

re intracelulară prin AMPc s-au dovedit a fi implicate în modificările patologice din colangiocite cu colestază și patologii asociate, cu modificarea turn-over-ului celular; în hepatocite cu procese fibrotice avansate, precum CH, HCC.

Bibliografie

- Antonio F., Arthur F. Jones, Thomas E., Starzl. *Cyclic Amp Metabolism And Adenylate Cyclase Concentration In Patients With Advanced Hepatic Cirrhosis*. In: Printed In. U.Sa., 2010, nr. 75(6), p. 1026-1032.
- Beavo J.A., Brunton L.L. *Cyclic nucleotide research – still expanding after half a century*. In: Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2012, nr. 8, 9, p. 710-718.
- Bender A.T., Beavo J.A. *Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use*. In: Pharmacol. Rev., 2006, nr. 58(3), p. 488-520.
- Carmina M., Regina R., Pilar M., Marta L., Omar C., Jordi B., Nisrin E. *Cyclic Gmp Pathways In Hepatic Encephalopathy. Neurological And Therapeutic Implications*. In: Springer Science & Business Media, Llc, 2010.
- Donald H., Hengming K., Faiyaz A., Yousheng W., Jay Chungand V. *Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases*. Nature reviews. In: Drug discovery, 2014, nr. 13, p. 290-314.
- MLeite F., Viviane A., Andrade H., Nathanson F. *Signaling Pathways in Biliary Epithelial Cells*. 2014, p. 25-34.
- Nathanson M.H., Burgstahler A.D., Masyuk A.I., LaRusso N.F. *Stimulation of ATP secretion in the liver by therapeutic bile acids*. 2011, nr. 358, p. 1-5.
- Newton R.P., Smith C.J. *Cyclic nucleotides*. In: Phytochemistry, 2009, nr. 65 (17), p. 2423-2437.
- Roberts S.K., Ludwig J., LaRusso N.F. *The pathobiology of biliary epithelia*. In: Gastroenterology, 2007, nr. 112, p. 269-279.
- Wise C., Pihanathanand M., Perry B.F., Alpini G., McNeal M., Glaser S.S. *Mechanisms of biliary carcinogenesis and growth*. In: World. J. Gastroenterol., 2008, nr. 14, p. 2986-2989.

Iuliana Lupașco, dr. med.,
conf. cercet.,
Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022210545; mob. 079438946
E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ C (EFICIENȚA ȘI MONITORIZAREA)

Iulianna LUPAȘCO, Vlada-Tatiana DUMBRAVA,
USMF Nicolae Testemițanu, Laboratorul Gastroenterologie

Summary

Antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C (the efficiency and monitoring)

Republic of Moldova is keeping a leader place in Europe in terms of the prevalence of chronic hepatitis C, early treatment of which can prevent progression to liver cirrhosis. All of 54 HCV patients who received combination antiviral therapy with PEG IFN $\alpha 2\beta$ + Ribavirin were closely followed up. Aviremia (negative ARN HCV) with sustained viral response (SVR) achieved in 70,83% of cases. Monitoring of clinical and biochemical parameters of patients with SVR showed diminishing values of ALT, AST, GGTP, but not to the normal values of the control group. In patients with a lack of ARN HCV and achieved SVR at 48-72 weeks of follow up were found abnormal indices of IgM, IgG, circulating immune complexes (CIC), indicating the persistence of immune disorders in chronic hepatitis HCV. During this period of observation of patients with chronic hepatitis HCV a thyroid dysfunction was found with an increase of thyroid stimulating hormone (TSH) level and titer of antibodies to thyroid peroxidase (anti-TPO).

Keywords: chronic viral hepatitis C, treatment, PEG Interferon $\alpha 2\beta$

Резюме

Антивирусное лечение больных хроническим гепатитом С (эффективность и мониторинг)

Республика Молдова занимает ведущее место в Европе по распространенности ХГС, своевременное лечение которого предупреждает прогрессирование в ЦП. Обследовано 54 больных ХГС, получивших комбинированное лечение ПЕГ ИНФ $\alpha 2\beta$ + рибавирин. Авиремия (РНК HCV негативная) с наличием устойчивого вирусного ответа (УВО) достигнута в 70,83% случаев. Мониторинг клинико-биохимических параметров у лиц с УВО выявил снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТП, однако не до значений в группе контроля. У пациентов с отсутствием вируса гепатита С и УВО на 48-72 неделях наблюдения не отмечено нормализация IgM, IgG, ЦИК, что свидетельствует о персистенции иммунных нарушений при ХГС. В эти сроки наблюдения больных при ХГС сохраняется и нарушение функции щитовидной железы, увеличение тиреотропного гормона (ТТГ) и титра антител к тиреоидной пероксидазе (анти-ТПО).

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, лечение, ПЕГ ИНФ $\alpha 2\beta$

Introducere

În Republica Moldova, ciroza hepatică (CH) ocupă locul al treilea în mortalitatea adultă totală zeci de ani. Țara noastră în Europa ocupă locul de frunte după prevalența hepatitelor virale C [3]. Una dintre cauzele majore ale cirozei hepatice este virusul hepatic C (VHC) [9]. Incidența hepatitei cronice C (HCVC) în RM, pe parcursul perioadei 2005-2009, a crescut de două ori,

de la 106,4 până la 210,0 cazuri la 100.000 locuitori, urmată de o creștere progresivă în anii 2010-2014 (248,6-364,4 /100.000 locuitori). În consecință, s-a îmbunătățit și detectarea HCVC; în ultimul deceniu, incidența HCVC s-a majorat de la 21,6 la 37,2 cazuri /100000 populație adultă [5].

În Moldova, în ultimii 10 ani, tratamentul antiviral gratuit al pacienților cu HCVC (PEG INF α + ribavirină) se efectuează unui contingent limitat (400-450 de persoane pe an). Acest tratament se indică conform protocoalelor naționale pentru diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților cu HCVC (2008, 2012). Aceste protocoale au fost elaborate pe baza unor protocoale internaționale pentru diagnosticul și tratamentul pacienților cu HCVC (2007, 2009), luând în considerare condițiile regionale.

În 2015, Ministerul Sănătății al RM a aprobat un protocol nou pentru HCVC, având în vedere apariția medicamentelor mai eficiente, fără sau/cu utilizarea PEG interferonului. Până în prezent, aceste metode noi de tratament al pacienților cu HCVC nu și-au găsit aplicare largă în țara noastră.

În lucrare este efectuată analiza tratamentului pacienților cu HCVC (prin metoda biterapiei cu PEG INF α + ribavirină), aplicat în Republica Moldova până în anul 2014, prin modificarea tacticii de monitorizare a pacienților.

Scopul este studierea eficienței biterapiei combinate (PEG INF α + ribavirină) în tratamentul pacienților cu HCVC, prin optimizarea monitorizării acestor pacienți.

Material și metode de cercetare

Eficacitatea tratamentului cu terapie combinată (PEG INF α 2 β + ribavirină) a fost studiată la 54 de pacienți cu HCC. Pacienții au fost selectați în conformitate cu ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova de către o comisie specială numită de medicul-șef al Spitalului Clinic Republican (SCR), care includea: medicul-șef adjunct pe terapie SCR, reprezentantul Ministerului Sănătății, directorul clinicii de gastroenterologie, conferențiarul acestei clinici, șeful secției de hepatologie și medicul-curant al bolnavului. Pentru tratament, bolnavii cu HCVC au fost selectați în conformitate cu criteriile stabilite în *Protocolul național* (2008), conform rândului creat pentru acești bolnavi. Pacienților cu activitate înaltă a procesului hepatic (A3), progresare rapidă a fibrozei (F2-F3) și viremie înaltă > 1 mil. UI/ml, mamelor cu mulți copii tratamentul antiviral le era indicat fără rând.

Înainte de terapia antivirală, toți pacienții au fost supuși unei examinări aprofundate, pentru a exclude boli autoimune, neurologice, psihice și

comorbidități grave ale organelor interne și ale sistemului endocrin.

Pentru a clarifica etiologia bolii hepatice, la pacienți obligatoriu se determinau anticorpii la virusul hepatic C, AgHBs, AgHBe anti-HBcorsum, anti-HBe, anti-HBs (metoda ELISA). Pacienții cu anti-VHC+ au fost investigați pentru prezența ARN VHC prin metoda cantitativă (la Centrul Republican de Diagnosticare) în regim *real time* (Ampli Sense VHC monitor – FRT, Rusia) la aparatul Rotor-Gene 6000 Corbet Research (Australia). La toți bolnavii cu HCVC a fost determinat genotipul virusului C.

Pacienților cu HCVC, înainte de începerea tratamentului antiviral, le-a fost efectuată analiza generală a sângelui, cu calculul numărului de trombocite, de asemenea a fost determinată activitatea transaminazelor serice (set standardizat *Haman*, Germania), bilirubina și fracțiunile acesteia (diazometodă L. Jendrassiki), colesterolul total (metoda S. Ilka), lipoproteidele β (metoda turbodimetrică M. Burstein și Samai), trigliceridele (metoda enzimatică, folosind seturi standardizate din Germania, urmată de o analiză la autoanalizatorul finlandez). În sângele pacienților cu HCVC a fost studiată concomitent și activitatea fosfatazei alcaline (metoda King Armstrong), gamaglutamiltranspeptidazei, folosind seturi standardizate germane.

Pentru a evalua sindromul hepatopriv, au fost determinate nivelul de proteină totală (metoda biuret), albumina (metoda unificată brom-crezol verde), protrombina (metoda Quick), ureea (metoda cinetică cu seturi standardizate la aparatul Flexor).

Activitatea sindromului imunoinflamator (SIMF) era apreciată prin nivelul de IgA, M, G în sânge (metoda de imunodifuzie radială în gel, după Mancini) și concentrația complexelor imune circulante (CIC) (metoda I.A. Grivenici), a crioglobulinelor prin determinarea densității optice (V. Gudumac, V. Niguleanu ș.a., 2008) la fotometrul BTS-330 (Spania) [4].

Concomitent cu determinarea parametrilor biochimici, la pacienții cu HCVC a fost studiată starea funcțională a glandei tiroide: nivelul sangvin al triiodtironinei (T_3), tiroxinei (T_4), hormonului tireostimulant (TSH), anticorpii la tireoglobulină (ATG) și peroxidaza tiroidiană (ATPO) prin metoda radioimună, folosind seturi speciale (Compania *Berkman Coulter*).

Drept grup de control în determinarea parametrilor prin metode biochimice și radioimune au servit 30 de persoane sănătoase, fără antecedente familiale, patologia sistemului neuroendocrin și a organelor interne. Complexul de probe utilizate a fost determinat înainte de începerea terapiei antivirale, la 12, 24, 48 de săptămâni de tratament și peste 6 luni de la finalizarea acestuia (72 de săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral). Excepție a fost

determinarea lunară a analizei generale de sânge cu numărul de trombocite. Gradul de fibroză a fost evaluat prin APRI. La toți bolnavii cu HCVC s-a efectuat cercetarea cu ultrasunet a glandei tiroide și a abdomenului, gamascintigrafia glandei tiroide și a ficatului. Atunci când erau indicații sau diagnosticul era incert, a fost efectuată biopsia cu ac a acestor organe, cu studiul morfologic ulterior al probelor de biopsie obținute.

Monitorizarea indicatorilor clinici și paraclinici la 54 de pacienții cu HCVC (genotipul 1b) care au primit biterapie antivirală (PEG INF α + ribavirină) în asociere cu acid ursodeoxicolic (750 mg/zi) a demonstrat că la 12 săptămâni de tratament ARN-VHC a dispărut din sânge în 64,81% (35) cazuri.

În 7,41% (4) cazuri a fost diagnosticată scăderea concentrației virusului hepatitei C în sânge mai mult de 2 log₁₀, dar, în același timp, la persistența lui în sânge. Lipsa efectului tratamentului a fost observată la 35,19% (19) pacienți.

Înainte de săptămâna a 24-a de tratament, 7,41% (4) pacienți au abandonat de sine stătător medicația antivirală și încă la 4 bolnavi ea a fost anulată din motive medicale: la 2 din cauza eșecului tratamentului, 1 pacient a avut o reacție alergică la PEG INF α , la 1 pacient crizele de angină pectorală au devenit mai frecvente și a progresat insuficiența cardiacă. Din cei 46 de bolnavi cu HCVC rămași, la a 24-a săptămână de tratament dispariția ARN-VHC a fost marcată în 71,74% (33) cazuri. Cu toate acestea, persistența viremiei a fost constatată la 28,26% (13) bolnavi.

Studiul dinamic a 46 de pacienți cu HCVC a arătat ca 13,04% (6) dintre ei au plecat în străinătate, la 2 (4,35%) tratamentul antiviral a fost anulat din cauza ineficienței sale. Cu toate acestea, majoritatea pacienților – 82,6% (38) – au continuat tratamentul până la 48 de săptămâni. Printre ei, averimia a fost diagnosticată în 76,32% (29) cazuri. ARN-ul seric persista la 23,68% (9) bolnavi.

La examenul de control la a 72-a săptămână de la începerea tratamentului au venit 24 de pacienți. Răspuns virusologic susținut (RVS) printre aceștia, cu dispariția ARN-VHC și normalizarea sindromelor clinice, îmbunătățirea indicatorilor de citoliză și a sindromului de colestază, a fost stabilit în 70,83% (17) cazuri. În același timp, persistența virusului hepatitei C și a sindromelor de laborator hepatice s-a constat la 29,71% (7) pacienți cu HCVC în timpul tratamentului.

Suplimentar la monitorizarea sindromelor clinice și a nivelului virusului hepatitei C în sânge, s-a efectuat un studiu dinamic al markerilor de bază ai citolizei, colestazei, inflamației imune, hepatodepresiei și stării funcționale a glandei tiroide.

Monitorizarea sindromelor clinico-paraclinice la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu PEG INF α 2 β + ribavirină

Înainte de inițierea tratamentului antiviral, activitatea ALT (139,93 \pm 19,03 u/l) și AST (116,13 \pm 19,22 u/l, p<0,01; p<0,01) era mai mare decât în grupul de control (24,92 \pm 1,74 u/l; 16,50 \pm 1,10 U/l). În procesul tratamentului pacienților cu HCVC, care au obținut un răspuns pozitiv la a 48-a săptămână (ARN-), activitatea transaminazelor a scăzut (ALT 41,08 \pm 7,00 u/l, p<0,05; AST 31,00 \pm 3,97 u/l, p<0,01) în comparație cu parametrii inițiali, dar nu până la indicii din grupul de control. O tendință similară s-a păstrat și la a 72-a săptămână în grupul de pacienți cu HCVC și RVS.

Dintre markerii de colestază, înainte de tratamentul pacienților cu HCVC a fost diagnosticată o activitate crescută a fosfatazei alcaline (FA), gamaglutamiltranspeptidazei (GGTP) (212,93 \pm 12,71 u/l, p<0,01; 64,33 \pm 7,61 u/l, p<0,01), în comparație cu indivizii sănătoși (151,11 \pm 3,46 u/l; 21,35 \pm 1,71 u/l). De asemenea, a fost observat și un nivel crescut de trigliceride (TG) (1,49 \pm 0,17 mmol/l, p<0,01), versus valorile din grupul de control (0,83 \pm 0,04 mmol/l). Până la sfârșitul terapiei antivirale, acești indici s-au redus: TG – 0,86 \pm 0,11 mmol/l, GGTP – 23,33 \pm 3,80 u/l până la valorile normale, cu o creștere ulterioară a GGTP la a 72-a săptămână, chiar și la pacienții cu RVS. Activitatea FA la bolnavii cu HCVC și aviremie a scăzut semnificativ la a 48-a săptămână de studiu (174,71 \pm 6,72 u/l, p<0,01), deopotrivă cu valoarea inițială cu normalizarea ulterioară la a 72-a săptămână la pacienții cu HCC și RVS (78,00 \pm 1,61 u/l).

Analiza markerilor sindromului hepatopriv până la tratamentul antiviral a relevat o reducere a conținutului albuminei serice (42,56 \pm 2,55 g/l, p<0,01), în comparație cu indivizii sănătoși (50,96 \pm 1,58 g/l), urmată de normalizarea valorilor (47,60 \pm 1,13 g/l) la pacienții cu HCVC și aviremie la a 48 și 72 de săptămâni de observație.

A prezentat un interes deosebit studiul markerilor SIMF până la tratamentul pacienților cu HCVC și în dinamica terapiei antivirale, cu răspunsul pozitiv la aceasta. Înainte de începerea terapiei, în acest grup de bolnavi a fost constatată sporirea conținutului IgA (3,36 \pm 0,40 g/l, p<0,05); IgM (1,72 \pm 0,20 g/l, p<0,01); IgG (16,48 \pm 2,25 g/l, p<0,05); CIC (109,71 \pm 2,45 udo, p<0,01), în comparație cu valorile la indivizii sănătoși: IgA (2,45 \pm 0,10 g/l); IgM (0,80 \pm 0,04 g/l); IgG (10,66 \pm 0,31 g/l); CIC (37,80 \pm 3,46 udo).

Pe fundalul tratamentului, la pacienții cu aviremie, la a 48-a săptămână de observație se remarcă o tendință de creștere a IgG (19,36 \pm 1,68 g/l), fără normalizarea IgM (1,47 \pm 0,30 g/l, p<0,01) și CIC (69,33 \pm 3,93 udo), în comparație cu valorile din grupul de control. Modificări similare se păstrează la

cei cu HCVC și RVS și în săptămâna a 72-a de studiu. Aceasta mărturisește despre persistența solicitării răspunsului umoral, chiar și atunci când virusul hepatitei C este eliminat din sângele celor cu HCVC.

Analiza markerilor stării funcționale a glandei tiroide la pacienții cu HCVC și răspuns pozitiv la tratamentul antiviral a relevat înainte de inițierea medicației creșterea T_3 ($2,39 \pm 0,07$ nmol/l, $p < 0,01$), T_4 ($122,00 \pm 6,29$ nmol/l, $p < 0,01$), comparativ cu cele ale indivizilor sănătoși ($1,76 \pm 0,03$ nmol/l; $101,15 \pm 2,16$ nmol/l). Concomitent a fost observată o amplificare a titrului ATPO ($44,30 \pm 7,63$ UI/ml, $p < 0,01$), comparativ cu datele lotului de control ($9,60 \pm 0,06$ ui/ml). Tratamentul antiviral la bolnavii cu HCVC și aviremie nu a contribuit la reducerea concentrației TSH de hormoni tiroidieni și a titrului ATPO la a 48-a săptămână de medicație. Mai mult, la a 72-a săptămână de tratament, la pacienții cu HCVC și RVS s-a diagnosticat o creștere semnificativă a titrului ATPO, ceea ce indică persistența modificărilor autoimune tiroidiene, chiar dacă tratamentul antiviral este anulat.

Simptomele și sindroamele clinice la pacienții HCVC în cursul terapiei antivirale

În timpul tratamentului pacienților cu biterapie (PEG IFN $\alpha 2\beta$ + ribavirină) au fost identificate următoarele reacții adverse: creșterea temperaturii în 94,41% (51) cazuri, mialgii, artralгии la 98,15% (53) pacienți. La majoritatea dintre ei s-a observat prezența următoarelor sindroame: astenoneurotic – 88,88% (48), dispeptic – 78,63% (43), pierderea în greutate – 92,59% (50), cu cea mai mare manifestare a simptomelor la 24-48 de săptămâni de tratament. Un pacient (1,82%) a avut o reacție alergică la PEG IFN $\alpha 2\beta$, la un bolnav (1,82%) accesele de angină pectorală au devenit mai frecvente, un pacient a suferit o lungă perioadă de timp de temperatura mărită la 39-40°C, chiar dacă tratamentul a fost anulat.

Estimarea parametrilor analizei generale de sânge a evidențiat o scădere a concentrației eritrocitelor ($3,74 \pm 10 \times 10^{12}/l$, $p < 0,01$) și a hemoglobinei ($118,7 \pm 2,90$ g/l, $p < 0,01$) în săptămâna a 24-a de observație, comparativ cu datele inițiale, la pacienții cu un răspuns pozitiv la tratament. În același grup cu HCVC, la a 12-a săptămână de monitorizare a fost atestată scăderea numărului de leucocite sanguine ($4,16 \pm 0,30 \times 10^9/l$, $p < 0,01$), în comparație cu valorile înainte de terapie ($5,56 \pm 0,60 \times 10^9/l$). Aceste modificări în analiza sângelui au rămas atât la a 48-a săptămână ($3,48 \pm 0,38 \times 10^9/l$, $p < 0,01$), cât și la a 72-a săptămână de monitorizare ($3,17 \pm 0,50 \times 10^9/l$, $p < 0,01$), comparativ cu indicii la persoanele sănătoase. Conținutul de trombocite, deși a avut o tendință de scădere, aceasta nu a fost semnificativă la 12-24 de săptămâni de tratament și s-a redus

veridic ($161,90 \pm 21,93 \times 10^9/l$, $p < 0,01$), comparativ cu persoanele sănătoase, doar la a 72-a săptămână de monitorizare. După 72 de săptămâni de observație a pacienților cu HCVC, cantitatea de trombocite a revenit la normal ($274,34 \pm 10,16 \times 10^9/l$).

Discuții

Datele prezentate demonstrează că la aproape 2/3 din pacienții care au finalizat (a 48-a săptămână) biterapia (PEG IFN $\alpha 2\beta$ + ribavirină) a fost atins un RVS ce diferă puțin de datele altor cercetători, care au observat un RVS în HCVC cu genotipul 1b în 44,50-57,70% cazuri [10]. Acest rezultat poate fi explicat, pe de o parte, prin suplimentarea la acești pacienți a tratamentului antiviral cu acid ursodeoxicolic, efectul pozitiv al căruia a fost raportat de noi anterior [6]. Pe de altă parte, a jucat un rol și selectarea minuțioasă a bolnavilor pentru acest tip de terapie, precum și monitorizarea ulterioară, cu corecția oportună a efectelor secundare ale medicației și a comorbidităților.

Este de remarcat faptul că în grupul de pacienți cu HCVC, chiar și în prezența aviremiei și RVS persistent, nu a survenit normalizarea IgM, IgG, CIC. Aceste date confirmă ipoteza concentrației virusologice a patogenezei HCVC [5, 7, 8, 11], căreia în ultimele decenii i se acordă un rol important în progresarea bolii. Persistența de durată a IgM este un indice indirect al tulburării funcției reglatoare a limfocitelor T helperi, ca urmare a lipsei pentru ei a ligandului C40. Astfel, se dereglează transmiterea semnalului costimulator de către limfocite B pentru transferarea sintezei de la IgM la anticorpi de clasa IgG [14]. IgG în cantități majorate activează imunitatea umorală și cea celulară [1, 12, 13], inclusiv hepatocitar [2], dar, posibil, și la nivelul glandei tiroide. La pacienții cu HCVC supuși tratamentului antiviral și cu RVS, crește evident cantitatea de anticorpi către TPO versus indicii inițiali, fapt ce confirmă indirect prezența dereglărilor imune.

Dereglările imunologice persistente în HCVC pot servi ca factori activatori ai proceselor inflamatorii în ficat, participând la dezvoltarea fibrozei pe viitor.

Concluzii

1. Tratamentul antiviral al pacienților cu HCVC cu PEG IFN $\alpha 2\beta$ + ribavirină în asociere cu acid ursodeoxicolic a condus la RVS la un număr suficient de pacienți – în 70,83% din cazuri.

2. La bolnavii cu HCVC supuși tratamentului antiviral, analiza dinamicii activității transaminazelor (ALT, AST, GGTP) a constatat o reducere semnificativă a activității lor, în comparație cu cele de până la tratament, dar nu până la valorile grupului de control.

3. La pacienții cu HCVC, înainte de începerea și în timpul tratamentului antiviral s-au atestat modificări persistente ale imunității umorale, manifestate prin creșterea conținutului de IgM, IgG și CIC, normalizarea cărora nu se observă la obținerea aviremiei cu virusul hepatic C și RVS.

4. Analiza stării funcționale a markerilor tiroi-dieni la pacienții cu HCVC la debutul tratamentului antiviral, în timpul acestuia și la sfârșitul lui a depistat o creștere a conținutului TSH, T₃, T₄, a nivelului ATPO, fără o tendință de normalizare, chiar și în grupul de pacienți cu RVS, fapt care dictează necesitatea monitorizării în continuare a acestor pacienți.

5. În timpul biterapiei combinate cu interferon și ribaverină s-a observat o serie de reacții adverse: cel mai frecvent s-a constatat febră, mialgii, artralгии, scădere în greutate, sindroamele astenoneurotic și dispeptic, ce nu au necesitat întreruperea tratamentului. Mai rar a fost remarcate: reacție alergică la interferon, agravarea patologiei cardiace, hipertermie persistentă, care au cauzat anularea terapiei.

6. În cursul tratamentului antiviral, la pacienții cu HCVC a fost depistată anemie neexprimată, leucopenie la 12-24 de săptămâni de monitorizare și trombocitopenie în săptămâna a 48-a de tratament, ce nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Bibliografie

- Andrieș L., Barba D., Cernetchi O., Stratan V. *Imunologie clinică*. Chișinău, 2014, 554 p.
- Dancygier H. *The liver as an Immune organ*. In: Clinical Hepatology, Springer, 2010; nr. 1, p. 142-152.
- 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. S45-57.
- Gudumac V., Niguleanu V., Caragia S., Tagadiuc O., Varticean A. *Investigații biochimice (elaborare metodică)*. Chișinău, 2008, 71 p.
- Klenerman P., Thimme R. *T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional*. In: Gut., 2012; nr. 61(8), p. 1226-1234.
- Lupașco Iu. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screeningul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-par clinic și statutul hormonal, tratamentul)*. Chișinău, 2014, 328 p.
- Rehermann B. *Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells*. In: Nat. Med., 2013; nr. 19(7), p. 859-868.
- Rosen H.R. *Emerging concepts in immunity to hepatitis C virus infection*. In: J. Clin. Invest., 2013; nr. 123(10), p. 4121-4130.
- 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. <http://www.easl.eu/eu-policy/eu-literature-review>
- Pântea V. *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice, particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament*. Referat pentru obținerea gradului științific de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2010, 107 p.
- Thimme R. *Immunity and Inflammation in Chronic Hepatitis C – Does Treatment Help?* In: Clinical implications of inflammation and immunity in Acute and chronic Liver Disease. Advances in Diagnosis, Treatment and Clinical Practice. The AASLD, 2014 Postgraduate course Boston Massachusetts, 2014, p. 51-56.
- Ивашкин В.Т. *Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; № 6, с. 4-10.
- Ивашкин В.Т. *Механизмы иммунной толерантности и патология печени*. В: Российский Журнал Гастроэнтерологии, Колопроктологии, 2009; т. XIX; №2, с. 8-13.
- Дранник Г.Н. *Клиническая иммунология и аллергология*. Киев: Изд-во ООО «Полиграф Плюс», 2006, 481.

Iulianna Lupașco, dr. med.,
conferențiar cercetător,
șef Laborator *Gastroenterologie*,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 29, 022 205540, 079438946,
E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

MORBIDITATEA PRIN CIROZE HEPATICE ȘI UNII FACTORI DE RISC

Angela PARASCHIV,
USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra Epidemiologie

Summary

The morbidity of liver cirrhosis and some risk factors

Study shows the alarming epidemiological situation regarding to the liver cirrhosis in Moldova, determined by the high incidence which is according to the literature about 3000-3500 cases annually, 80% of which were with viral etiology. Peculiarities of manifestation of the epidemic process in cirrhosis were determined applying the descriptive epidemiological methods. The study was conducted over a period of 13 years (2000-2012). As a result were determined the high prevalence of liver cirrhosis, averaging 254.21 cases per 100 000 population, increasing cases of cirrhosis of viral etiology, especially caused by virus B and C. It was determined the level of disability and mortality resulting from liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, epidemiology, morbidity