$ ) după stimulare (PEG 2) fără normalizarea enzimelor la finele probei. Cinetica F-1-FA s-a deosebit prin lipsa ascensiunii la 60 min PEG în grupul prezentat. La pacienții cu surplus ponderal din grupul prezentat nu a fost înregistrată revenirea transaminazelor la valorile inițiale evidențiate la pacienții normoponderali. La bolnavii cu HCV C activitate minimală a bolii au fost determinate valori superioare de *ALT* și *AST* la contingentul cu vârsta peste de 40 ani versus pacienții mai tineri. În HCV C cu activitate minimală a bolii a fost apreciată creșterea concentrației *trigliceridelor* (*TG*  $p<0,01$ ) comparativ cu lotul martor. În grupul Va cu surplus ponderal *TG* ( $p<0,01$ ) și la cei cu vârsta mai mare de 40 ani au fost determinate concentrații de bilirubina

conjugată ( $p < 0,05$ ) și *TG* ( $p < 0,01$ ) mai mari versus pacienții normoponderali și cei cu vârsta sub 40 ani. În grupul prezentat a fost diagnosticată creșterea concomitentă a *IgM* ( $p < 0,01$ ), *IgG* ( $p < 0,01$ ), *IgE* ( $p < 0,01$ ), *CIC* ( $p < 0,01$ ) comparativ cu persoanele din lotul martor. Femeile din grupul Va au avut valori ale *IgM* ( $p < 0,05$ ) și *CIC* ( $p < 0,01$ ) superioare comparativ cu valorile respective la bărbați. Masa corporală excesivă a influențat la creșterea *IgE* ( $p < 0,01$ ) și scăderea *CIC* ( $p < 0,01$ ) la bolnavii acestui grup.

### **Starea funcțională a ficatului în hepatita cronică virală C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul Vb)**

În HCV C activitate moderat-maximală a bolii (grupa Vb) a fost determinată creșterea *ALT* ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), *AST* ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) PEG 1-3, comparativ cu lotul martor. În grupul Vb a fost stabilită influența masei corporale excesivă la creșterea *ALT* și *AST* și vârstei mai mare de 40 ani. La bolnavii cu HCV C cu activitate moderat-maximală a fost diagnosticat aspectul aplatizat al enzimogramelor *ALT* și *AST* versus cu cinetica acestora din lotul martor.

În HCV C cu activitate moderat-maximală a bolii a fost diagnosticată creșterea concentrației de *bilirubina conjugată* ( $p < 0,01$ ), al *TG* ( $p < 0,01$ ) comparativ cu persoanele sănătoase. Aceste modificări au fost mai exprimate la bărbați ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ , respectiv, cât și nivelul *colesterolului*  $p < 0,01$ ) și la bolnavii supraponderali din acest grup ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

În grupul Vb a fost diagnosticată creșterea a *IgA* ( $p < 0,01$ ), *IgM* ( $p < 0,01$ ), *IgG* ( $p < 0,01$ ) și *CIC* ( $p < 0,01$ ). În grupul studiat creșterea imunoglobulinelor și *CIC* a fost mai exprimată la pacienții cu masa ponderală crescută (*IgG*  $p < 0,05$ , *CIC*  $p < 0,01$ ) și la bolnavii cu vârsta mai mare de 40 ani (*IgA*  $p < 0,05$ ).

### **5.2 Profilul hormonal în hepatita cronică virală C la adulți (hormonii hipofizari, adrenali, tiroidieni și pancreatici) în dinamica probei cu glucoză și eufilină**

#### **Profilul hormonal în hepatita cronică virală C cu activitate minimală a procesului hepatic (grupul Va)**

Concentrația *somatotropinei* la bolnavii cu HCV C cu activitate minimală a bolii a fost mai scăzută a jeun ( $p < 0,01$ ), avînd hormonograma cu aspect monoton. La bolnavii cu HCV C indiferent de activitatea procesului hepatic patologic au fost apreciate valori de *prolactină* superioare (PEG 1, 2  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) comparativ cu parametrii persoanelor sănătoase. Curba cineticii prolactinei în HCV C, indiferent de activitatea bolii, a avut aspect aplatizat versus cinetica hormonului din lotul martor.

În HCV C grupul Va a fost determinată creșterea a *ACTH* (PEG 3,  $p < 0,01$ ) și a cortizolului (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) versus parametrii din lotul martor. Cinetica cortizolului în grupul prezentat a avut scăderea mai lentă a valorilor (PEG 3  $p < 0,01$ ) la finele probei.

În grupul Va rezultatele obținute a evidențiat valori superioare de  $T_3$  (PEG 1, 2,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) comparativ cu parametrii respectivi din lotul martor. În grupul pacienților cu HCV C cu activitate minimală curbele cineticii hormonilor tiroidieni au avut aspect monoton, cu lipsa scăderii veridice a nivelului  $T_3$  și  $T_4$  ca răspuns la stimularea PEG. La pacienții cu HCV C au fost diagnosticate manifestări autoimune cu determinarea la 40,15% (51) pacienți a anticorpilor anti-tireoperoxidază și la 18,89% (24) a anticorpilor anti-tireoglobulină, titre crescute de anticorpi antitiroidieni în hipertiroidie.

La pacienții cu hepatita cronică virală C cu activitate minimală a fost apreciată influența sexului masculin (PEG 2,  $p < 0,01$ ) și masei corporale crescute (PEG 2  $p < 0,01$ ) asupra *glicemiei* majorate. În grupul Va a fost înregistrată creșterea a valorilor de *insulină* cu modificarea cineticii hormonului PEG (2, 3,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) comparativ cu indicii similari la persoanele sănătoase fiind mai superioare la pacienții cu vârsta peste 40 ani (PEG 2,  $p < 0,01$ ; PEG 3,  $p < 0,01$ ). În grupul studiat a fost determinată creșterea *HOMA IR* (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) comparativ cu datele din lotul martor, cu majorarea evidentă a indicelui HOMA IR la bărbați (PEG 2,  $p < 0,01$ ), în vârsta peste 40 de ani și la pacienții cu surplusul ponderal. La pacienții cu HCV C cu activitate minimală a bolii a fost determinată creșterea concentrației *peptidei C* (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) cu modificarea cineticii lui prin lipsa descreșterii concentrației la finele probei (PEG 3,  $p < 0,01$ ). A fost apreciată influența vârstei peste 40 ani asupra nivelului peptidei C cu niveluri crescute ale hormonului. În HCV C din grupul Va nivelul *glucagonului* a fost apreciat mai crescut (PEG 1-3) în raport cu valorile din lotul martor ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) în deosebi la bolnavii cu vârsta mai tânără de 40 de ani.

### **Profilul hormonal în hepatita cronică virală C cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic (grupul Vb)**

În HCV C cu activitate moderat maximală a bolii stimularea cu glucoza și eufilină a contribuit la scăderea valorilor *STH* (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ). La bolnavii cu HCV C indiferent de activitatea procesului hepatic s-au apreciat valori de *prolactină* superioare (PEG 1, 2,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ) comparativ cu parametrii lotului martor. În grupul Vb au fost apreciate valori de *ACTH* mai crescute (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) în comparație cu lotul martor și versus bolnavii cu HCV C grupului Va (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). A fost determinată majorarea nivelului de *cortizol* (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) comparativ cu persoanele sănătoase. În HCV C cu activitate moderat-maximală a bolii concentrația *cortizolului* a jeun (PEG 1,  $p < 0,05$ ) a fost superioară celei din grupul de pacienți cu activitatea minimală.

În HCV C cu activitate moderat-maximală a bolii a fost diagnosticată creșterea *glicemiei* (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ), *insulinei* (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), *HOMA IR* (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) și *peptidei C* (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) în dinamica PEG comparativ cu parametrii lotului martor. Concentrația insulinei și valorile HOMA IR în grupul Vb au fost mai crescute la bolnavii de sex feminin și pacienții supraponderali. *Peptida C* a fost cel mai crescut (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) în HCV C cu activitate moderat-maximală versus parametrii respectivi din lotul martor și la pacienții cu vârsta peste 40 de ani. În grupul Vb au fost stabilite modificări cineticii glucozei, insulinei, HOMA IR, peptidei C (creșterea la 120 min PEG fără tendința de scădere). A fost diagnosticată creșterea concentrației *glucagonului* (PEG 1, 2,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) la pacienții cu HCV C (grupul Vb) comparativ cu parametrii din lotul martor, în special la bărbați și la pacienții normoponderali, comparativ cu femeii și cu pacienții supraponderali.

### **5.3 Hepatita cronică virală C la adulți și stresul oxidativ.**

#### **Hepatita cronică virală C la adulți și markerii sistemului POL/SAO în dinamica probei cu glucoză și eufilină**



La pacienții cu HCV C cu activitate moderat-maximală a bolii au fost studiați indicii peroxidării lipidice (*DAM*) și a sistemului antioxidant (*GR*, *GP*, *SOD*, *CAT*, *CP*).

În HCV C grupul Vb a fost diagnosticată creșterea activității *DAM* (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) versus parametrii similari din lotul martor.

La bolnavii grupului Vb s-a determinat scăderea activității a majorității markerilor ai sistemului antioxidant: *GR* ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), *CAT* ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ), *CP* ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) la toate intervalele PEG, iar activitatea *SOD* ( $p < 0,01$ ) și *GP* ( $p < 0,05$ ) a fost scăzută doar la 60 min și 120 min (respectiv) după stimulare comparativ cu valorile din lotul martor. Activitatea markerilor SAO în HCV C a fost influențată de sexul, având valorile mai scăzute de *GP* la femei, iar indicele *CP* mai minore la bărbați și vârsta pacienților. Activitatea mai scăzută a *GR* și *SOD* a fost la pacienții cu vârsta mai mare de 40 ani.

#### **5.4 Aprecierea eficacității tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală C la adulți pe baza determinării nivelului viremiei**

Tratamentul antiviral (TAV) a fost efectuat la 54 de pacienții cu hepatita cronică virală C cu vârsta medie  $39,16 \pm 2,13$  ani și masa corporală în mediu  $78,19 \pm 4,32$  kg, dintre care au predominat bărbați - 55,56% (30). La pacienții cu hepatita cronică virală C (genotipul Ib), a fost administrată biterapia cu IFN-Peg- $\alpha$  / $\beta$  și ribavirină (1000-1200 mg) în funcție de masa corporală. Viremia inițială în mediu a constituit  $5570096 \pm 91052$  de copii/ml. Monitorizarea în dinamică a tabloului clinic, încărcăturii virale, activității transaminazelor, markerilor de colestază și a sindromului hepatopriv s-a efectuat prin examinări repetate la 12, 24, 48 săptămâni de tratament și după finisarea tratamentului antiviral (TAV) la 6 luni. Suplimentar au fost studiați parametrii imunității umorale (IgA, IgM, IgG, CIC), indicatorii sistemului POL/SAO (*DAM*, *SOD*, *CP*, *CAT*) și starea funcțională a glandei tiroide (TSH, T3, T4, anti-TPO).

După 3 luni (12 săptămâni) de tratament antiviral la pacienții cu hepatita cronică virală C s-a apreciat dispariția ARN-HCV în 64,81% (35) cazuri, persistența ARN-HCV a fost înregistrată la 35,19% (19) din bolnavi, iar în 7,41% (4) cazuri s-a determinat scăderea viremiei  $> 2 \log_{10}$ . La pacienții cu HCV C în rezultatul tratamentului antiviral răspunsul virusologic susținut s-a apreciat în 70,83% cazuri la un interval de 72 săptămâni de la începutul tratamentului.

#### **Monitorizarea sindroamelor hepatice, a markerilor imunității umorale, a sistemului POL/SAO și a funcției glandei tiroide în hepatita cronică virală C, în dinamică și după tratamentul antiviral**

Monitorizarea simptomelor clinice în HCV C în timpul TAV a evidențiat cele mai frecvente simptome și sindroame: hipertermie în 94,41%, mialgii și/sau artralгии – 98,15%, pierderea ponderală 92,59% cu prezentarea sindromului asteno-neurotic în 88,88% și dispeptic în 79,63% cazuri. La un pacient a fost înregistrată reacția alergică la IFN-Peg cu agravarea patologiei cardiace preexistente bolnavii cu HCV C, care a trecut după stoparea terapiei reacțiile adverse rare. La o parte din pacienți a fost stabilită scăderea concentrației de eritrocite ( $p < 0,01$ ) și hemoglobină ( $p < 0,05$ ), leucopenie (12-24 săptămâni,  $p < 0,05$ ) în raport cu valorile inițiale, cu normalizarea ulterioară a indicilor sus numiți după finisarea tratamentului.

În HCV C în dinamica tratamentului antiviral în grupele cu efectul antiviral pozitiv s-a determinat scăderea *ALT* și *AST*, dar fără atingerea valorilor normale, comparabile cu cele din lotul martor. La pacienții cu HCV C cu efectul pozitiv monitorizarea markerilor sindromului imunoinflamator a evidențiat creșterea concentrației de *IgA* ( $p < 0,05$ ), *IgM* ( $p < 0,01$ ), *IgG* ( $p < 0,01$ ), și *CIC* ( $p < 0,01$ ) în comparație cu lotul martor cu persistența valorilor crescute de *IgM*, *IgG* și *CIC* (12, 24, 48 săptămâni de tratament) și la 6 luni după finisarea curei de tratament.

La pacienții cu HCV C au fost determinate concentrații crescute de  $T_3$  ( $p < 0,01$ ),  $T_4$  ( $p < 0,01$ ), *anti-TPO* ( $p < 0,01$ ) până la inițierea TAV, fără normalizarea acestor indici în perioada administrării preparatelor antivirale (12, 24, 48 săptămâni) și la 72 de săptămâni după începutul tratamentului indiferent de nivelul ARN-HCV în ser. La pacienții cu tratamentul antiviral efectiv a fost determinat dezechilibrul persistent al markerilor POL/SAO, caracterizat prin creșterea activității (până la tratament) a DAM ( $p < 0,01$ ), SOD ( $p < 0,01$ ), catalazei ( $p < 0,01$ ), ceruloplasminei ( $p < 0,05$ ), în perioada terapiei și la 6 luni după finisarea de tratament fără revenirea la nivelul normal la pacienții cu dispariția ARN-HCV în ser.

## **6. CRITERII NOI DE DIAGNOSTIC AL HEPATITELOR CRONICE VIRALE B ȘI C LA ADULȚI ÎN FUNCȚIE DE FORMA ȘI ACTIVITATEA BOLII**

### **6.1 Diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale cu alte forme de boli cronice difuze ale ficatului, bazat pe sindroamele hepatice de laborator și pe profilul hormonal**

La pacienții cu HC de etiologie virală prin compararea cu alte forme de BCDF a fost observată creșterea veridică a activității ALT ( $p < 0,01$ ), și AST ( $p < 0,01$ ) versus datele markerilor de citoliză în hepatopatii, steatoze și ciroze hepatice. De menționat, că activitatea histidazei ( $p < 0,01$ ) în HC de etiologie virală a fost mai joasă în comparație cu indicii analogi în alte forme de BCDF.

La pacienții cu HC concentrația *IgA* a fost mai înaltă indicilor în hepatopatii ( $p < 0,01$ ), în același timp conținutul *IgG* și *IgE* a fost veridic mai scăzut în cirozele hepatice ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ). Nivelul *CIC* în grupul de bolnavi cu HC de etiologie virală veridic a fost mai înalt datelor analogi în hepatopatii ( $p < 0,01$ ) și cirozele hepatice ( $p < 0,01$ ), fiind mai scăzut în compararea indicelui la pacienții cu steatoza hepatică ( $p < 0,01$ ). În HC activitatea colinesterazei ( $p < 0,01$ ) depășea datele în ciroze hepatice, fiind aceeași cu datele altor forme de BCDF. În hepatitele cronice de etiologie virală a fost depistată creșterea veridică a prolactinei ( $p < 0,01$ ) cu creșterea concomitentă a ACTH ( $p < 0,01$ ) versus pacienții cu hepatopatii și ciroze hepatice. În grupa discutată de pacienți cu HC a fost deasemenea depistată creșterea a nivelului de cortizol în comparație cu datele în hepatopatii ( $p < 0,01$ ).

În HCV a fost depistată creșterea cantității  $T_3$  ( $p < 0,01$ ) versus formele studiate de BCDF. În același timp în HC de etiologie virală se observă scăderea concentrației  $T_4$  fiind mai exprimată în comparație cu pacienții cu hepatopatii ( $p < 0,01$ ) și ciroze hepatice ( $p < 0,01$ ).

Un interes deosebit prezintă studierea conținutului insulinei și indexului insulinoresistenței HOMA IR. În HCV concentrația insulinei și datele HOMA IR au fost veridic mai înalte ( $p < 0,01$ ) în comparare cu alte forme de BCDF. Conținutul peptidei C în grupa discutată de HC a fost mai mare decât în steatoze hepatice ( $p < 0,01$ ), puțin deosebinduse la pacienții cu hepatopatii și ciroze hepatice.

## **6.2. Diagnosticul diferențiat al HCV B și HCV C la adulți în baza indicilor metabólico-hormonale în funcție de forma bolii și activitatea procesului hepatic patologic**

În timpul apelării la medic de profil terapeutic după diagnosticul stabilit a HC de etiologie virală una dintre cele mai principale întrebări este depistarea formei infecției virusologice – HC B sau HC C și gradul de activitate a procesului patologic hepatic, ceea ce ulterior definește tactica tratamentului ce urmează, necesitatea efectuării tratamentului antiviral.

Conform datelor investigației efectuate între HC B și HC C există un șir de diferențe, cât și a manifestărilor clinice, atât și a manifestărilor metabólico-hormonale

### **Diagnosticul diferențiat al stării funcționale ale ficatului și al statutului hormonal în diferite forme ale HCV B (forma HBeAg+ cu forma HBeAg-) în funcție de activitatea procesului hepatic**

În HCV B forma HBeAg+ activitatea transaminazelor *ALT*, *AST* (PEG 1-3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) au fost superioare valorile bolnavilor forma HBeAg- cu activitate minimală. La pacienții cu forma HBeAg+ a fost diagnosticată creșterea *bilirubinei totale* ( $p<0,01$ ) și a fracției ei *conjugate* ( $p<0,01$ ) în raport cu valorile din grupul pacienților cu forma HBeAg- cu activitate minimală. La bolnavii forma HBeAg+ markerii sindromului imunoinflamator: *IgA* ( $p<0,05$ ), *IgM* ( $p<0,05$ ), *IgG* ( $p<0,01$ ), *CIC* ( $p<0,01$ ) au fost superioare versus indicele pacienților cu forma HBeAg- cu activitate minimală a bolii. În HCV B forma HBeAg+ valorile *ACTH* (PEG 1, 2,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) au fost la valori mai crescute comparativ cu forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală avînd în contrast concentrații *STH* mai scăzute (PEG 3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) în grupul I versus formele HBeAg- cu activitate minimală și moderat-maximală. La bolnavii cu HCV B forma HBeAg- (PEG 1-3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) au fost determinate valori crescute de *prolactina* versus parametrii respectivi în grupele de HCV B I-II. În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală au fost evidențiate valori *TSH* (PEG 1-3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) superioare în raport cu indicii grupului III, pe cînd indicele  $T_3$  (PEG 1,  $p<0,01$ ) au fost superioare invers în grupul pacienților cu forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală versus forma HBeAg- cu activitate minimală. La bolnavii din grupul III au fost determinate indicii superiori ale insulinei (PEG 1,  $p<0,01$ ), *HOMA IR* ( $p<0,01$ ) comparativ cu cele din grupul II. Concentrația cea mai crescută a glucagonului a fost apreciată la pacienții cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală a bolii versus valorile în forma HBeAg cu activitatea minimală (PEG 1-3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) și cea HBeAg+ (PEG 1,  $p<0,01$ ).

### **Diagnosticul diferențiat al stării funcționale ale ficatului și al statutului hormonal în infecția cronică HBV forma HBsAg- (negativă) cu alte forme de HCV B și HCV C**

Studierea markerilor sindromului de citoliza la pacienții cu HCV B forma HBsAg- în raport cu alte forme de HCV B a evidențiat valori mai scăzute (*ALT*, *AST*) versus parametrii grupului cu HBeAg+ cu activitate moderat-maximală. Activitatea F-1-FA (PEG 3,  $p<0,01$ ) a fost apreciată superioară valorilor pacienților cu HCV B forma HBeAg+, iar mai minore cu forma HBeAg- cu activitate minimală și versus HCV C cu activitate moderat-maximală și HCV C indiferent de activitate bolii. Studierea indicilor de colesterol,  $\beta$ -lipoproteide au evidențiat valori mai scăzute versus grupul HCV B forma HBeAg- și HCV C Va (cu alte forme de hepatite cronice virale cu activitate minimală a procesului patologic în ficat). Markerii sindromului imunoinflamator (*IgA*, *IgM*, *IgG*, *CIC*) s-au

deosebit cu valori mai scăzute comparativ cu HCV B HBeAg+ ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) și HBeAg- indiferent de activitate procesului hepatic. În grupul IV în raport cu parametrii apreciați în HCV C (Va, Vb) au fost evidențiate valori mai scăzute a IgM ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ). Nivelul proteinei a fost găsit mai scăzut în forma HBsAg- ( $p < 0,01$ ) comparativ cu forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală.

Valori ACTH și a cortizolului în grupul IV au fost evidențiate superioare HCV B forma HBeAg- activitate minimală (PEG 2, 3  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ; PEG 1, 3  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) și cea moderat-maximală (PEG 1-3; PEG 1, 3). Concentrația de prolactină s-a determinat mai scăzută în grupul IV ( $p < 0,01$ , PEG 3; PEG 1-3  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) versus grupele I-III.

În HC HBV forma HBsAg- a fost determinată schimbarea valorilor TSH fiind mai scăzute (PEG 1, 2  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) versus parametrii similari în HCV B forma HBeAg+ cu activitatea moderat-maximală și forma HBeAg- cu activitatea minimală (PEG 1, 2,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) și mai crescute în comparație cu HCV B forma HBeAg- cu activitatea moderat-maximală (PEG 2, 3  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ).

În grupul IV au fost apreciate valori mai scăzute de insulină (PEG 1,  $p < 0,05$ ), peptidei C (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ), HOMA IR (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ), glucagonului (PEG 2,  $p < 0,01$ ) în comparație cu parametrii în grupul I, avînd o tendință similară de micșorare a cantității de insulină (PEG 3,  $p < 0,01$ ), peptidei C (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ), HOMA IR (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). În comparație cu grupele II și III de bolnavi cu HCV B. Însă, cinetica glucagonului în HC HBV forma HBsAg- s-a deosebit de cea din HCV B formele HBeAg- prin valori mai crescute versus grupul II (PEG 3,  $p < 0,01$ ) și mai scăzute versus grupul III (PEG 2, 3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ).

La bolnavii din grupul IV au fost evidențiate nivelurile mai scăzute ( $p < 0,01$ ) de  $\beta$  lipoproteide, de IgM ( $p < 0,05$ ) versus indicii în HCV C cu activitate minimală. Studiarea cineticii ACTH în grupul IV de pacienți în comparație cu rezultatele obținute la bolnavii din grupul Va, a determinat valori superioare ale hormonului (PEG 3,  $p < 0,05$ ). Concentrația STH (PEG 3,  $p < 0,01$ ) în HC HBV forma HBsAg- a fost mai crescută versus parametrii în grupul Vb de pacienți cu HCV C. Concentrația de cortizol (PEG 1) în grupul IV a fost mai joasă ( $p < 0,05$ ) în comparație cu HCV C cu activitate minimală a bolii.

Particularitățile statutului tiroidian ( $T_3$ ,  $T_4$ , TSH) în HC HBV forma HBsAg- în raport cu HCV C cu activitate diferită a procesului hepatic au fost următoarele: în grupul IV de pacienți au fost apreciate concentrații  $T_3$  (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) mai scăzute versus indicii din grupele cu HCV C (Va și Vb). Valorile  $T_4$  în grupul studiat au fost mai scăzute (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ) numai în raport cu parametrii similari din grupul cu HCV C cu activitate moderat-maximală a bolii (Vb). Nivelul TSH a fost superior în HC HBV forma HBsAg- (PEG 1-3,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) versus indicii respectivi în HCV C cu activitate minimală, dar scăzut comparativ cu indicii respectivi în HC HCV cu activitate moderat-maximală. Analiza cineticii peptidei C (PEG 1,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ), HOMA IR (PEG 1, 3,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ), glucagonului (PEG 2,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) a evidențiat scăderea acestor parametri în grupul de pacienți cu HCV B forma HBsAg- comparativ cu cele în HCV C (grupele Va și Vb).

## **Diagnosticul diferențiat al stării funcționale a ficatului, al statutului hormonal și al markerilor sistemului POL/SAO în HCV C și HCV B în funcție de activitatea bolii**

După datele markerilor statutului hormonal și sistemului POL/SAO în HCV B forma HBeAg+ valorile ALT (PEG 1-3,  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ) și AST (PEG 1-3,  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ) au fost superioare versus indice în HCV C cu activitate minimală (grupul Va), iar activitatea F-1-FA (PEG 3) a fost mai crescută la pacienții din grupul Va.

În HCV B forma HBeAg- cu activitate minimală în comparație cu HCV C activitate minimală a bolii au fost determinate valori superioare ale markerilor de citoliză: ALT (PEG 2  $p<0,01$ ), AST (PEG 1  $p<0,01$ ), F-1-FA (PEG 2  $p<0,01$ ). La pacienții din grupul III hipertransaminazemia și creșterea activității F-1-FA au fost mai accentuate la toate intervalele probei versus parametrii similari în HCV C cu activitate minimală.

Analiza comparativă a indicilor sindromului colestatic în HCV B forma HBeAg+ versus valorile acestora în HCV B forma HBeAg- și HCV C cu activitatea diferită a procesului hepatic patologic a evidențiat concentrații mai mari de bilirubină conjugată ( $p<0,01$ ,  $p<0,05$  respectiv) în grupul I de bolnavi. În HCV B forma HBeAg+ au fost determinate niveluri superioare de IgG ( $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ), IgA ( $p<0,05$ ) și CIC ( $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ) în comparație cu rezultatele respective apreciate în HCV C cu activitate minimală. În mod similar, creșterea IgG ( $p<0,01$ ) și CIC ( $p<0,01$ ) a fost mai semnificativă la pacienții cu HCV B forma HBeAg- cu activitate moderat-maximală în comparație cu HCV C cu aceeași activitate. La pacienții grupului II au fost diagnosticate concentrații superioare de IgE ( $p<0,01$ ) versus valorile parametrului în grupul Va. În HCV B forma HBeAg+, la fel ca și în formele HBeAg- valorile protrombinei au fost mai scăzute ( $p<0,01$ ;  $p<0,05$ ;  $p<0,05$ ) versus parametrul similar în HCV C cu activitate minimală.

La pacienții cu HCV B (indiferent de forma bolii) cu activitate moderat-maximală a procesului hepatic patologic comparativ cu HCV C (gr.Va) a fost determinată creșterea prolactinei în diferite intervale PEG (2, 3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ). La bolnavii cu HCV B atât în forma HBeAg+ (PEG 1  $p<0,01$ ) cât și în formele HBeAg- ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) indiferent de activitate s-au determinat concentrații de cortizol mai scăzute versus HCV C cu activitate moderat-maximală. La bolnavii cu HCV B indiferent de forma și activitatea bolii indicii  $T_3$  ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ),  $T_4$  ( $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) au fost scăzute (PEG 1-3) în raport cu valorile respective în HCV C. Totodată la pacienții cu HCV B forma HBeAg- au fost diagnosticate cele mai înalte nivele al TSH (PEG 1-3,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ) versus indicii similari în HCV C (grupul Va).

La pacienții cu HCV B forma HBeAg+ au fost diagnosticate valorile superioare ale glucozei (PEG 2,  $p<0,01$ ), HOMA IR (PEG 2,  $p<0,01$ ) versus indicii respectivi în HCV C grupele Va, Vb. La bolnavii cu HCV C cu activitate minimală a bolii concentrația glucagonului a fost superioară valorilor în HCV B forma HBeAg+ (PEG 1,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ), HBeAg- cu activitate minimală (PEG 2,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ )

Indiferent de forma bolii și de activitatea procesului patologic hepatic în HCV B și HCV C a fost diagnosticată creșterea activității DAM. Analiza comparativă a markerilor sistemului SAO în diferite forme a HCV B cu HBeAg- în funcție de activitatea procesului patologic hepatic a evidențiat

modificări mai exprimate (diminuarea activității catalazei (PEG 3,  $p < 0,05$ ), ceruloplasminei (PEG 1,  $p < 0,05$ )), cu creșterea SOD (PEG 3,  $p < 0,05$ ) la pacienții cu activitate moderat-maximală a bolii. Activitatea SOD și catalazei au fost mai scăzute în HCV B forma HBeAg+ în comparative cu forma HBeAg- cu activitate minimală (PEG 1,  $p < 0,05$ ; PEG 2,  $p < 0,05$ ), iar catalaza (PEG 1, 2,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) a fost mai mare versus bolnavii cu HCV C cu activitate moderat-maximală. În HCV B forma HBeAg+ a fost determinat un nivel mai scăzut al GP (în dinamica PEG) în comparație cu rezultatele din grupul de bolnavi cu forma HBeAg- (PEG 2,  $p < 0,05$ ) indiferent de activitatea procesului hepatic patologic. Analiza comparativă a markerilor sistemului POL/SAO în HCV C (grupa Vb) cu valori respectivi în grupele cu HCV B (grupele I-III) au evidențiat nivelul mai jos a CP ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  – PEG 1, 3), catalazei în ser ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$  – PEG 1, 2) versus datele în HCV B cu activitate minimală.

### 6.3. Patogeneza hepatitelor cronice virale HBV și HCV la adulți – o viziune nouă bazată pe interrelații integrale a dereglărilor metabolico-hormonale și stresului oxidativ

Prin compararea indicilor sindromului citolitic au fost relevate corelații ale valorilor extrem de înalte ale enzimei **ALT** pe stomacul gol **peste 60 de minute** ( $r = 0,920$  ^^^^ ) și **120 de minute** ( $r = 0,914$  ^^^^ ) ale probei cu glucoză și eufilină. Aceeași corelație foarte înaltă este detectată în studiul enzimei **AST** (**II-r = 0,842** ^^^^ ; **III-r = 0,870** ^^^^ în dinamica PEG, respectiv), ceea ce demonstrează studiul foarte informativ al acestor indicatori nu numai pe stomacul gol, ci în cursul probei de efort originale în cazul BCDF. Prin compararea indicilor *sindroamelor citolitic și imunoinflamator*, au fost evidențiate relații între indicii **ALT** (**I-r=0,527** ^^^^ , **II-r=0,512** ^^^^ , **III-r=0,519** ^^^^ ) și **AST** (**I-r=0,495** ^^^^ , **II-r=0,481** ^^^^ , **III-r=0,502** ^^^^ ) și **IgG**, precum și cu nivelul **CIC** (pentru **ALT**: **I-r=0,555** ^^^^ , **II-r=0,592** ^^^^ , **III-r=0,606** ^^^^ , pentru **AST**: **I-r=0,488** ^^^^ , **II-r=0,562** ^^^^ , **III-r=0,571** . În studiul corelațiilor sindromului de coleastăză au fost relevate interrelații directe moderat-înalte ale nivelului enzimei **GGTP** cu indicii *colesterinei* ( $r=0,604$  ^^^^ ), ceea ce dovedește existența dereglării metabolismului lipidic la pacienții cu HC virale. Totodată, interrelațiile moderat-exprimate găsite între **GGTP** și nivelul **IgG** ( $r=0,416$  ^^^^ ) demonstrează esența naturii imune a acestor dereglări.

Prin studierea relațiilor dintre indicele sindromului colestatic și al celui citolitic au fost descoperite corelații moderat-maximale ale activității **GGTP** și a enzimelor **ALT**, **AST** în dinamica PEG (pentru **ALT** **I: r=0,530** ^^^^ , **II-r=0,463** ^^^^ , **III-r=0,417** ^^^^ , pentru **AST**: **I-r=0,561** ^^^^ , **II-r=0,570** ^^^^ , **III-r=0,500** ^^^^ ).

Atragem atenția la prezența interrelației exprimate a nivelului **CIC** cu activitatea enzimei **GGTP** ( $r=0,650$  ^^^^ ), precum și la interrelația moderată a nivelului *imunoglobulinei IgG cu GGTP* ( $r=0,416$  ^^^^ ). Prezența interrelațiilor evidențiate dovedește că imunitatea umorală participă activ în procesele dezvoltării colestazei în HC virale. Cercetarea interrelațiilor indicelui sindromului hepatodepresiv și celui colestatic a determinat prezența unei legături indirecte între nivelul *pseudocolinesterazei și GGTP* ( $r=-1,0$ ). Acest rezultat indică prezența dereglărilor enzimei unice secretoare a ficatului în cazul proceselor active inflamatorii în cadrul HC virale.

Pe parcursul studierii legăturilor corelative markerilor **POL** a relevat o corelație directă a **DAM** cu indicatorii sindromului de citoliză, cum ar fi **ALT și AST**: **DAM III - ALT II** ( $r = 0,612$  ^^^^ ); **DAM II - ALT I** ( $r = 0,594$  ^^^^ ); **DAM II - AST II** ( $r = 0,493$  ^^^^ ); **DAM II - AST III** ( $r = 0,547$  ^^^^ ).

Concomitent sunt depistate legături corelative inverse a *indicilor sistemului antioxidant cu indicii a sindromului de citoliză* (SOD II – ALT III  $r=-0,543^{^^^}$ ; SOD III – ALT III  $r=-0,648^{^^^}$ ; SOD II – AST III  $r=-0,434^{^^}$ ). Referitor la enzima *glutathion-peroxidaza*, a fost depistată legătura corelativă directă dintre GP II și ALT II ( $r=0,572^{^^^}$ ). Prezintă un interes deosebit relația inversă a indicilor SAO cu indicatori de expresie a inflamației imune între *catalază și imunoglobuline*: CAT III - IgG ( $r = -0,632^{^^^}$ ); CAT II - CIC ( $r = -0,533^{^^^}$ ). În același timp, a fost găsită o legătură corelativă directă între *glutathion peroxidaza și IgM*: CAT III - IgM ( $r = 0,637^{^^^}$ ). În ceea ce privește markerul non-enzimatic de inflamație a ceruloplasminei, au fost depistate legături inverse de corelare cu indicatorii POL: CP II - DAM II ( $r = -0,386^{^^}$ ); CP I - DAM III ( $r = -0,501^{^^^}$ ). Dezechilibrul producției ceruloplasminei, direct implicat în metabolismul fierului și cuprului, afectând astfel metabolismul oxigenului în celulă, provoacă hipoxia celulelor și țesuturilor, care la rândul său exacerbează stresul oxidativ.

Investigarea hormonilor hipofizari a depistat informativitatea indicilor studiați în decursul PEG. Somatotropina, fiind inclusă în mecanismul proteinelor, activează și sinteza enzimelor citolizei, sinteză elucidată de prezența interrelației directe a nivelului *STH* la 120 min. PEG și a activității *ALT* în decursul probei ( $ALT$  I- $r=0,404^{^^}$ , II- $r=0,371^{^^}$ , III- $r=0,325^{^^}$ ) și *AST* a jeun ( $I-r=0,377^{^^}$ ). Cu alte cuvinte, hormonul somatotrop face parte din mecanismele proceselor inflamatorii ale ficatului. Un factor suplimentar ce confirmă prezența acestor schimbări este corelația directă depistată între nivelul *STH* la 60 min. ale testului și *CIC* ( $STG$  II- $r=0,364^{^^}$ ).

În cadrul cercetării hormonului *prolactina* cu depistarea concomitentă a prezenței corelației directe între hormonul *prolactină și STH* ( $STH$  III/prolactină I –  $r=0,369^{^^}$ ;  $STH$  III/prolactină III –  $r=0,614^{^^^}$ ). Faptul dat elucidează activarea mecanismelor sistemului hipotalamo-hipofizar ca urmare a mecanismelor de apărare ale organismului de agenții patogeni persistenți (inclusiv infecțiile virale cronice HBV, HCV), având un impact major asupra dereglării cineticii hormonilor *STH*, *TSH* și *ACTH*. În ceea ce se referă la hormonul *ACTH*, la estimarea cineticii hormonului s-a depistat o corelație foarte puternică între indici în cadrul PEG ( $ACTH$  II/ $ACTH$  I  $r=0,893^{^^^^}$ ,  $ACTH$  II/ $ACTH$  III  $r=0,904^{^^^^}$ ,  $ACTH$  III/ $ACTH$  I  $r=0,879^{^^^^}$ ). Rezultatele obținute adevăresc potențialul înalt al probei de efort utilizate pentru depistarea dereglărilor hormonale tardive în patologia hepatică. În cadrul cercetării hormonului *ACTH*, la 120 min. PEG a fost depistată interrelația directă moderată cu nivelul colestेरinei ( $ACTH$  III –  $r=-0,374^{^^}$ ), ceea ce înseamnă dereglări profunde ale metabolismului lipidic în cazul activării procesului hepatic și totodată în cazul aprofundării stresului cronic, cu acționarea mecanismului patologic indirect reciproc.

Proba de efort cu glucoză și eufilină a avut aceeași importanță și în decursul cercetării profilului hormonal al glandei tiroide:  $T_3$  ( $T_3$  I/II  $r= 0,958^{^^^^}$ ,  $T_3$  I/III –  $r=0,960^{^^^^}$ ,  $T_3$  III/II  $r=0,996^{^^^^}$ ),  $T_4$  ( $T_4$  III/ $T_4$  II –  $r= 0,511^{^^^}$ ;  $T_4$  II/ $T_4$  I –  $r= 530^{^^^}$ ;  $T_4$  III/ $T_4$  I –  $r=0,531^{^^^}$ ), ceea ce confirmă posibilitatea utilizării testului în cazul presupunerii patologiei tiroidiene în BCDF cu absența simptomatologiei clinice. O dependență analogă de proprietatea sintetică a ficatului o posedă și hormonii glandei tiroide  $T_3$  (I, III), ce corelează puternic indirect cu nivelul colinesterazei ( $I-r=-$

**0,534<sup>^^^</sup>**, III-r=-0,389<sup>^^</sup>) înainte și după utilizarea probei de efort. Atrage atenția corelația indirectă dintre T<sub>3</sub> la 60 min. și la 120 min. ale PEG și proteina generală (**II-r=-0,639<sup>^^^</sup>**, **III-r=-0,641<sup>^^^</sup>**).

În ceea ce ține de hormonul tireotrop, actualitatea utilizării probei cu glucoză și eufilină este justificată prin depistarea interrelațiilor puternic exprimate (**TSH I/II – r=0,958<sup>^^^</sup>**, **TSH I/III – r=0,960<sup>^^^</sup>**, **TSH III/II – r=0,996<sup>^^^</sup>**). Interrelațiile descoperite permit utilizarea probei originale de efort pentru aprecierea mecanismelor de dereglare a hormonului TSH la pacienții cu patologie hepatică. Cercetarea interrelațiilor TSH cu indicele sindromului colestatic a descoperit o conexiune corectă între **TSH și GGTP** la 60 min. ale PEG (TSH II/GGTP – r=0,464<sup>^^</sup>). Faptul – puțin cunoscut – de participare a hormonului tireotrop în mecanismele apariției colestazei prezintă un interes deosebit.

Dacă ne referim la estimarea exprimării corelațiilor existente în profilul hormonal, a fost depistat că, în dinamica probei de efort cu glucoză și eufilină, nivelul **insulinei la 60 min. se corelează cu indicii săi la 120 min.** (r=0,580<sup>^^^</sup>) și în cazul concentrației normale a hormonului pe stomacul gol. O tendință analogă a fost evidențiată și în cercetarea indicilor **peptidei C (compararea datelor a jeun cu II-r=0,511<sup>^^^</sup>**, III-r=0,460, inclusiv compararea indicilor **peptidei C în cadrul PEG II și III r=0,650<sup>^^^</sup>**). Importanța probei de efort utilizate confirmă și existența unor interrelații moderate evidențiate în cercetarea hormonului glucagon, rar utilizat în practica clinică (glucagon I/glucagon II – r=0,369<sup>^^</sup>; **glucagon I/glucagon III – r=0,599<sup>^^^</sup>**), hormonului de bază contrainsulinic. Datele corelative justifică necesitatea efectuării testului de efort pentru depistarea dereglărilor hormonale ascunse în HC virale. La pacienții cu HC, cauza creșterii glucagonului poate fi scăderea sensibilității hepatocitelor către glucagon. În decursul cercetării hormonului glucagon în diferite forme hepatitelor cronice virale, în studiul prezentat a fost relevat faptul că, cu cât mai înalt este nivelul **glucagonului**, cu atât mai scăzută este activitatea **colinesterazei** atât pe stomacul gol (I- r=-0,467<sup>^^</sup>, III- r=-0,413<sup>^^</sup>) cât și după finalizarea probei de efort, ceea ce se confirmă prin interrelații moderat exprimate în decursul PEG. Acest fapt important elucidează dereglări profunde ale funcției sintetice hepatice la pacienții cu glucagonemie în cadrul HC virale (glucagon II/GGTP – r=-0,444<sup>^^</sup>). Prezintă un interes aparte corelațiile indirecte dintre **glucagon și indicele sindromului colestatic, GGTP**, descoperite în decursul probei de efort cu glucoză și eufilină la 60 min. PEG. În condiții fiziologice, glucagonul participă la procesele secreției hepatice, dar în cazul patologiei hepatice, mecanismul dat se dereglează după principiul relațiilor indirecte.

#### **6.4 Patogeneza interrelațiilor integrale a dereglărilor metabolico-hormonale și stresului oxidativ în hepatitele cronice virale de etiologie HBV și HCV la adulți**

Hepatita cronică de etiologie virală prezintă un stres cronic existent de lungă durată, care se dezvoltă conform scenariului clasic și se adâncește pe parcursul persistenței virusului și nivelului încărcăturii virale. Astfel, hepatita B sau C acționează ca un agent stresogen, iar viremia – ca încărcătura allostatică.

Prezența continuă a virusului B sau C provoacă eliberarea cateholaminelor care au un efect supresiv asupra imunității celulare a limfocitelor T și B, provocând astfel o tensiune umorală compensatorie (IgA, IgM, IgG, CIC), a sistemului endocrin și sistemului nervos central pentru lupta



cu agentul străin. Mecanismele stresului viral-oxidativ și ale progresării HC se produc cu participarea hormonilor fazei lente a stresului (ACTH, cortizol, STH, prolactină) și a hormonilor tiroidieni, concentrația cărora se modifică semnificativ în HCV C și HCV B. În HC virale, persistența stresului oxidativ este asociată și cu apariția insulinoresistenței, care accelerează fibrogenza. Rezultatele obținute în studiul prezentat sugerează că doar eliminarea virusului hepatic C nu poate soluționa problema progresării în continuare a maladiei. În HC de etiologie virală B și C se inițiază cascada integrală de reacții a sistemului hipotalamo-hipofizar-adrenal cu întreruperea ulterioară a sistemului adaptiv a organismului, cauzat de trecerea stresului acut în cel cronic. Întreruperea mecanismelor adaptive, care asigurau recuperarea armonioasă și normalizarea indicatorilor, are loc la diferite niveluri, cu implicarea următoarelor sisteme:

- hormonul bine cunoscut al stresului ACTH influențează nivelul de glucoză din sânge, stimulează formarea insulinei și producerea C-peptidei, care afectează concomitent atât la secreția de cortizol, care la rândul său interferează cu procesele metabolismului lipidelor, crescând nivelul de trigliceride din sânge, dezvoltarea steatozei hepatice/sau steatohepatitei, eventual, dezvoltarea sindromului rezistenței la insulină. Trebuie de menționat, că sindromul de insulinoresistență se dezvoltă nu numai în cazul hepatitei cronice de etiologie HC HCV, dar de asemenea, și în cazul hepatitei cronice HBV, care pledează în favoarea teoriei noastre a patogenezei integrale a hepatitelor cronice virale B și C;

- creștere compensatorie a imunității umorale ca răspuns la hipersecreția hormonilor pituitare anterioare (inclusiv prolactina), care furnizează tulburarea microcirculației datorită numărului crescut de crioglobuline produse;

- La rândul său, hormon de stimulare a tiroidei, care afectează producția de hormoni tiroidieni, stimulează hipoxia celulelor hepatice, necroza, apoptoza și fibroză.

Toate aceste mecanisme, într-un fel sau altul sunt legate cu activarea sistemului de peroxidare a lipidelor și agravare stresului oxidativ, care, la rândul său, contribuie la simfonia tulburărilor metabolice hormonale cauzate de persistența hepatitei B și C. În HC virale persistența stresului oxidativ este asociată și cu apariția insulinoresistenței, care accelerează fibrogenza. Rezultatele obținute în studiul prezentat sugerează că doar eliminarea virusului VHC nu poate soluționa problema progresării în continuare a maladiei. Virusurile B și C, probabil, servesc în *HC virale doar ca factori declanșatori ai cascadei complexe de mecanisme umorale, hormonale și imunologice.*

### **SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE**

Analiza datelor clinice și de laborator ale celor 1451 de persoane din Republica Moldova care se considerau practic sănătoase a permis depistarea unei prevalențe înalte a bolilor cronice difuze ale ficatului – la 41,01% (595) din persoanele examinate. Datele prezentate au făcut posibilă evidențierea unui șir de factori de risc nefavorabili la persoanele investigate. Acestea sunt, în primul rând, sexul și vârsta mai înaintată. Majoritatea autorilor relevă că factori de risc ce favorizează progresarea HCV B spre ciroză hepatică sunt sexul masculin și vârsta mai înaintată [33].

Analiza activității ALT și AST la bolnavii cu patologie hepatică cronică în studiul prezentat a pus în evidență valori maxime ale acestora la persoanele de sex masculin ce sufereau de HC,

comparativ cu datele respective la femei. Influența factorilor de risc (sexul, vârsta, obezitatea) asupra activității enzimelor de citoliză la pacienții cu HCV B și HCV C din studiul efectuat a fost neuniformă. La studierea markerilor de colestază în hepatita cronică (HC), mai ales în HCV C, a fost înregistrată o majorare a colesterolului, a trigliceridelor, a bilirubinei totale și celei conjugate, în special la bărbați și la pacienții cu vârsta peste 40 de ani sau cu masa ponderală excesivă. La bolnavii cu HC, inclusiv forma HBeAg-, a fost depistată creșterea activității GGTP, preponderent la bărbați. Se presupune că sinteza GGTP poate fi stimulată de excesul de lipide în ficat, ca urmare a leziunii hepatocitelor [34]. Determinarea concomitentă a unor markeri ai sindromului imunoinflamator în HC a depistat o serie de modificări semnificative în concentrația de imunoglobuline și a complexelor imune circulante. În HC virale B și C cu activitate moderat-maxiamlă, mărirea concentrației de CIC este mai evidentă la bărbați ( $p < 0,05$ ), fapt ce confirmă existența dereglărilor imune în aceste grupuri. Ele pot fi depozitate în spațiul perivascular și, la rândul lor, contribuie la activarea complementului și la agravarea procesului inflamator, incluzând ficatul [35; 236]. Unul dintre cei mai sensibili markeri ai capacității sintetice a ficatului este pseudocolinesteraza (tip II). Este necesar de subliniat că activitatea colinesterazei a fost diminuată și în forma HBsAg- a infecției HBV, mai ales la pacienții cu masă corporală excesivă.

Cercetarea efectuată a evidențiat creșterea activității DAM a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină în toate formele de HCV B și HCV C, indiferent de activitatea procesului hepatic [37]. Organismul uman posedă mecanisme adaptive antiinflamatorii ce funcționează în condiții de stres prelungit, inclusiv în stresul oxidativ, în special în hepatitele cronice virale. Componentele sistemului antioxidant au un rol important în adaptare [38]. Din grupul markerilor enzimatici ai sistemului antioxidant fac parte superoxidismutaza, glutathionperoxidaza, catalaza. În cercetarea prezentată a fost diagnosticată scăderea activității SOD în HCV B forma HBeAg+ și în forma HBeAg-, dar și în HCV C. În HCV B și HCV C, indiferent de forma și de activitatea bolii, a fost atestată scăderea activității catalazei evaluate a jeun și în dinamica PEG. Rezultatele prezentate ale cercetării noastre evidențiază creșterea activității glutathionperoxidazei în toate formele de hepatite cronice virale B și C. Studierea nivelului de ceruloplasmină în dinamica PEG la bolnavii cu HCV B și HCV C, indiferent de forma bolii și de activitatea procesului hepatic, a depistat scăderea veridică a valorilor cercetate. Aceste fenomene sugerează existența unor dereglări în procesele adaptive la condițiile de hipoxie ale stresului oxidativ [39; 40]. Trebuie de menționat creșterea somatotropinei la bolnavii cu diferite forme ale HC virale B. Printre persoanele cu patologie hepatică, nivelul cel mai înalt de somatotropină a fost determinat în hepatita cronică, preponderent la femei, la persoane cu vârsta mai mare de 40 de ani și în caz de obezitate. Se presupune că dereglările concentrației STH în hepatitele cronice, reprezintă un mecanism compensator, ce activează sinteza proteinelor în hepatocitele afectate. În anumite etape, acest proces compensator capătă caracter exagerat și conduce la surplus de masă corporală și insulinorezistență [19]. A fost observată influența masei corporale excesive, a vârstei mai mari de 40 de ani asupra creșterii concentrației de prolactină în grupul de pacienți cu hepatite cronice, inclusiv cele virale B și C.

Este posibil că surplusul de masă corporală în HC, creșterea indicelui HOMA IR, care a fost apreciat în studiul prezentat sunt determinate de acțiunea prolactinei (concomitent cu STH) asupra

celulelor adipoase. Cercetarea noastră a demonstrat existența diferitor modificări în nivelul corticotropinei în hepatitele cronice în funcție de factorul viral (B, C), forma bolii și activitatea procesului hepatic. Dintre nivelul de ACTH și cortizolul au fost evidențiate corelații stricte. Datele expuse demonstrează existența dereglărilor hipercortizolemiei în hepatitele cronice HCV B și HCV C în diferite forme, în condițiile afectării mecanismelor de metabolizare a hormonului. Există opinii că valorile cortizolului pot servi ca indice de prognostic la bolnavii cu evoluție severă a hepatitei [18; 41; 42]. În studiul efectuat, la toți pacienții cu HCV B și HCV C valorile insulinei, peptidei C și indicelui HOMA IR au fost majorate. Se va ține cont de faptul că corticotropina și cortizolul sunt hormoni contrainsulinici importanți și persistența de durată a concentrației lor crescute la bolnavii cu procese active poate favoriza dezvoltarea insulinorezistenței și agravarea evoluției hepatitei cronice virale. În urma analizei datelor cercetării funcției glandei tiroide în hepatitele cronice, inclusiv HCV B, a fost înregistrată creșterea semnificativă a triiodtironinei ( $T_3$ ), cu scăderea concentrației  $T_3$  și  $T_4$  în forma HBsAg- a infecției HBV și în HCV B forma HBeAg- cu activitate exprimată (grupul III). Există păreri că modificarea nivelurilor  $T_3$  și  $T_4$  depinde nu numai de activitatea deiodinazelor I, III, dar de rolul ficatului în metabolismul hormonilor tiroidieni care constă în transformarea reversibilă a formelor active și neactive, ci are și funcții specifice de transport și metabolice. Indiferent de forma bolilor hepatice virale (B sau C), a fost determinată creșterea concentrației de insulină, peptidă C și indice HOMA IR în diferite intervale ale PEG. Mecanismele hiperinsulinemiei și ale insulinorezistenței, determinate în hepatitele cronice, inclusiv virale, sunt complexe și multiaspectuale [28; 30; 43]. Persistența de durată a insulinorezistenței în hepatitele cronice favorizează progresarea bolii și dezvoltarea fibrozei [44]. În studiul prezentat, la pacienții cu HCV B cu diferite forme și activitate, inclusiv la cei cu infecție HBV ocultă, a fost determinat un nivel crescut de glucagon, fiind mai crescut la femei, HBV forma HbeAg și HBV forma HBeAg-, la pacienții cu masa corporală excesivă, (HCV C cu activitate minimală) și la persoanele cu vârsta peste 40 de ani cu HBV forma HBeAg+. Acest fenomen la bolnavii hepatici poate fi diferit în funcție de gravitatea bolii. [27; 29; 45]

Astfel, nivelul modificat al insulinei, peptidei C, glucagonului hormonilor tropi hipofizari (TSH, ACTH, prolactinei), suprarenali (cortizol), tiroidieni ( $T_3$ ,  $T_4$ ) în prima etapă a procesului patologic hepatic au un rol adaptiv la persoanele cu hepatite cronice, însă pe parcurs pot deveni factori ce favorizează progresarea mai rapidă și de durată a hepatitelor cronice.

În etapa finală a studiului prezentat a fost efectuat tratamentul a 54 de bolnavi cu hepatite cronice virale C. O particularitate a acestui studiu a fost testarea suplimentară a IgA, IgM, IgG, CIC,  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH, anti-TPO, a markerilor sistemului POL/SAO (DAM, catalaza, ceruloplasmina). Printre bolnavii cu HCV C, în 76,32% cazuri s-a determinat dispariția ARN-HCV la 48 de săptămâni. Răspunsul virusologic susținut a fost prezent la 70,83% (17) pacienți.

Merită atenție faptul că, în procesul terapiei bolnavilor cu HCV C, atingerea aviremiei și a RVS nu este însoțită de normalizarea IgA, IgM, IgG și CIC, ceea ce se explică prin prezența de durată a dereglărilor imune la pacienții care au suportat un stres viral prelungit. În cazurile de răspuns biochimic (normalizarea ALT) și virusologic (RVS) favorabil la biterapia cu IFN-Peg și ribavirină, nu se produce scăderea activității DAM, lipsește normalizarea indicilor SAO (catalaza, SOD, ceruloplasmina). Este

posibil ca, pe viitor, persistența stresului oxidativ și dezechilibrul SAO pot favoriza reactivarea infecției hepatitei virale C.

În dinamica monitorizării pacienților cu HCV C, chiar și în caz de aviremie ARN-HCV, crește nivelul TSH și titrul anti-TPO, fapt ce confirmă afectarea răspunsului umoral-hormonal la acești bolnavi, care persistă timp îndelungat.

## CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

### CONCLUZII GENERALE

1. Hepatitele cronice virale au constituit 26,72% din totalul contingentului studiat prin examenul profilactic complex al persoanelor practic sănătoase (1451) din diferite zone ale Republicii Moldova pe când alte boli cronice difuze ale ficatului au fost diagnosticate în 41,02% (595) cazuri, inclusiv hepatopatii – la 51,60%, ficat „gras” – la 18,32%, ciroză hepatică – la 3,36%. Au fost determinați: factorii de risc endogeni (sexul masculin, vârsta, surplusul de masă corporală) și cei exogeni (intervenții chirurgicale, alcool, fumat, dereglări de alimentație, contact cu substanțe toxice). Au fost stabilite interrelațiile indicilor sindroamelor hepatice de bază (citoliză, coleastăză, imunoinflamator, hepatopriv) cu forma patologiei hepatice, sexul, vârsta și masa corpului pacienților studiați.

2. În hepatitele cronice virale (HBV, HCV) și în alte boli cronice hepatice difuze au fost determinate modificări în profilul hormonal hipofizo-adrenal (ACTH, STH, prolactină, TSH, cortizol), al hormonilor tiroidieni ( $T_3$ ,  $T_4$ ), pancreatici (insulină, peptidă C, glucagon, indicele de insulinorezistență, HOMA IR), în funcție de forma bolii ficatului, de indicii demografici și antropometrici. Au fost elaborate criteriile metabólico-hormonale de diagnostic diferențiat al hepatitelor cronice (HBV, HCV) în raport cu alte forme de boli cronice difuze ale ficatului.

3. La pacienții cu hepatite cronice virale B a fost stabilită dependența sindroamelor hepatice de laborator de bază de forma și de activitatea bolii. Diagnosticul formelor minimale de activitate a procesului hepatic (infecția HBV forma HBsAg-, HCV B forma HBeAg-) este facilitat prin studierea markerilor de citoliză și coleastăză în dinamica probei de stimulare cu glucoză și eufilină.

4. În HCV B a fost evidențiat caracterul neuniform al modificărilor axului hipofizar-adrenal, tiroidiene, pancreatice, determinate de forma și de activitatea bolii, de sexul, vârsta și masa corporală a pacienților. Determinarea modificărilor statutului hormonal în HCV B cu activitate minimală (infecția HBV forma HBsAg-, HCV B forma HBeAg-) a fost posibilă numai cu utilizarea probei cu glucoză și eufilină.

5. În HCV B, indiferent de forma și de activitatea bolii, a fost depistată activarea peroxidării lipidice și dezechilibrul de cinetică a markerilor sistemului antioxidant (în dinamica PEG – glutation-reductaza, glutation-peroxidaza, superoxidismutaza, catalaza, ceruloplasmina), în funcție de sexul, vârsta și masa corpului pacienților.

6. În hepatita cronică virală C cu activitate minimală a procesului hepatic este posibilă determinarea modificărilor timpurii ale funcției hepatice prin evaluarea markerilor de citoliză (în dinamica PEG) și a sindromului imunoinflamator (IgA, IgM, IgG, IgE, CIC).

7. În HCV C cu activitate minimală au fost evidențiate modificări importante ale cineticii hormonilor axului hipofizar-adrenal, tiroidieni și pancreatici la stimularea cu glucoză și eufilină, versus cinetica hormonilor în lotul-martor și activitatea moderat maximală

8. La pacienții cu HCV C a fost atestat un dezechilibru în sistemul antioxidant (glutacion-reductazei, glutacion-peroxidazei, superoxidismutazei, ceruloplasminei, catalazei) și activarea

sistemului de peroxidare lipidică (DAM), indiferent de activitatea bolii, dezechilibru confirmat în dinamica probei cu glucoză și eufilină.

9. A fost efectuat diagnosticul diferențiat al hepatitelor cronice virale B (diferite forme) și C în baza markerilor metabolico-hormonali, apreciați în dinamica PEG, în funcție de activitatea procesului hepatic.

10. Tratamentul antiviral al pacienților cu HCV C (54) a contribuit la atingerea unui răspuns virusologic susținut în 70,83% din cazuri. Se mențin devierile de concentrație a hormonilor tiroidieni și titrele crescute de anticorpi antitireoperoxidază, ceea ce necesită modificarea monitorizării pacienților cu HCV C în dinamica tratamentului antiviral, cu aprecierea indicilor sus-numiți pe viitor. Tratamentul antiviral poate fi optimizat prin introducerea indicilor profilului imunității umorale și POL/SAO în fișa monitorizării pacienților.

## RECOMANDĂRI

1. Pentru diagnosticarea timpurie a hepatitelor cronice virale și a altor boli cronice difuze ale ficatului, se recomandă depistarea lor activă cu investigarea parametrilor: ALT, AST, GGTP, IgA, IgM, IgG, CIC, în special la bărbați, la persoanele cu factori de risc (alcool, tabagism, surplus ponderal, intervenții chirurgicale).

2. Pentru diagnosticarea timpurie al modificărilor hepatice minimale în HCV B (formele HBeAg- și HBsAg-) și HCV C, se recomandă evaluarea transaminazelor în dinamica probei de stimulare cu glucoză și eufilină.

3. Pentru depistarea la timp a dereglărilor hormonale în HCV B și HCV C cu activitate minimală a procesului hepatic, este necesară testarea nivelului hormonilor hipofizar-adrenali și tiroidieni în dinamica probei de stimulare cu eufilină și glucoză.

4. În scop de diagnostic timpuriu al insulinorezistenței în HCV B și HCV C, indiferent de forma și de activitatea bolii, se recomandă determinarea indicelui HOMA IR în dinamica probei cu glucoză și eufilină.

5. Se recomandă investigarea activității DAM, glutatation-reductazei, glutatation-peroxidazei, superoxidismutazei, catalazei, ceruloplasminei în dinamica PEG, pentru depistarea cât mai devreme a dezechilibrului în sistemul POL/SAO, în diferite forme de HCV B și HCV C.

6. Pentru diagnosticul diferențiat al diferitor forme de HCV B și HCV C, se recomandă evaluarea concomitentă a markerilor sindroamelor hepatice de bază, a indicilor sistemului POL/SAO și a profilului hormonal (în dinamica PEG).

În HCV C, în timpul tratamentului antiviral, se recomandă evaluarea nu doar a viremiei și a testelor de laborator de rutină, ci și a nivelului IgA, IgM, IgG, CIC, a markerilor sistemului POL/SAO, hormonilor T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH și anticorpilor antitireoperoxidază, pentru a corecta la timp modificările patologice determinate.

## BIBLIOGRAFIE.

1. 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](http://www.who.int/nmt/events/2012_action_plan_20120726.pdf) (accessed 23 november2012).
2. Lupașco Iu. Hepatitele cronice (factori de risc, aspect clinic metabolice de diagnostic) și eficacitatea tratamentului antiviral. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2015, nr. 1(58), p. 46-59. ISSN 1729-8687.
3. Romanciuc I., Lupașco Iu., Dumbrava V. The influence of the emotional state and of the transaminases activity on quality of life in chronic viral hepatitis. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology. Special Issue: Asian Pacific Digestive Week 2012. Bangkok, Tailand, 2012, 27 (suppl.5), p. 278. (IF: 3,325). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12006/pdf.15>.  
Dumbrava V-T., Berliba E., Lupașco Iu. Ficatul și alcoolul. Chișinău, 2008, 298 p.
4. 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, 2014, 328 p.
5. Protocol Clinic Național „Hepatita cronică virală C la adult”. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2012, nr. 6(45), p.16-5613. Ratziu V., Cadranel Jean Francois, Serfaty Lawrence, Denis Jacques, et al. A survey of patterns of practice and perception of NAFLD in a large sample of practicing gastroenterologists in France. Journal of Hepatology, 2012; 57: 316-383.
6. The Burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data EASL. 2013. Martin Blachier, Henri Leleu, Markus Peck-Radosavljevic, Dominique-Charles Valla and Françoise Roudot – Thoraval EASL, 2013 (The European Association for the Study of the Liver. <http://www.easl.eu/eu-policy/eu-literature-review>.
7. ВОЗ. Основные показатели здоровья в Европейском регионе. ВОЗ. 2013.
8. Grower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. In: J. Hepatol., 2014; nr. 61(1 Suppl), p. 45-57.
9. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. In: Journal of Hepatology, 2011; nr. 55(2), p. 245-264.
10. Vinod K. Dhawan. Hepatitis C. Medscape. Drugs Diseases and procedures Reference. Dec. 31, 2013.
11. Boesecke Ch., Jan-Christian Wasmuth. Hepatitis C. In: S. Mauss, Th. Berg, K. Rochstronh, Ch. Sarrazin, H. Wedemeyer. Hepatology, 2015, p. 50-61. Flying Publisher.
12. Маевская М.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, Россия, 2013, №6, с.43-48.
13. Marisa Repetto, Jimena Semprine and Alberto Boveris. Lipid peroxidation: chemical mechanism, biological implications and analytical determination. [cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38477.pdf](http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/38477.pdf).2012.

14. Fujita N., Sugimoto R., Ma N., Tanaka H., Iwasa M., et al. Compression of hepatic oxidative DNA Damage in patients with chronic hepatitis B and C. In: J. Viral Hepat., 2008; nr. 15(7), p. 498-507.
15. Ghelimiçi T., Lupașco Iu., Dumbrava V., Grati V. Sistemul de peroxidare a lipidelor și antioxidant la pacienții cu hepatita cronică virală B asociată cu infecția *Helicobacter pylori*. În: Arta Medica, 2008; nr. 3(30), p. 127-133.
16. Смахтин М.Ю. Влияние регуляторных пептидов на гепатоцелюлярные и иммунную функции организма. Автореферат доктор биол.наук, 2004, Курск. 64 с.
17. Орехова Е.В. Клиническое и патогенетическое значение вирусной нагрузки, нарушений иммунного и гормонального статуса и их коррекция при хронических вирусных гепатитах С и В у детей. Педиатрия, автореферат на соискания ученой степени канд.мед. наук. Иваново, 2013, с.25.
18. Лупашко Ю., Думбрава В., Таран Н., Кирвас Е., и др. Роль гипоталамо-гипофизарной системы (АКТГ-кортизол) при циррозе печени. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2014, №5, приложение № 44, с. 272.
19. Лупашко Ю., Думбрава В.-Т., Кирвас Е., и др. Определение инсулина и соматотропина, как факторов риска в возникновении инсулинорезистентности при хронических гепатитах. Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2014, №5, приложение № 44, с. 273.
20. Lupașco Iu., Dumbrava V.-T., Romanciuc I., Taran N. Prolactin kinetics in patients with chronic hepatitis B. In: Hepatology International. Materials of 24th conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, p.51, pp 21.77 (IF 2,468).
21. Deepak D., Furlong N.J., Wilding I. P., and Mac Farlane I.A. Cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia and obesity in patients with hypothalamic pituitary disease. Postgrad. MedJ, 2007; 83: 277-280.
22. Friedrich N., Schneider H.J., Spielhagen C., et al. The association of serum prolactin concentration with inflammatory biomarkers – cross-secretional findings from the population-based Study of Health in Pomerania. Clinical Endocrinology, 2011; 75: 561-566.
23. Bianchi G. P., Zoli M., Marchesini G., Volta U., et al. Thyroid gland size and function in patients with cirrhosis of the liver. Liver, 1991; 11: 71–7.
24. Lupașco Iu. Hepatita cronică virală C și starea funcțională a glandei tiroide. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Chișinău, 2011, nr.3(31), p. 234-237.
25. Lupașco Iu. Hepatita cronică virală B și statutul tiroidian. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2013, nr. 5(50), p. 132-137.
26. Banu S., Jabir N. R., Manjunath C. N., et al. Peptidul-Ce and its correlation to parameters of insulin resistance in the metabolic syndrome. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2011;10 (8):921-7.
27. Lupașco Iu. Hepatita cronică virală C și insulinorezistența. Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2011, nr.2(2), p. 76-77.
28. Dumbrava V.-T. Bolile cronice difuze ale ficatului și diabetul zaharat (explorări clinice, de laborator și instrumentale). Autoreferatul tezei de dr. hab. med. Chișinău, 1993, 73 p.



29. Лупашко Ю. Определение инсулина и глюкагона при хроническом гепатите С (ХГС) в динамике эуфиллин-глюкозной пробы. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2011, № 5, приложение № 38, с. 90 (340 с.).
30. Lupasco Iu. Insulin resistance in chronic hepatitis C. International Workshop Gastrointestinal disorders in the metabolic syndrome: from empirical observations to evidence-based management. In: Proceedings International Workshop, 2013. Editors: Dumitrascu D.L., Poanta L., Portincasa P. Cluj-Napoca, Romania, 2013, p. 79-101.
31. Protocol Clinic Național „Hepatita cronică virală C la adult”. Chișinău, 2008. 40 p.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology, 2014;60(2):392-420.
33. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. In: J Hepatology, 2008; nr. 48, p. 335-352.
34. Ortega E., Koska J., Salbe A.D., Tataranni P.A., Bunt J.C. Related Aticles Links serum gamma-glutamyl transpeptidase is a determinant of insulin resistance independently of adiposity in Pima Indian children. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2006; nr. 91, p. 1419-1422.
35. Kuntz E., Kuntz H.-D. Diagnostics in liver disease. In: Hepatology (principles and practice). Springer, 2002, p. 78-108.
36. Recanelli V., Rehermann B. The liver as an immunological organ. In: Hepatology, 2006; nr. 43, p. 952-962.
37. Lupașco Iu. Hepatitele cronice (factori de risc, aspect clinic metabolice de diagnostic) și eficacitatea tratamentului antiviral. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2015, nr. 1(58), p. 46-59. ISSN 1729-8687.
38. Dancygier H., Schirmacher P. Free radicals reactive oxygen species, oxidative and endoplasmic reticulum stress. In: Clinical Hepatology, Springer. 2010; nr. 1, p. 173-180.
39. Marí M., Morales A., Colell A., García-Ruiz C., Kaplowitz N., Fernández-Checa J.C. Mitochondrial glutathione: features, regulation and role in disease. In: Biochim. Biophys. Acta, 2013; nr. 1830(5), p. 3317-3328.
40. Yuan L., Kaplowitz N. Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity. In: Mol. Aspects Med., 2009; nr. 30(1-2), p. 29-41.
41. Graupera J., Hernandez-Gea V., Rodriguez J., et al. Incidence and prognostic significance of relative adrenal insufficiency in cirrhotic patients with severe variceal bleeding (abstract). In: Hepatology, 2011; p. 121A-319A.
42. Stanciu C., Camelia Cojocariu, Chiriac S., Anca Trifan. Adrenal insufficiency in liver cirrhosis. In: Romanian Journal of Hepatology. The XXIII National Congress of Hepatology. The Third Romanian-French Hepatology Meeting, The Fourth Balkan Hepatology Course. 2012, 9-11 October year 9, vol. 9, nr. 1, p. 61-62.
43. Lupașco Iu. Diagnosticul hepatitelor cronice și altor forme de boli cronice difuze ale ficatului, determinate prin examen profilactic al populației sănătoase. ÎN. Sănătate publică, economie și management în medicină, 2014, nr. 5(56), p. 56-63. ISSN 1729-8687.

44. Яглова Н.В., Березов Т.Т. Роль тиреотропного гормона в изменении гормонального и цитокинового профиля при экспериментальном синдроме нетиреоидных заболеваний. В: Иммунология, 2010; № 3, с.146-151.
45. Окорочков А.Н. Секреция инсулина, соматотропного гормона и функциональное состояние соединительной ткани у больных хроническими гепатитами и циррозом печени. В: Тер. арх., 1984, т. 56, № 2, с. 67-71.

## LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE LA TEMA TEZEI

### • Monografii monoautor:

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: Editura „Ericon”, 2014, 328 p. ISBN 978-9975-3018-2-4.

### • Monografii colective:

2. Dumbrava V-T., Berliba E., Lupașco Iu. Ficatul și alcoolul. Chișinău: Editura „Primex Com”, 2008, 298 p. ISBN 978-9975-9926-6-4.
3. Dumbrava V., **Lupașco Iu.**, Vengher I., Berezovscaia E. Ficatul și hormonii de la mecanismele esențiale pînă la manifestările clinice și extrahepatice. Chișinău: Editura CEP “Medicina”, 2016, 203 p.. ISBN 978-9975-56-404-5

### • Articole în reviste din străinătate recunoscute:

4. **Lupașco Iu.** Evaluarea funcției ficatului la consumatorii cronici de alcool cu hepatite cronice B și C. În: Revista Română de Hepatologie. București, România. 2002. Nr.3, An 2, vol. 2. p. 62-63.

### • Articole în culegeri științifice internaționale:

5. **Lupașco Iu.** Insulin resistance in chronic hepatitis C. In: International Workshop Gastrointestinal disorders in the metabolic syndrome: from empirical observations to evidence-based management. Cluj-Napoca, Romania, 2013, p. 79-101. ISBN 978-606-17-0325-8.

### • Articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil cu indicarea categoriei:

#### *Categoria B*

6. Dumbrava V-T., **Lupașco Iu.**, Țurcan S. ș.a. Hepatita cronică virală C și steatoza hepatică. În: Curierul medical. Chișinău, 2010, nr.5(317), p. 7-9. ISSN 0130-1535.
7. **Lupașco Iu.** Role of Steatosis in the Pathogenesis and Course of Chronic Hepatitis C. În: Curierul medical. Chișinău, 2011, nr.1(319), p. 16-22. ISSN 0130-1535.
8. **Lupașco Iu.** Hepatita cronică virală C și insulinorezistența. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2011, nr.2(2), p. 76-77. ISSN 1729-8687.
9. **Lupașco Iu.** Hepatita cronică virală C și starea funcțională a glandei tiroide. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău. 2011, nr.3(31), p. 234-237. ISSN 1857-0011.
10. **Lupașco Iu.** Bolile cronice difuze ale ficatului și hormonii sexuali. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2011, nr.3(31), p. 240-243. ISSN 1857-0011.

11. **Lupașco Iu.** Forma HBsAg negativă a maladiei ficatului, condiționate de virusul hepatic B sau infecția cu VHB ocultă. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2011, nr.3(31), p. 244-246. ISSN 1857-0011.
12. **Lupașco Iu.,** Dumbrava V., Țurcan S. ș.a. Bolile cronice difuze ale ficatului și sindromul de citoliză: o investigație profilactică a populației RM. În: Curierul medical. Chișinău, 2012, nr.3(327), p. 230-233. ISSN 0130-1535.
13. **Lupașco Iu.** Optimizarea metodei de diagnosticare a insulinoresistenței în hepatita cronică virală C, folosind testul cu eufilină și glucoză. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2012, nr.6(45), p. 4-9 ISSN 1729-8687.
14. **Lupașco Iu.** Hepatita cronică virală B și statutul tiroidian. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2013, nr.5(50), p. 132-137. ISSN 1729-8687.
15. **Lupașco Iu.** Aspecte de diagnostic al hepatitelor cronice și bolilor cronice difuze ale ficatului, determinate prin examenul profilactic al populației sănătoase. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2014, nr.5(56), p. 49-55. ISSN 1729-8687.
16. **Lupașco Iu.** Diagnosticul hepatitelor cronice și altor forme de boli cronice difuze ale ficatului, determinate prin examen profilactic al populației sănătoase. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2014, nr.5(56), p. 56-63. ISSN 1729-8687.
17. **Lupașco Iu.** Hepatitele cronice (factori de risc, aspect clinic metabolice de diagnostic) și eficacitatea tratamentului antiviral. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2015, nr.1(58), p. 46-59. ISSN 1729-8687.
18. **Lupașco Iu.,** Dumbrava V.-T. Tratamentul antiviral al pacienților cu hepatită cronică C eficiența și monitorizarea. În: Sănătate publică, economie și management în medicină. Chișinău, 2016, nr.4(68), p. 69-73. ISSN 1729-8687.

### ***Categoria C***

19. **Lupașco Iu.,** Dumbrava V., Berliba E. ș.a. Evaluarea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor și sistemului antioxidant la pacienții cu hepatite cronice virale B și C tratați cu Infergen. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Ed. IV, Chișinău, 2003, vol. II., p. 124-129. ISSN 1857-1719.

#### **• Articole în culegeri de lucrări ale conferințelor naționale:**

20. **Lupașco Iu.** Particularitățile evoluției hepatitelor cronice virale tip B și C. În: Materialele conferinței a II-a Republicană „Actualități în gastrohepatologie: aspecte terapeutice și chirurgicale”. Chișinău, 2003, p. 207-221.

#### **• Teze la forurile științifice internaționale (peste hotare):**

21. **Lupașco Iu.** Evaluarea funcției ficatului la consumatorii cronici de alcool cu hepatite cronice B și C. În: Revista Română de Hepatologie. București, România. 2002. Nr.3, An 2, vol. 2. p. 62-63.
22. **Lupașco Iu.** Dinamica proceselor de peroxidare a lipidelor în rezultatul tratamentului cu Ursofalk. In: Romanian Journal of Gastroenterology. Constanța, România, 2004, vol. 13, suppl. 1, p. 276. ISSN 1221-4167.

23. **Lupaşco Iu.** Particularitățile evoluției hepatitelor cronice polivirale. In: Al XV-lea Congres Național de Hepatologie. Volum de rezumate. București, România, 2005, p. 71.
24. **Lupaşco Iu.** Hepatita cronică C și disfuncția glandei tiroide. In: Romanian Journal of Hepatology, București, România, 2006, vol.2, supp. 1, p. 64. ISSN 1841-6187.
25. **Лупашко Ю.** Функциональное состояние печени и щитовидной железы при хроническом вирусном гепатите С. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2007, приложение № 29, т. XVII, № 1, с. 33 (114). ISSN 1382-4376.
26. **Лупашко Ю.** Хронический гепатит С и тиреоидные гормоны. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2009, приложение № 34, т. XIX, № 5, с. 94 (356). ISSN 1382-4376.
27. **Лупашко Ю.** Определение инсулина и глюкагона при хроническом гепатите С (ХГС) в динамике эуфиллин-глюкозной пробы. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2011, приложение № 38, т. XXI, №5, с. 90(340). ISSN 1382-4376.
28. **Lupaşco Iu.** Clinical and Laboratory features of chronic hepatitis C in diferent functional states of Thyroid. In: Abstracts of XII International Eorpean Congress of Surgery and Gastroenterology. Baku, Azerbaijan, 2011, p. 142.
29. **Lupaşco Iu.** Chronic diffuse diseases of liver and cytotoxic syndrome according to prophylactic survery of the population of Moldova. In: Abstracts of XII International Eorpean Congress of Surgery and Gastroenterology. Baku, Azerbaijan, 2011, p. 143.
30. **Lupaşco Iu.,** Dumbrava V., Romanciuc I. Screening of chronic diffuse liver diseases among the healthy population in Republic of Moldova. In: Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Cluj-Napoca, România, 2012, vol. 21, suppl. 3, p. 21. ISSN 1841 8724
31. **Lupaşco Iu.,** Dumbrava V., Romanciuc I. The diagnosis of the insulin resistance in chronic hepatitis B using the dynamic test of glucose and euphylline stimulation. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology. Special Issue: Asian Pacific Digestive Week 2012. Bangkok, Tailand, 2012, 27 (suppl.5), p. 277. ISSN1440-1746 (IF: 3,325). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.12006/pdf>
32. **Лупашко Ю.,** Думбрава В., Романчук И. и др. Использование нагрузочной эуфиллин-глюкозной пробы для определения инсулинорезистентности у больных хроническим вирусным гепатитом В. В: Гепатология сегодня. Москва, Россия, 2012, с. 21.
33. **Лупашко Ю.** Выявление хронической патологии печени и особенности синдрома цитолиза при скрининговом обследовании населения в различных зонах республики Молдавия. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2012, приложение № 40, т. XXII, № 5, с. 88(331). ISSN 1382-4376.
34. **Lupaşco Iu.,** Dumbrava V., Andrieş L., Berezovscaia E. Immunological profile in CHC in dependence on the functional state of the tyroid gland In: International Journal on Immunoreahabilitation. 2013, vol.15, no1. 47. ISSN 1562-3629.
35. **Лупашко Ю.,** Думбрава В., Андриеш Л. и др. Иммунологический профиль при хроническом гепатите С в зависимости от функционального состояния щитовидной

- железы. В: Аллергология и иммунология. 2013, том 14 № 1. 42. ISSN 1562-3637.
36. Таран Н., Маев С., Думбрава В. А., **Лушако Ю.** Изучение антиоксидантных и микросомальных ферментов у больных с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от активности воспалительного процесса. В: XVIII Российский конгресс „Гепатология сегодня”. Москва, Россия, 2013, с. 44.
  37. **Lupaşco Iu.** Chronic hepatitis B and hormones of the pituitary adrenal system. In: Psychologische Medizin. Annual Meeting of the European Association of Psychosomatic Medicine, România, Sibiu, 2014, nr.1, p. 45-46. ISSN 1014-8167.
  38. **Lupasco Iu.,** Dumbrava V., Romanciuc I. ş.a. Optimization method for diagnosing changes in the thyroid status in occult HBV infection. In: Annals of Hepatology. Cancún México, 2014, 5(13); 641(P-030). (IF: **2,193**). ISSN 1665-2681.
  39. **Лушако Ю.,** Думбрава В.-Т., Кирвас Е. и др. Определение инсулина и соматотропина, как факторов риска в возникновении инсулинорезистентности при хронических гепатитах. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2014, приложение № 44, т. XXIV, № 5, с. 74(273). ISSN 1382-4376.
  40. **Лушако Ю.,** Думбрава В.-Т., Кирвас Е. и др. Инсулинорезистентность и функция щитовидной железы у больных с патологией печени. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2014, приложение № 44, т. XXIV, № 5, с. 74(274). ISSN 1382-4376.
  41. **Лушако Ю.,** Думбрава В.-Т., Харя Г. и др. Изучение уровня пролактина при хронических гепатитах и циррозах печени. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2014, приложение № 44, т. XXIV, № 5, с. 74(275). ISSN 1382-4376.
  42. **Lupasco Iu.,** Dumbrava V.-Т., Vengher I. ş.a. Prolactin kinetics in patients with chronic hepatitis B. In: J. Hepatology International. Conference Abstracts 24th Annual Conference of APASL. Istanbul, Turcia, 2015, 9 (suppl 1), S24. ISSN: 1936-0533 (IF: **2,468**).
  43. **Lupasco Iu.** Corticotropin and cortisol kinetics in chronic HBV infection. In: European Journal of Clinical Investigation. 2015, 45(suppl.2), 69-92. (IF: **2.687**).
  44. **Лушако Ю.,** Думбрава В., Таран Н. и др. Определение глутатион-пероксидазы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, форма HBeAg – при различной степени активности воспалительного процесса. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2016, приложение № 47, т. XXVI, № 1, с. 18. ISSN 1382-4376.
  45. **Лушако Ю.,** Думбрава В., Кирвас Е. и др. Церулоплазмин как не энзимный маркер активности воспалительного процесса в печени у больных хроническим гепатитом HBV. В: Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. Москва, Россия, 2016, приложение № 47, т. XXVI, № 1, с. 26. ISSN 1382-4376
  46. **Lupasco Iu.** Stress hormones in the HBsAg negative form of HBV infection. 3rd UpDate on Hepatology. Bucureşti, România, 2016. In: Abstract book materials. p. 26.

## ADNOTARE

**Lupașco Iulianna.** „Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice, și optimizarea metodelor de tratament)”. Teză de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2017.

**Volumul și structura tezei:** introducere, 6 capitole, concluzii de bază și recomandări, bibliografie din 223 de surse, 15 tabele, 106 figuri, 5 anexe. **Rezultatele cercetării** au fost publicate în 200 de lucrări științifice. **Cuvinte-cheie:** boli cronice difuze ale ficatului, hepatite cronice virale B și C, factori de risc, sindroame hepatice, hormoni, tratament antiviral. **Domeniul de cercetare:** boli interne, hepatologie.

**Scopul cercetării:** Studiarea frecvenței hepatitelor cronice virale B și C la adulți în cadrul bolilor cronice difuze ale ficatului prin examen profilactic al populației adulte practic sănătoase a Republicii Moldova, cu elucidarea factorilor de risc, aprecierea statutului metabolic-hormonal, cu elaborarea criteriilor de diagnostic diferențiat al hepatitelor cronice virale B și C de alte BCDF, în funcție de forma bolii; optimizarea monitoringului pacienților cu hepatită cronică virală C aflați la tratament antiviral.

**Obiectivele cercetării:** Aprecierea frecvenței HC virale B și C la adulți în cadrul altor forme BCDF prin screening clinico-paraclinic al populației adulte practic sănătoase a Republicii Moldova; determinarea factorilor de risc; caracteristica metabólico-hormonală a hepatitelor cronice virale; elaborarea criteriilor de diagnostic diferențiat de BCDF. Aprecierea sincronă a indicilor funcției hepatice, a profilului hormonal hipofizar-adrenal, tiroid și pancreatic, precum și a markerilor sistemelor POL/SAO (în dinamica probei eufilin-glucozice) în hepatitele cronice virale B și C, în funcție de forma și activitatea bolii. Studiarea eficacității terapiei antivirale cu optimizarea tratamentului și monitoringului la bolnavii cu hepatită cronică virală C. **Noutatea științifică:** în premieră în Republica Moldova a fost stabilită frecvența a hepatitelor cronice în lotul populației adulte aparent sănătoase (1451 persoane); au fost elaborate criterii metabólico-hormonale de diagnostic diferențiat al HC de alte forme BCDF. Pentru primă dată în diagnosticul timpuriu al dereglărilor metabólico-hormonale în HC virale B și C s-a utilizat proba de stimulare cu glucoză și eufilină, în funcție de forma și activitatea bolii. A fost elaborată teoria complexă a patogenezei hepatitelor virale B și C cu elucidarea rolului hormonilor (a sistemelor hipofizar-adrenal, tiroid, pancreatic) și al stresului oxidativ în dezvoltarea lor. A fost perfecționată monitorizarea bolnavilor cu HC virale C în timpul tratamentului antiviral. **Direcțiile noi de cercetare:** fundamentarea științifică a platformei noi în domeniu hepatologiei: relații hormonal-metabolice între sindroamele hepatice cheie, reflectând funcția hepatică și modificările endocrine profunde în hepatitele cronice virale B și C la adulți și a altor forme de BCDF, elaborarea metodelor noi de diagnostic și de diagnostic diferențiat al dereglărilor metabólico-hormonale în hepatitele cronice virale B și C la adulți în funcție de forma și de activitatea bolii. Optimizarea monitoringului bolnavilor cu hepatite cronice virale C supuși terapiei antivirale. **Implementarea rezultatelor științifice:** rezultatele obținute au fost utilizate în procesul didactic (monografie, ghid) și în practica medicală (standarde de diagnostic și tratament, protocoale clinice naționale). **Valoarea teoretică și aplicativă:** este recomandată o metodă originală de diagnostic funcțional hepatic și al statutului hormonal în HC virale la adulți cu proba de stimulare cu glucoză și eufilină. Au fost elaborate criterii metabólico-hormonale de diagnostic diferențiat al HC (B, C) la adlți. A fost perfecționat monitoringul pacienților adulți cu HCV C, supuși tratamentului antiviral cu aprecierea markerilor statutului imun umoral, funcției glandei tiroide și ai sistemului POL/SAO.

## ANNOTATION

**Lupasco Iulianna. "Chronic Viral Hepatitis B And C In Adults (Risk Factors, Clinical Peculiarities, Hormonal-Metabolic, Immunological Aspects And Optimization Of Treatment Methods)." The thesis for the degree of Doctor Habilitatus of Medical Sciences, Chisinau, 2017.**

**The volume and structure of the thesis:** the introduction, 6 chapters, the main conclusions and recommendations, bibliography of 223 sources, 15 tables, 106 figures, 5 appendix. **The results** were published in 200 scientific papers. **Keywords:** chronic diffuse liver disease, viral hepatitis B and C, risk factors, hormones, hepatic laboratory syndromes, antiviral therapy. **Field of the study:** internal medicine, hepatology.

**Aim:** to study the frequency of chronic viral hepatitis B and C among other forms of CDLD in the course of prophylactic screening of healthy adult population of Republic of Moldova with identification of risk factors, evaluation of metabolic-hormonal profile, elaboration of diagnostic criteria of chronic hepatitis B and C difference from other forms of CDLD, in dependence on the variant and activity of the disease; optimization of monitoring enhancement of patients with CH C who receive AVT.

**Objectives:** Evaluation of the frequency of chronic hepatitis B and C in adults among the other forms of CDLD during prophylactic screening of population of Republic of Moldova, evaluating risk assessment of their occurrence, metabolic and hormonal characteristics with development of criteria for differential diagnosis of chronic viral hepatitis B and C from other CDLD. Synchronous evaluation of liver function tests, hypofiz-adrenal as well as thyroid and pancreatic hormonal profile, and oxidative stress markers (in dynamics of glucose-euphyllin test) in CH B and C in function of form and activity of the disease. Treatment efficacy studying and monitoring refinement of patients with chronic viral hepatitis C. **Scientific novelty:** for the first time in Moldova was revealed the prevalence of CH and other forms of CDLD, among group of people, considering themselves healthy; were assessed risk factors for their occurrence, are designed metabolic and hormonal criteria for the differential diagnosis of CH from other forms of CDLD. For the first time was used author's euphyllin-glucose test for early diagnosis of metabolic, hormonal disorders in different forms of chronic hepatitis B and C in adults. It was elaborated the complex theory of CH B and C pathogenesis with disclosure of the role of hormones and oxidative stress in their development. It was optimized the monitoring of CH HCV patients receiving antiviral therapy. **New directions of research:** scientific substantiation of new platform in the field of hepatology: hormonal and metabolic relationships between main liver syndromes, reflecting deep hepatic and endocrine changes in chronic viral hepatitis B and C and other forms of CDLD in adults, development of fundamentally new methods of early recognizers and differential diagnosis of metabolic-hormonal disorders in CH B and C in adults, depending on the disease variant and activity. It was improved monitoring of HCV patients receiving antiviral therapy. **Implementation of scientific results:** in the educational process (chapters in the guide, the monograph) in the practice of the medical institutions of RM (examination and treatment standards, national protocols). **Theoretical and practical significance:** It was recommended a new original method for diagnosis of liver function and hormonal status with CH B and CH C in adults via euphyllin-glucose test. There were developed the metabolic and hormonal criteria for the diagnosis and differential diagnosis of CH B and CH C in adults. It was optimized the monitoring of adult patients with CH C under antiviral therapy including an assessment of humoral immunity, thyroid function and POL/SAO system.

## АННОТАЦИЯ

Лупашко Юлианна. „Хронические вирусные гепатиты В и С у взрослых (факторы риска, особенности клиники, гормонально - метаболические, иммунологические аспекты и оптимизация методов лечения)”. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинэу, 2017.

**Объем и структура диссертации:** введение, 6 глав, основные выводы, практические рекомендации, библиография из 223 источников, 15 таблиц, 106 рисунков, 5 приложений. **Полученные результаты** опубликованы в 200 научных работах. **Ключевые слова:** хронические диффузные заболевания печени, гепатиты вирусной этиологии В, С, факторы риска, гормоны, лабораторные печеночные синдромы, противовирусная терапия. **Область исследования** – внутренние болезни, гепатология.

**Цель исследования:** изучение частоты ХГ В и С у взрослых среди других форм хронических диффузных заболеваний печени в ходе профилактического скрининга практически здорового населения Республики Молдова, с выявлением факторов риска их возникновения, определение метаболического и гормонального профиля, разработка методов дифференциальной диагностики ХГ В и С от других форм ХДЗП и в зависимости от формы болезни; оптимизация мониторинга больных ХГС находящихся на противовирусной терапии. **Задачи исследования:** выявление частоты ХГ вирусной этиологии В и С у взрослых среди других форм ХДЗП во время клинико-параклинического скрининга практически здорового населения Республики Молдова, оценка факторов риска их возникновения, метаболически-гормональная характеристика и разработка критериев дифференциального диагноза ХГ В и С от других форм ХДЗП. Синхронное определение показателей функции печени, гипофизарно-адреналовых, тиреоидных и панкреатических гормонов, маркеров системы ПОЛ/АОС (в динамике эуфилин-глюкозной пробы) при ХГВ и ХГС в зависимости от фазы вирусной инфекции и активности болезни. Изучение эффективности противовирусной терапии, оптимизация лечения и усовершенствование тактики мониторинга больных ХГС. **Научная новизна:** впервые в Молдове выявлена распространенность хронических вирусных гепатитов В и С и других форм ХДЗП у взрослых жителей, считающих себя здоровыми, разработаны метаболически-гормональные критерии дифференциальной диагностики ХГ от других форм ХДЗП. Впервые для ранней диагностики метаболически-гормональных нарушений при различных формах ХГВ и ХГС использована авторская эуфилин-глюкозная проба в зависимости от формы и активности болезни. Создана комплексная теория патогенеза ХГВ и ХГС с раскрытием роли гормонов (гипофиз-адреналовой, тиреоидной, панкреатической систем) и окислительного стресса в развитии печеночной патологии. Оптимизирован мониторинг больных ХГС, получающих противовирусную терапию.

**Новые направления исследований:** создано научное обоснование новой платформы в области гепатологии: наличие гормональных и метаболических взаимосвязей между основными печеночными синдромами, отражающими глубокие изменения в функции печени и эндокринных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С, и других формах ХДЗП у взрослых, разработаны принципиально новые методы ранней диагностики и дифференциальной диагностики метаболически-гормональных нарушений при хронических вирусных гепатитах В и С у взрослых в зависимости от активности и формы болезни. Оптимизирован мониторинг пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, получающих противовирусную терапию.

**Внедрение научных результатов:** в учебном процессе (главы в гиде, в монографии) в практике медицинских учреждений Республики Молдова (стандарты обследования и лечения, национальные протоколы). **Теоретическая и практическая значимость:** предложен новый оригинальный метод диагностики нарушений печеночных функций и гормонального статуса при ХГВ и ХГС с помощью эуфилин-глюкозной пробы. Разработаны метаболически-гормональные критерии диагноза и дифференциального диагноза ХГВ и ХГС. В мониторинг больных ХГС, получавших противовирусную терапию, включена оценка гуморального иммунитета, функции щитовидной железы и системы ПОЛ/АОС.



**LUPAȘCO IULIANA**

**HEPATITELE CRONICE VIRALE B ȘI C LA ADULȚI (FACTORII DE RISC,  
PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE, HORMONAL-METABOLICE,  
IMUNOLOGICE ȘI OPTIMIZAREA METODELOR DE TRATAMENT)  
321.01. BOLI INTERNE (HEPATOLOGIE; GASTROENTEROLOGIE)**

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 10.05.2017	Formatul hîrtiei 60x84 1/16
Hîrtie offset. Tipar ofset	Tiraj 50 ex.
Coli de tipar.:3.10	Comanda nr. x

Tipografia Ericon

Bd.Ștefan cel Mare și Sfint 165