

Vlada-Tatiana Dumbrava

# **BOLILE FICATULUI**

SCHEME ȘI TABELE



**ANATOMIA, FIZIOLOGIA FICATULUI  
HEPATITELE CRONICE  
CIROZELE HEPATICE**

**Volumul 1**

Chisinau, 2003

816.36  
D - 89

Ministerul Sănătății din Republica Moldova  
Comisia științifico-metodică de profil Boli Interne  
Societatea „HEPATEG”

## BOLILE FICATULUI ÎN SCHEME ȘI TABELE

Volumul I

### AUTOR:

**Vlada-Tatiana Dumbrava** – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef catedră Medicina Internă N4 USMF „N.Testemițanu”.

### COAUTORI:

**Ina Romanciuc** – colaborator științific inferior Laboratorul Gastroenterologie, catedra Medicină internă N4.

**Iulia Lupașco** – doctor în științe medicale, medic categorie superioară, secția hepatologie SCR.

**Redactor:** Dina Cebanu

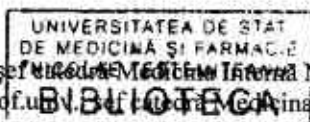
**Prezentare grafică:** Ina Romanciuc

633703

### Recenzenți:

**C. Babiuc** – prof.univ., șef catedră Medicina Internă N 1.

**L.Groppa** – d.h.ș.m., prof.univ., șef catedră Medicină Internă de perfecționare a medicilor.



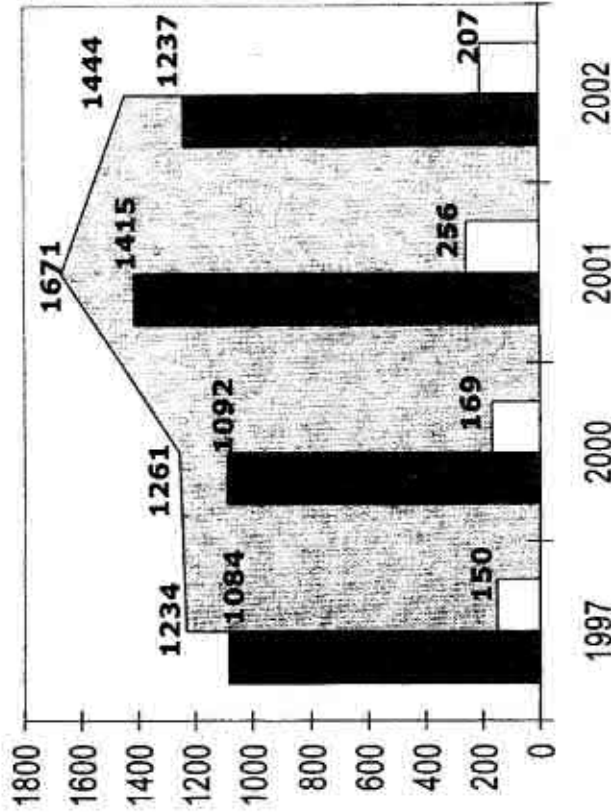
**CUPRINS:**

INDICII STATISTICII MEDICALE A BOLILOR FICATULUI.....	1
ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA FICATULUI.....	6
HEPATITELE CRONICE.....	17
Clasificare morfologică.....	18
Clasificare internațională.....	23
Aspecte etiologice.....	25
Scoruri histologice.....	29
Clinica.....	33
Diagnostic paraclinic.....	40
Tratament.....	40
HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B.....	81
Etiologie.....	81
Epidemiologie.....	89
Istoric natural.....	94
Patogeneză.....	95
Diagnostic serologic.....	103
Tabloul histologic.....	107
Tratament.....	108
HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D.....	120
Etiologie.....	120
Patogeneză.....	125
Diagnostic.....	127
Tratament.....	129
HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C.....	130
Etiologie.....	130
Epidemiologie.....	133
Evoluție naturală.....	136
Patogeneză.....	138
Diagnostic.....	143
Tabloul histologic.....	146
Tratament.....	148
HEPATITA AUTOIMUNĂ.....	156
Clasificare.....	158
Patogeneza.....	163
Clinica.....	168
Diagnostic.....	170
Diagnostic diferențial.....	174
Tratament.....	177
CIROZA HEPATICĂ.....	181
Clasificare.....	182
Anatomie patologică.....	184
Clinica.....	188
Diagnostic.....	192

Evoluție și prognostic.....	203
Diagnostic diferențial.....	207
Tratament.....	210
ASCITA.....	220
Tratament.....	226
PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ.....	235
Tratament.....	238
ENCEFALOPATIA HEPATICĂ.....	240
Patogeneza.....	242
Clinica.....	254
Diagnostic și diagnostic diferențial.....	259
Tratament.....	261
HIPERSPLENISMUL.....	272
SINDROMUL HEPATORENAL.....	275
Etiopatogeneza.....	275
Diagnostic și diagnostic diferențial.....	280
Tratament.....	284
SINDROMUL HEPATOPULMONAR.....	287
COLESTAZA.....	291
Ciroza biliară primitivă.....	293
Colangita primară sclerozantă.....	306
BIBLIOGRAFIE.....	315

# PREVALENȚA BOLILOR FICATULUI ÎN RM

(cazuri /10000 populație)



**Indicii maximali se apreciază în :**

- Gagauzia
- Județul Orhei
- Județul Taraclia

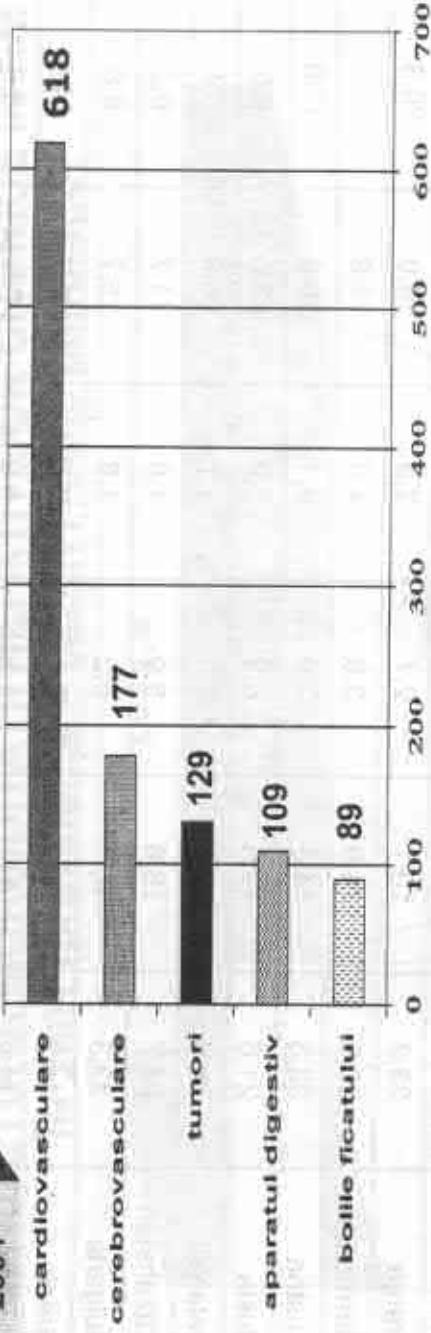
**Teritoriile cu cea mai mică prevalență:**

- Municipiul Chișinău
- Județul Cahul
- Județul Edineț
- Județul Bălți

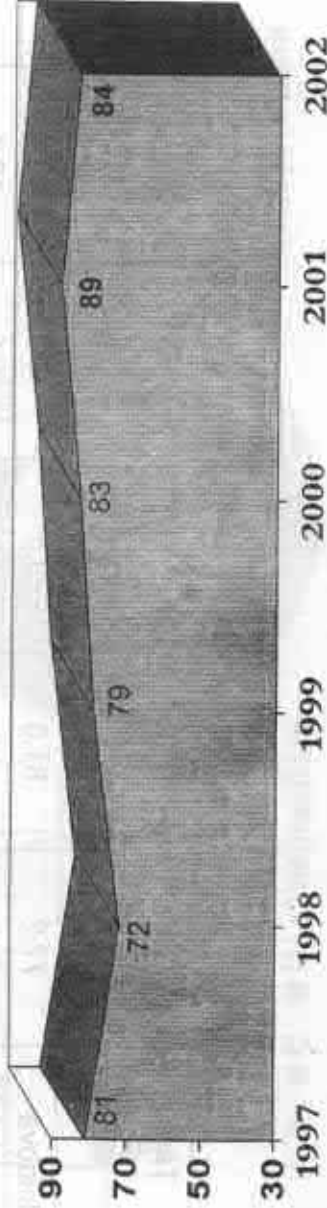
■ bolile ficatului   ■ hepatite cronice   □ ciroze hepatice

## INDICIU MORTALITĂȚII ÎN RM (cazuri/100000 populație)

2001



## Mortalitatea prin bolile ficatului în RM la 100000 populație

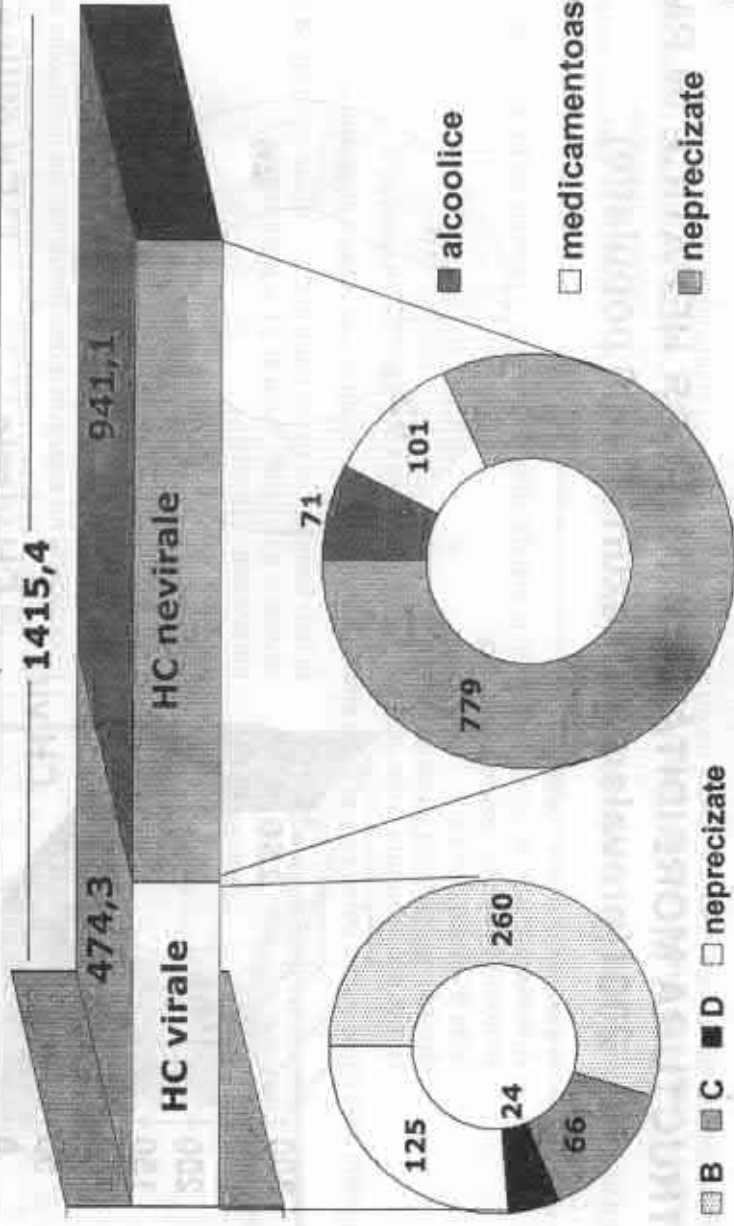


## MORTALITATEA LA 100000 POPULAȚIE

(conform datelor OMS, anul 2000 - [www.who.int](http://www.who.int))

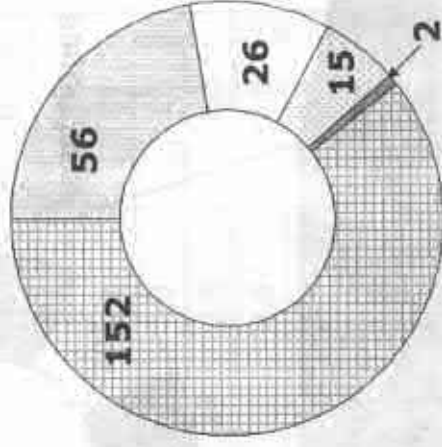
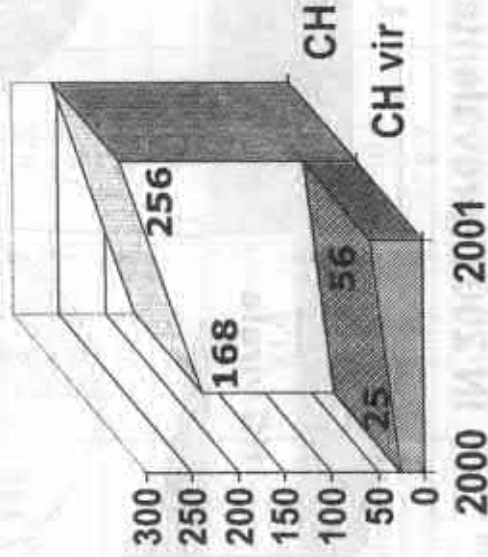
Țările	Patologiile ficatului		Ulcere gastrice și duodenale		Alte patologii ale TGI	
	B	F	B	F	B	F
Moldova	77,2	81,0	9,5	2,4	20,6	24,4
Canada	8,8	4,8	1,6	1,4	12,7	15,7
SUA	12,4	6,5	1,8	2,0	13,8	17,4
Franța	23,2	10,1	2,7	2,5	18,0	20,8
Germania	30,9	14,9	3,6	4,5	15,6	
Austria	33,3	14,4	2,9	4,1	10,3	17,0
Rusia	21,8	13,0	8,9	2,9	13,0	8,5
Belarusi	15,3	8,8	6,5	1,7	10,3	6,4
Cazahstan	24,7	16,6	5,9	1,8	11,7	6,2
Bulgaria	33,3	8,7	5,2	1,8	15,7	8,8
Grecia	44,2	16,5	6,1	4,1	15,7	14,8
Tailand	15,8	6,5	1,5	0,6	7,6	3,8
Corea	39,8	9,2	1,7	1,2	8,3	6,7

# STRUCTURA MORBIDITĂȚII HEPATITEI CRONICE ÎN RM ÎN 2001 (prevalența – cazuri /10000 populație)



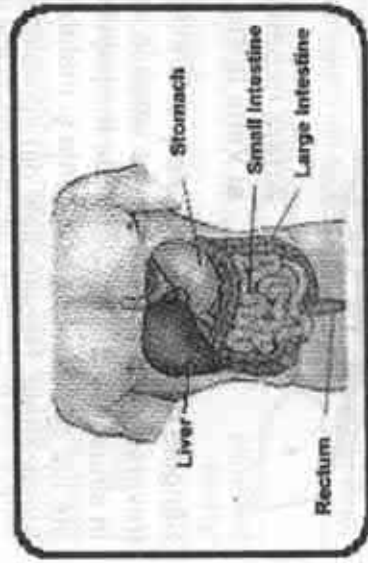


# STRUCTURA MORBIDITĂȚII CIROZELOR HEPATICE ÎN RM ÎN 2001 (prevalența – cazuri /10000 populație)



-  CH virale
-  CH toxice
-  CH neident
-  CH etilice
-  CH biliare

# FICATUL



Ficatul este cel mai semnificativ viscer abdominal, cu masa de circa 1200-1500 g (1/50 din masa corpului), nu numai pe criteriul de pondere, ci și prin rolul biologic complex. Funcțional, poate fi considerat un adevărat organ glandular, iar morfologic este pregnantă vascularizația abundentă, care îi conferă o mare friabilitate, plasticitate și fermitate.

**Dimensiunile ficatului normal sunt:**

longitudinal – 20-25 cm;

transversal – 16 cm;

vertical – 8 cm lobul drept și 3 cm lobul stâng;

antero-posterior – 18 cm lobul drept și 10 cm lobul stâng.

Ficatul este situat în loja hepatică a etajului supramezocolic și are următoarele **repere anatomice**:

- **bolta diafragmului** (superior) pe zona corespunzătoare plămânului drept și cordului,
- **pereții abdominali** (anterior, lateral și posterior),
- **foja gastrică** (medial);
- **colonul și mezocolonul transvers.**
- **Repere inferioare** are cu stomacul, în stânga, apoi cu duodenul, rinichiul drept, suprarenala și flexura dreaptă a colonului.

Ficatul este divizat anatomic în **patru lobi**:

lobul drept – cel mai mare; lobul stâng – cel mai mic; lobul mijlociu pătrat – anterior; lobul caudat – posterior.

Există uneori **anomalii anatomice**: lobi aberanți, lobul Ridel, ficatul în „corset”, atrofia unuia dintre lobi hepatici, agenezia lobului drept. Ficatul este acoperit de un strat de țesut conjunctiv (capsula Glisson).

Conform clasificării lui S. Couinaud (1957) ficatul este alcătuit din 2 lobi: lobul drept și stâng, 5 sectoare și 8 segmente.

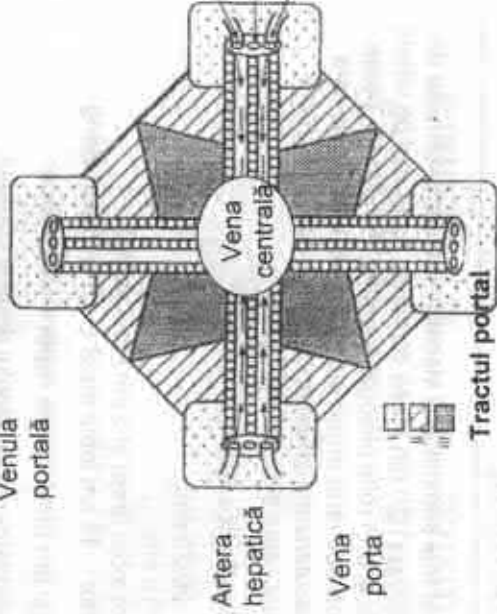
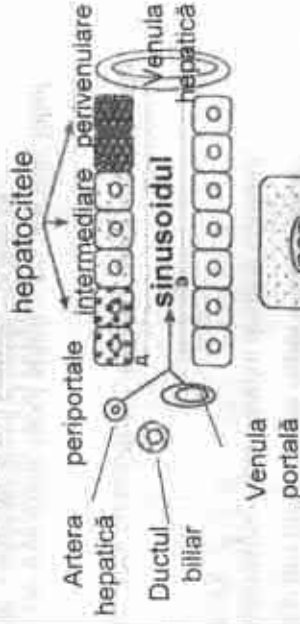
### Vena cava inferior



### Artera hepatică și Vena porta

Sângele din venele portale și arteriolele hepatice traversează sinusoidale și se varsă în vena centrală. În sinusoidale plasma pătrunde în spațiul Disse, unde are loc schimbul de substanțe și metaboliți cu hepatocitele. Hepatocitele din apropierea tracturilor portale se numesc periportale, iar cele din jurul venei centrale – perivenulare.

### Microarhitectura ficatului



## VASCULARIZAREA FICATULUI

Ficatul are o irigație dublă, debitul sanguin hepatic total variază aproximativ 1 ml/min/g de ficat. Contopirea celor două având loc la nivelul sinusoidelor. Fluxul sanguin hepatic este de aproximativ 1500 ml/min (1200-1800 ml/min, sau 25-30% din debitul cardiac în repaus, din care 60-70% este sânge portal și 30-40% este adus din artera hepatică).

**Structurile vasculare** sunt: •artera hepatică și ramurile sale  
•vena porta

### Artera hepatică

prezintă un ram unic din artera celiacă sau derivă direct din aortă. Intrahepatic ramurile arterei hepatice urmăresc ramurile venei porte, irigând un teritoriu circumscris terminal. Presiunea în artera hepatică este de 8-12 mm Hg.

### Vena porta

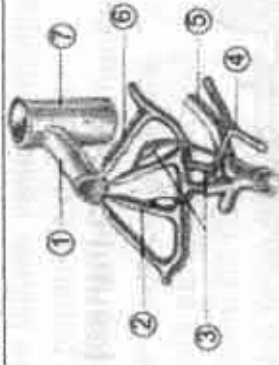
transportă 70-80% din conținutul sanguin și acesta echivalează cu 30% din debitul cardiac de repaus. Se ramifică într-un trunchi scurt în dreapta și unul mai lung în stânga.

Vena porta se formează în spatele capului pancreasului prin unirea a trei vene: vena mezenterică superioară, vena mezenterică inferioară, vena splenică. După confluența celor trei mai primește venele gastrice stângă și dreaptă, vena prepilorică și venele pancreatice.

Distribuția intrahepatică se face pe segmente, însoțind artera hepatică.

Sistemul venos portal leagă două rețele capilare: rețeaua periferică de origine (sistemul capilar splanhnic) și rețeaua terminală din ficat (sistemul sinusoidal).

Hemodinamica portală se caracterizează printr-un gradient de presiune între zona de presiune înaltă (în arterele mezenterice) și zona de presiune scăzută (în venele hepatice). Trunchiul venei porta are o lungime medie de 6-8 cm și un diametru până la 1,2 cm și este lipsită de valve. Presiunea în patul sinusoidal este cu 4-5 mm Hg mai mare decât presiunea din vena cavă inferioară.



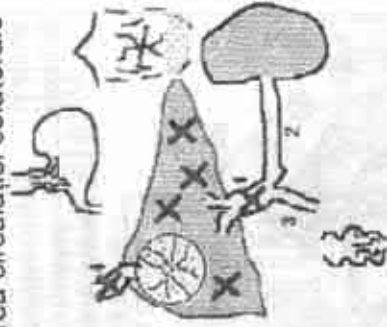
Vascularizarea lobului hepatic:

1. Vena centrală
2. Celulă Kupfer
3. Sfinctere arteriale
4. Artera hepatică
5. Vena porta
6. Sinusoid
7. Vena interfobulară

Vena porta este conectată cu vene ale peretelui abdominal anterior prin venele paraombilicale, care merg de la ficat de-a lungul ligamentului rotund.

În mod obișnuit nu se produc anastomoze între ramurile venei porte; ramurile sale mai mici au caracter de artere terminale. Anastomozele au rol important pentru dezvoltarea circulației colaterale în cazurile de dereglare a transportului sanguin prin sistemul port.

- **Venele regiunii anale** (v. rectalis superior, ce se revarsă în v. mesenterică inf. și v. Rectalis media și inferior, ce se varsă în sistemul venii cave inferioare.
- **Venele peretelui abdominal anterior:** v. paraombilicale, ce unifică v. porta și cava inf. și superior.
- **Venele din regiunea esofagului:** anastomozele v. portae (prin v. gastrică sinistră și v. azygos) din sistemul v. cava superior.



### Mai există 3 grupe de anastomoze, situate în țesutul celular retoperitoneal:

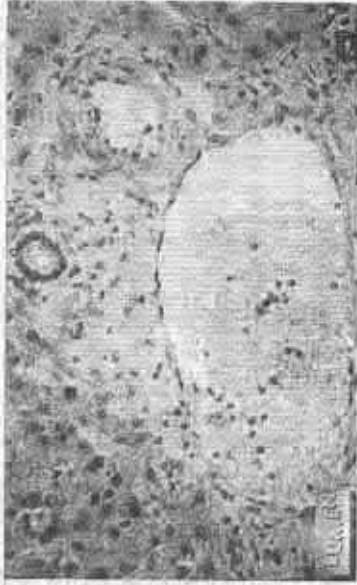
- între venele mesenterice și venele renale;
- între v. mesenterică superior și splenică și prin intermediul lor cu v. hemiazygos;
- între v. splenică și v. renală stângă.

## TRACTUL PORTAL

reprezintă un strat de țesut conjunctiv care înconjoară ramurile arterei hepatice, venei porte, canaliculele biliare, vasele limfatice și nervii. Acest strat conjunctiv continuă capsula externă a ficatului, realizând o adevărată „placă limitantă” și de asemenea, înconjoară „**triada portală**” care conține: vena portă, artera hepatică și canalul biliar. Din triada portală sângele venos și arterial străbate placa limitantă printr-o serie de canale prevăzute cu sfinctere, care converg într-o rețea de capilare specializate, numite sinusoidale. Sinusoidalele asigură transportul sângelui în hepatocite.

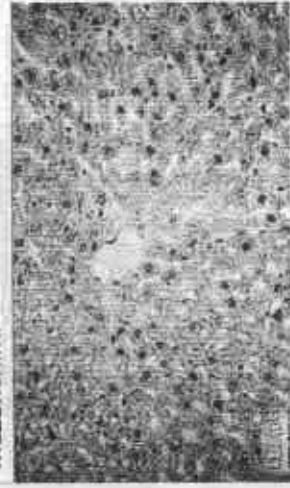


Tracturile portale nu aparțin unui lobul, dar fiecare tract portal, grație situației sale în colțul hexagonalului, aparține la trei lobuli megieși, cărora le este tangent.



# HISTOTOPOGRAFIA FICATULUI ȘI MORFOLOGIA FUNCȚIONALĂ

Ficatul este un organ parenchimatos cu o structură complexă și, prin urmare, conține variate structuri celulare, adaptate principalelor sale funcții metabolice. Tipurile celulare sunt asociate structurilor vasculare și biliare și sunt într-o interrelație formidabilă, care creează o legătură permanentă între hepatocite, structuri biliare, vasculare și mezenchim.



**Hepatocitele** formează plăci anastomozante dintr-un rând de celule, care contactează strâns cu labirinturile ramificate ale vaselor sanguine. Se determină următoarea corelație cantitativă a elementelor celulare hepatice: hepatocitele – 84,2%, celulele endoteliale – 14,7%, celulele ductulare – 0,6%, celulele vaselor sanguine – 0,3%, celulele țesutului conjunctiv – 0,2%. Numărul total de hepatocite este de aproximativ 300 bilioane.

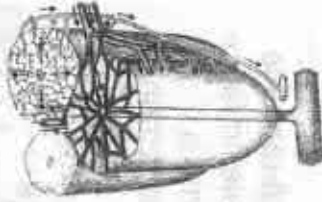
## Lobulul hepatic

este considerat unitatea morfofuncțională a ficatului, fiind cuprins între câteva spații porte și având în centru vena centrolobulară.

Lobulii hepatici nu au hotăr net, deoarece țesutul conjunctiv interlobular este slab dezvoltat, iar forma sa poate fi apreciată conform situației venei centrale și a triadelor portale.

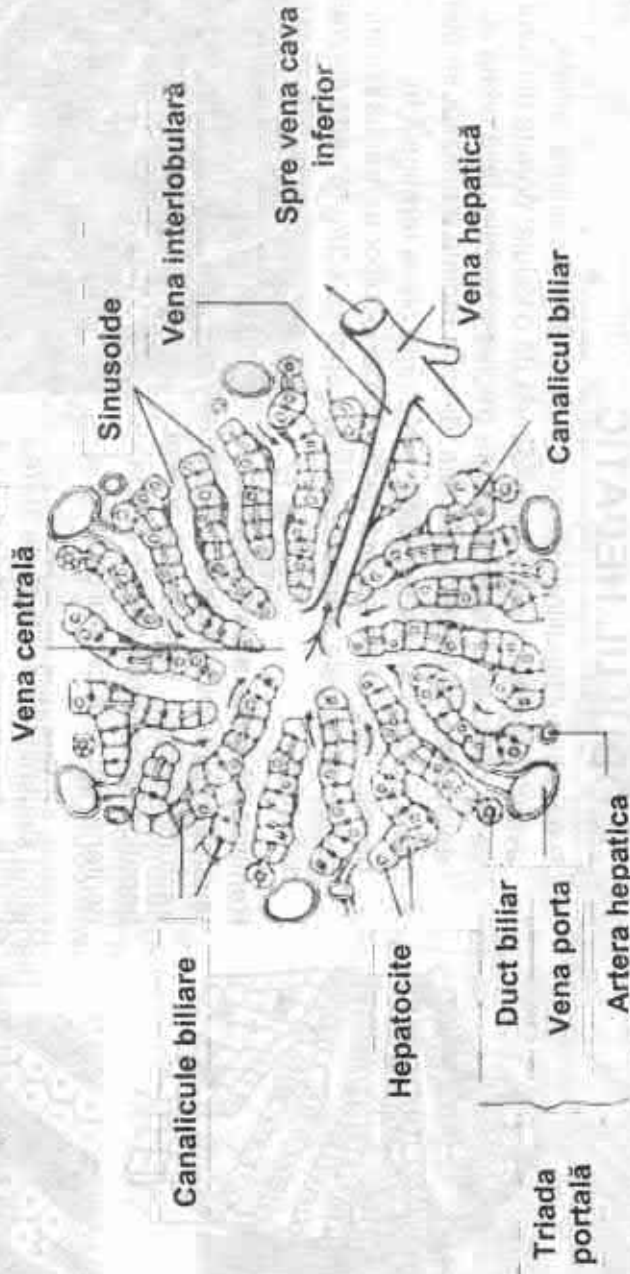
Structura lobulară a fost descoperită de Malpighi în 1666, iar forma hexagonală a lobulului a fost descrisă de Klemen în 1833.

Elias și Rapoport au înaintat conceptul de „zonă circulatorie acinală”, respectiv – acinul hepatic. Elementul central al acestei structuri este o ramură a venei porte, vasul nutritiv (sau chiar spațiul port), iar periferic se află vena centrolobulară.



## STRUCTURA LOBULUI HEPATIC

Lobulul hepatic clasic în preparatele histologice are forma unui hexagon, în centrul căruia este situată vena centrală (venulă hepatică) – veriga inițială a sistemului venos colector. La colțurile hexagonului sunt situate tracturile portale, prin care trec ramificațiile venei porta, arterei hepatice, ductul biliar, vase limfatice, fibre nervoase.





## LOBULUL HEPATIC

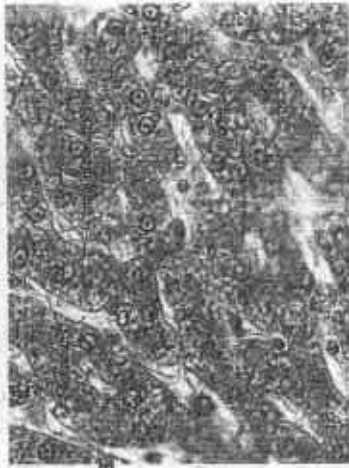
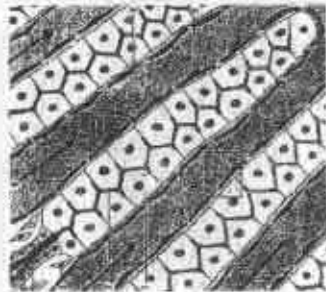
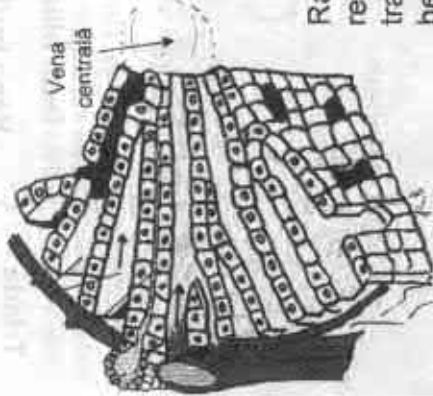
Parenchimul lobulilor este constituit din benzi celulare radiale, având forma unor plăci cu grosimea de o celulă, pornite din jurul venei centrale, direcționate spre tracturile portale. Însă odată cu apropierea de tracturile portale, direcția radială a benzilor se pierde.

Vena porta și artera hepatică, penetrând placa terminală a hepatocitelor, care separă parenchimul lobulilor de tractul portal, își cedează sângele sinusoidelor, care apoi se scurg în vena centrală a lobulului.

Ramificațiile finale ale venei porte se revarsă în sinusoides îndată la marginea tracturilor portale, iar ramurile arterei hepatice își cedează sângele atât la periferia, cât și în centrul lobulilor.

Diametrul sinusoidelor depinde de starea funcțională a ficatului și constituie de la 4 – până la 25  $\mu\text{m}$ .

În locurile de confluare a venei cu sinusoidul și a sinusoidului cu vena centrală sunt localizate sfincterele extern și intern, dotate cu fibre musculare netede, care au rolul de reglare a fluxului de sânge spre lobulul hepatic.



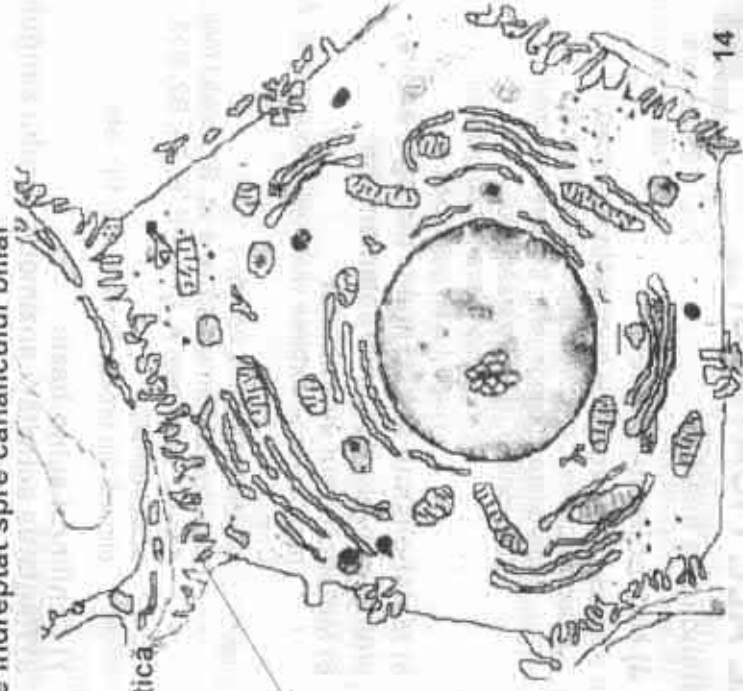
# ULTRASTRUCTURA CELULEI HEPATICE

are două poluri:

vascular (rezorbtiv), este îndreptat spre sinusoid  
biliar (secretor) este îndreptat spre canaliculul biliar

Hialoplasma hepatocitelor conține organele citoplasmatiche: -Nucleul

- Rețeaua citoplasmatică
- Mitocondriile
- Lizozomi
- Complexul Golgi
- Peroxisomele



# FUNCȚIILE PRINCIPALE ALE FICATULUI

15

- metabolică,
- excretoare,
- de barieră;
- de depozitare.

## 1. Funcția metabolică a ficatului

### 1) Metabolismul proteinelor

- determinarea proteinelor sumare;
- fracțiile proteinei;
- proba cu timol, proba Weltman
- proba cu formol; cu sublimat
- ureea;
- creatinia;
- acidul sialic;
- amoniacul;
- factorii de coagulare a sângelui;
- inhibitorii coagulării singelui – antitrombina și antiplasmina.

### 2) Metabolismul lipidelor

- nivelul colesterolului și fracțiilor lui;
- nivelul lecitinei;
- B- lipoproteidele;
- trigliceridele;
- fosfolipidele;
- determinarea acizilor grași în serul sanguin;
- lipidele sumare, HDL, LDL, POL;
- determinarea acizilor grași neesterificați.

### 3) Metabolismul pigmentilor

- bilirubina sumară și fracțiile ei;
- bilirubina urinei;
- urobilina urinei.

### 4) Metabolismul glucidic

- includerea galactozei și fructozei în metabolism.
- gluconeogeneza, oxidarea glucozei, sinteza și degradarea glicogenului, formarea acidului gluconic
- glucoza sângelui;
- proba toleranței cu glucoză;
- proba cu galactoză.

### 5) Metabolismul substanțelor biologice active, aminelor biologice, microelementelor

### 6) Metabolismul vitaminelor

- participă în absorbirea vitaminelor liposolubile: A, D, E, K,
- sintetizează vit. A, colină,
- sintetizează formele active a vit. B1, acidul folic,
- depune vitaminele A, D, K, PP, E, B1, B2, B12, acidul folic.
- elimină din organism vit, E, B2, PP, etc.

### 7) Echilibrul acido-bazic

### 8) Reglarea activității enzimelor serului sanguin

Enzime secretorii – colihesteraza.

Enzime indicatorii – ALT, AST, MFaldolaza, F-1-F.

Enzime excretorii – FA, GGTP, 5-NC, b-gluconidaza, LAP.

## FUNȚIILE PRINCIPALE ALE FICATULUI

### II. Funcția de barieră a ficatului (de protecție, detoxicare)

- proba cu acid hipuric (proba Quic);
- studierea funcției de glucuronidazație;
- proba cu mentol.

### III. Rolul ficatului în imunopoeza și imunoreglare

#### Imunitatea umorală

- haptoglobina;
- titrul complemtilui;
- imunoglobulinele A, M, G, E, participă la elaborarea Ac.

#### Imunitatea celulară

- limfocitele T sumare ;
- T – limfocite active;
- reacția de blasttransformare a T-limfocitelor;
- proba cutanată cu FGA;
- activitatea migratorie a macrofagilor dermei după stimularea cu FGA;
- T-limfocitele helperi (teofilin-rezistente);
- T-limfocite supresoare (teofilin-sensibile);
- limfocitele B-sumare.

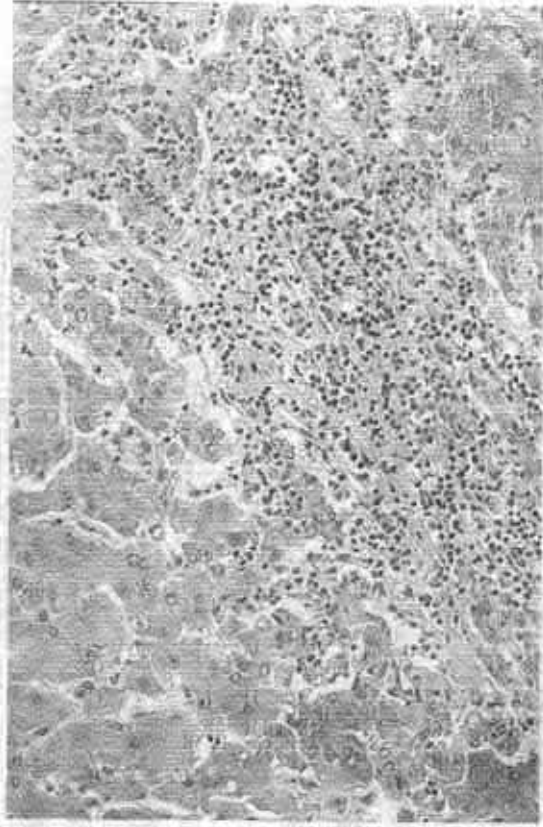
- Hepatita cronică este o boala de sine stătătoare și nu o stare de tranziție de la hepatită acută la ciroza hepatică, are un tablou clinic, imunologic, biochimic și morfologic bine delimitat (OMS, 1976, 1978, 1984).
- Hepatitele de etiologie virală sunt patologii de natură infecțioasă cu afectarea predominantă a ficatului.
- Către virusurile cu acțiune hepatotropă se referă VHA (virusul hepatic A), VHB (virus hepatic B), VHC (virus hepatic C), VHD (virus hepatic D), VHE (virus hepatic E), VHF (virus hepatic F), VHG (virus hepatic G), TTV, iar în ultimii ani „alfabetul” hepatitelor virale s-a lărgit.
- Printre virusurile hepatotrope cunoscute, unele au mecanism parenteral de transmitere, acestea sunt: B, C, D, F, G și TTV, iar în ultimii ani se observă tendința către creșterea transmiterii pe cale sexuală a VHB.
- O semnificație socială prezintă infecția cu VHB, VHC, VHD, având în vedere persistența lor îndelungată în organism și procentul mare de cronicizare cu potențial evolutiv spre ciroza hepatică.
- Proporția trecerii în cronicitate nu este identică pentru toate tulpinile de virusuri hepatice. După datele actuale din literatura de specialitate, procentul cronicizării este diferit: pentru hepatita cu virus B - 5-10%, pentru hepatita C - 30-70%, pentru hepatita D - 20-50%, iar pentru hepatitele F și G lipsesc aprecierile legate de evoluția lor.

## HEPATITELE CRONICE

Hepatita cronică se definește ca o boală inflamatorie hepatică, cu persistența manifestărilor clinice și modificărilor biochimice cu durată de cel puțin șase luni.

Morfologic hepatita cronică se caracterizează prin:

Leziuni difuze inflamator-distrofice ale ficatului, însoțite de infiltrate histio-limfo-plasmatice ale tracturilor portale, hiperplazia reticuloendoteliocitelor stelare (macrofagelor), fibroza moderată în asocieră cu distrofia hepatocitară, cu păstrarea structurii lobulare a ficatului.



## CLASIFICAREA ANATOMOPATOLOGICĂ A HEPATITELOR CRONICE:

---

- ↓Hepatitis cronică persistentă
  - ↓Hepatitis cronică activă
    - ↓Hepatitis cronică lobulară
      - ↓Hepatitis cronică septală

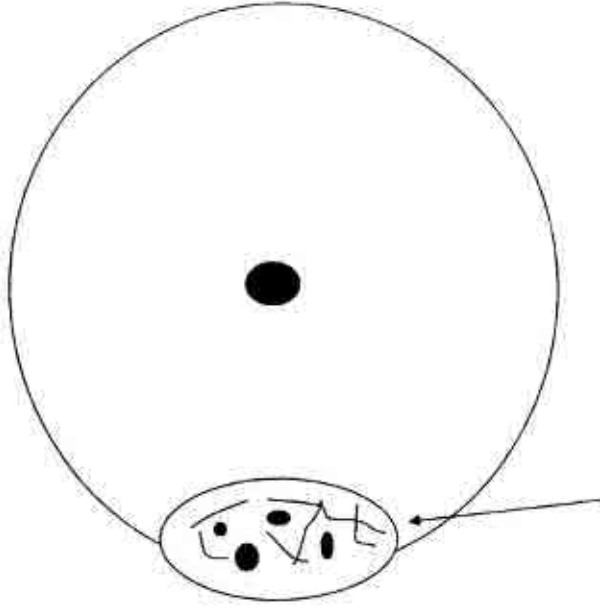
### Aprecierea stadializării și gradării lezionale:

Clasificarea descriptivă este abandonată în favoarea unor *criterii cantitative de evaluare histologică*, structurate în sisteme de stadializare și gradare lezionale. Cel mai răspândit sistem este **scorul Knodell**, care apreciază activitatea histologică prin cuantificarea a patru modificări lezionale:

- necroză periportală și în punte,
- necroză intralobulară,
- inflamație portală,
- fibroză.

## HEPATITA CRONICĂ PERSISTENTĂ

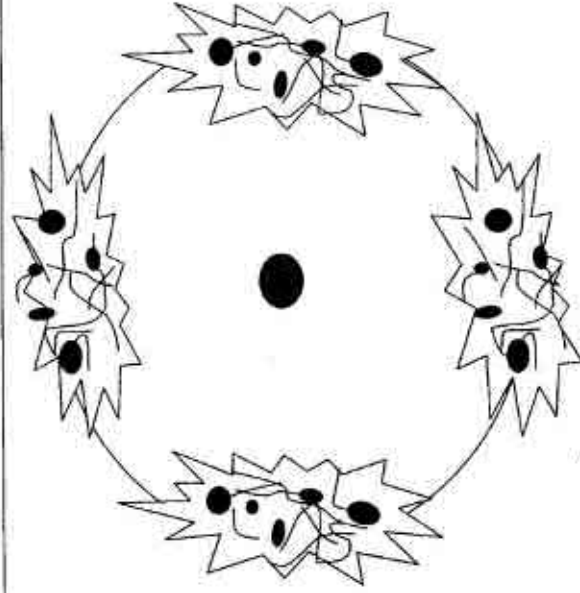
Se caracterizează prin prezența unui infiltrat inflamator, cu celule mononucleare în spațiile porte, cu respectarea plăcii limitante, păstrarea arhitectonicii lobulare și absența fibrozei.



SPAȚIUL PORT



## HEPATITA CRONICĂ ACTIVĂ

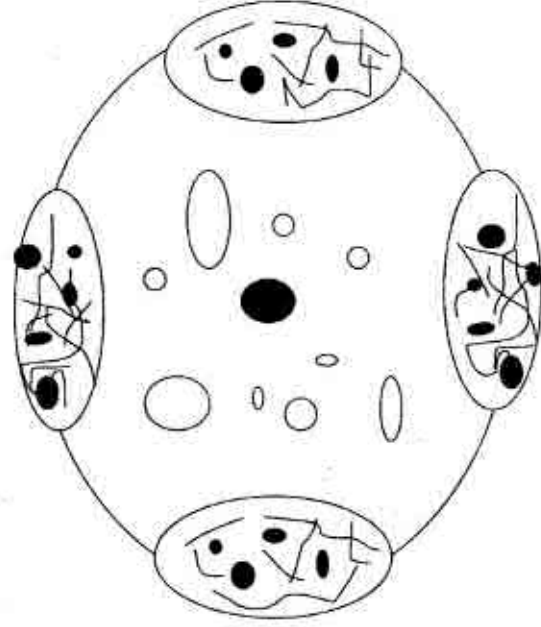


Se caracterizează prin existența periportală, inter- și intralobulară a unui infiltrat inflamator limfo- și plasmocitar și prezența **piecemeal necrosis**, care constituie marca histologică a acestui tip lezional.

În cadrul hepatitei cronice active morfologic se individualizează 2 grade de severitate:

- **forma ușoară**, în care trăsătura dominantă este **piecemeal necrosis**;
- **forma severă**, cu formare de **septe fibroase**, care se extind în interiorul lobului cu formare de rozete, cu **necroză confluentă sau în punte**.

## HEPATITA CRONICĂ LOBULARĂ



În această formă leziunile morfologice se aseamănă **histologic cu hepatita acută, dar persistă mai mult de 6 luni.** Se caracterizează prin: inflamație intralobulară și necroză focală. Nu se înregistrează prezența *piecemeal necrosis*, necrozei confluențe sau în punte și a fibrozei.

## HEPATITA CRONICĂ SEPTALĂ

Noțiunea desemnează formarea de **septe neinflamatorii**, ca dominantă lezională, dar fără restructurarea arhitectonicii lobulare. Poate reprezenta leziuni reziduale ale hepatitei cronice persistente sau active.

# CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE

## octombrie Los Angeles SUA 1994

1. Hepatita autoimună

Tipul I

Tipul II

Tipul III

Este o clasificare ce îmbină criteriile histologice cu cele etiologice.

2. Hepatita cronică B

3. Hepatita cronică D

4. Hepatita cronică C

5. Hepatita cronică neclasificabilă ca virală sau autoimună – 10-25%

6. Hepatita cronică drog-indusă (medicamentoasă)

7. Ciroza biliară primitivă

8. Colangita sclerozantă primitivă

9. Boala Wilson

10. Boală hepatică prin defect de alfa 1 antitripsină

**Hepatitele autoimune** Hepatita predominant periportală, de obicei cu hiperamaglobulinemie și autoanticorpi, care sunt sensibile la terapia imunosupresivă în cele mai multe cazuri. Boala este considerată "a prion" cronică, dar este acceptată și descrierea care să o deosebească de forma acută. Dacă este prezentă ciroza, acest fapt trebuie să fie specificat.

**Hepatita cronică B** Se definește ca o boală cronică a ficatului de tip inflamator, cauzată de virusul hepatitei B, durează șase luni sau mai mult, are potențial evolutiv spre ciroză sau este asociată cu ciroza.

**Hepatita cronică D** Boală inflamatorie a ficatului cauzată de virusul hepatitei D, în legătură cu infecția HBV, care durează șase luni sau mai mult, cu potențial evolutiv spre ciroză, sau asociată cu ciroza.

**Hepatita cronică C** Boală inflamatorie a ficatului cauzată de virusul hepatitei C, care durează șase luni sau mai mult, cu potențial evolutiv spre ciroză sau asociată cu ciroza.

**Ciroza biliară primitivă** Colestază cronică granulomatoasă și boala inflamatorie distructivă a canalelor biliare interlobulare și septale, probabil produsă prin autoimunitate, cu potențial evolutiv spre ciroză sau asociată cu ciroza.

**Colangita primară sclerozantă** Inflamație cronică fibrozantă progresivă a canalelor biliare, care afectează concomitent sistemele canalelor biliare extrahepatice și intrahepatice ducând la ciroza biliară și insuficiența hepatică. Cauza este necunoscută.

**Boala Wilson a ficatului** Boală cronică de ficat, cauzată de o tuburare autosomal-recesivă a metabolismului cuprului, cu potențial de evoluție spre o insuficiență hepatică fulminantă sau spre o hepatită cronică sau ciroză sau asociere dintre acestea. Gena defectivă - pe brațul lung al cromozomului 13.

**Hepatita cronică neclasificabilă** Boală inflamatorie a ficatului care durează șase luni sau mai mult și apare, ca fiind cauzată de un virus hepatic sau prin autoimunitate, dar pentru care nu există o distincție clară între aceste două etiologii.

**Hepatita cronică medicamentoasă** Boală inflamatorie a ficatului care durează șase luni sau mai mult. Se dezvoltă ca efect advers al medicamentului prin: 1. Efect toxic direct al medicamentului sau al metabolizilor săi; 2. Răspuns idiosincrazic la medicament sau la metabolizii săi.

# VIRUSURILE HEPATICE, IMPLICAREA ÎN CRONICIZARE, DIAGNOSTICUL SEROLOGIC

(după Krugman, 1992 și Hsiang lu Lin, 1997)

Tipul	HBV	HDV	HCV	G(GB-C)
Descoperitor	Blumberg 1964	Rizzetto 1977	Choo 1989	Simons 1995
Familia	hepadnavirus	Virus defectiv "satelit", are nevoie de "virus helper (HBV)	flavivirus	flavivirus
Genomul	ADN	ARN	ARN	ARN
Mutații	Posibili	Nu	Posibil	Nu
Boală clinică	Simptomatică sau asimptomatică	-Acută coinfecție, suprainfecție -Cronică	-discretă, atipică	-acută -posibil cronică
Mortalitate (fulminante)	1-2% sau mai mult	2-20%	1-2% sau mai mult	?
Cronicizare	-Da 10-80% -Hepatocarcinom	-Da 70-80% -Hepatocarcinom	-Da >50% -Hepatocarcinom	Da

# VIRUSURILE HEPATICE, IMPLICAREA ÎN CRONICIZARE, DIAGNOSTICUL SEROLOGIC

(după Krugman, 1992 și Hsiang lu Lin, 1997)

Tipul	HBV	HDV	HCV	G(GB-C)
Imunizare -Homologă -heterologă	Da Nu	Da Nu	Da Nu	?
Diagnostic	ADN (PCR); Ag HBs Ac anti HBc - IgM -IgG Ag HBe AgHBc hepatocitar	-Ac IgM (boala acută) -Ag hepatocitar (boala cronică și acută) -Ac Ig A (boala cronică)	ARN HCV(PCR) -Genotipare Ac HCV - ELISA - RIBA -Serotipare	ARN HGV (PCR)
Mecanism	Imunitate umorală și celulară	Direct citopatic	Direct citopatic Imun	Direct citopatic
Manifestări extrahepatice	Da	Nu	Frecvent asociată cu HAI	Da
Transmitere	Parenteral Intimal Mamă-copil	parenteral	Parenteral Intimal vertical	Parenteral Percutan

# CARACTERELE DIFERITOR TIPURI ETIOLOGICE DE HEPATITE VIRALE

(modificat după Chapei și Haeney, 1993)

	VHA	VHB	VHC	VHD	VHE	VHG
Tipul genomului viral	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN	ARN
Incubație medie Limite (în zile)	30 15-45	70 50-180	50 15-120	70 50-180		? 50-180
Vârsta pacienților	Copii Adulți Tineri	Oricare 15-30 ani	Oricare	Oricare	Oricare	Oricare
Mod de transmitere	+++	+	-	+/-	+++	?
Fecal-orală	+	+++	+++	+++	+	+++
Parenterală	-	++	+	++	-	?
Sexuală	-	+++	+	?	-	-
Verticală						
Severitate	Ușoară	Uneori severa	Frecvent asimpto- Matică	Crește severitatea hepatitei B	Severa la gravide	Uneori severa

	VHA	VHB	VHC	VCD	VHE	VHG
Debut	Brusc	Insedios	Insedios	Insedios/ fulminant	Brusc	Insedios
Febra peste 38°C	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Icter	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Cronicizare	Rar	5-10%	30-50% (20%- ciroza)	>10%	rar	?
Complicaiji extrahepatice	Rare	frecvent	frecvente	?	rare	?
Dezvoltarea hepatomului	Foarte rar	frecvent	frecvent	?	-	?
Transaminaze crescute	1-3 sapt.	>1-6 luni	>1-6 luni	>1-6 luni	-	?
Bilirubina serica.	+	+normal	+normal	+normal	+normal	+normal
Prezența în: singe scaun saliva lichid seminal	3 sapt. 4 sapt. Rar (saliva)	Luni, ani Absent Frecvent	Luni, ani Absent <b>Frecvent</b>	Luni/ani ? ?	Sapt. Prezent rar	Luni/ani ? ?



# Scorul KNODELL (Hepatology, 1981)

29

În serviciile de hepatologie, diagnosticul și terapia se recomandă și se apreciază prin determinarea gradului și stadiului leziunilor histologice

## 1. NECROZĂ PERIportală ȘI NECROZĂ ÎN PUNTE

- 0 • NP absentă
- 1 • NP minimă
- 3 • NP moderată (<50% SP)
- 4 • NP severă (>50% SP)
- 5 • NP moderată și necroză în punte
- 6 • NP severă și necroză în punte
- 10 • Necroză multilobulară

## 2. LEZIUNI DEGENERATIVE ȘI NECROZĂ LOBULARĂ

- 0 • Absentă
- 1 • Minimă (corpi acidofili, celule balonizate în <1/4 lobuli)
- 3 • Moderate (atinge 1/4 - 2/3 din lobuli)
- 4 • Severe (> 2/3 lobuli)

## 4. FIBROZĂ

- 0 Absentă
- 1 Fibroză portală minimă
- 1 Fibroză în spațiul Disse
- 3 Fibroză în punte
- 4 Ciroză

## 3. INFLAMAȚIE PORTALĂ

- 0 • Absentă
- 1 • Minimă (câteva celule inflamatorii în <1/4 SP)
- 3 • Moderată (numeroase celule inflamatorii în 1/4 - 2/3 SP)
- 4 • Severă (grămezi compacte de celule inflamatorii în 2/3 SP)

### CONCLUZIE:

Scorul activității: 1+2+3; Scorul fibrozei: 4

Scor final: 7-10 = HCP

Scor final: > 14 = HCA

# GRILĂ "METAVIR"

versiune simplificată (Hepatology, 1994)

I. IDENTIFICARE

II. INTERPRETABILITATE

III. LUNGIME FRAGMENT (în mm)

DISPERSIE DA-NU

IV. FIBROZA (SP, SEPT, CIROZĂ)

V. INFLAMAȚIE

VI. NECROZĂ

VII. STEATOZĂ

VIII. CLASIFICARE

IX. CIROZĂ

0 - SPN

1 - SP

2 - SP> + sept

3 - SEPTALĂ

4 - CIROZĂ

1. Cuantificarea generală 0, 1, 2, 3 (severă)  
2. Noduli limfoizi 0, 1, 2, 3 (cu centru germinativ)

1. Parcelară periportală sau periseptală 0, 1, 2, 3  
2. Necroză acidofilă intralobulară 0, 1, 2

0=abs; 1=<10%; 2=10-30%; 3=>30%

0. HC fără activitate histopatologică  
1. HC cu activitate minimă  
2. HC cu activitate moderată  
3. HC cu activitate severă  
4. HC lobulară

0=nu  
1= posibilă  
2=certă

HC: (V+IV)

A0=fără activitate  
A1=activitate minimă  
A2=activitate moderată  
A3=activitate severă

FO=FF  
F1=FP  
F2=FP+S  
F3=FS  
F4=C

X. CONCLUZII:

IV+VII



Fără	0
Necroză parcellară (piecemeal necrosis = PN) discretă	1
PN moderată (<50% din hepatocitele ce înconjoară spațiile porte)	3
PN marcată (>50% din hepatocitele ce înconjoară spațiile porte)	4
PN moderată + necroză în punte	5
PN marcată + necroză în punte	6
Necroză multilobulară (lobuli în continuitate)	10

Necroza periportală +/- necroza în punte

Fără	0
Discretă (corpi acidofili, balonizări, necroză focală, în 1/3 di lobuli sau noduli)	1
Moderată (între 1/3 și 2/3 din lobuli sau noduli)	3
Marcată (peste 2/3 din lobuli sau noduli)	4

Necroza focală și degenerescența grasă

Fără	0
Discretă (mai puțin de 1/3 din spațiile porte)	1
Moderată (între 1/3 și 2/3 din spațiile porte)	3
Marcată (mai mult de 2/3 din spațiile porte)	4

Inflamația portală

Fără	0
Expansiunea fibroasă a spațiilor porte	1
Fibroză în punte (porto-portală, porto-suprahepatică)	3
Ciroză	4

Fibroza

# SCORUL PRODROMOS HYTROGLOU

(New York, 1995)

Acest scor simplu, semnificativ poate fi folosit pentru standardizare diagnostică.

GRADUL ACTIVITĂȚII NECRO- INFLAMATORII		STADIUL FIBROZEI
0	FĂRĂ ACTIVITATE NECRO- INFLAMATORIE	0 FĂRĂ FIBROZĂ
1	PIECE-MEAL NECROSIS, ACTIVITATE LOBULARĂ UȘOARĂ	1 FIBROZĂ UȘOARĂ (PORTALĂ, FĂRĂ SEPTURI)
2	PIECE-MEAL NECROSIS, ACTIVITATE LOBULARĂ MODERATĂ	2 FIBROZĂ MODERATĂ (SEPTURI ÎN LOBULI FĂRĂ RELAȚIE CU VENULELE HEPATICE TERMINALE ȘI ALTE SPAȚII PORTE)
3	PIECE-MEAL NECROSIS SEVER + ACTIVITATE LOBULARĂ ± BRIDGING NECROSIS	3 FIBROZĂ SEVERĂ (TRANZIȚIE LA CIROZĂ)
		4 CIROZĂ

## SINDROAMELE CLINICE GENERALE ALE HC ȘI CH

---

- Asteno-vegetativ;
- Dispeptic;
- Hepatomegalie;
- Algie;
- Disnutriție;
- Icter;
- Colestaza (prurit cutanat, xantome, xantelasme);
- Splenomegalie;
- Hipertermie;
- Artralgie;
- Hemoragic;
- Fenomenele sistemice extrahepatice;
- Endocrinopatie (ginecomastie, atrofie testiculară);
- Simptomele hipertensiunii portale;
- Simptomele insuficienței hepatice

## SIMPTOME ÎN PERIOADA DE STARE

În perioada de stare, tabloul clinic este polimorf și cuprinde:

- Semne generale
- Semne digestive
- Semne sistemice extrahepatice

### SEMNELE GENERALE

Se pot manifesta divers, variind de la discrete până la evidente. Pot fi unice sau incluse într-un cadru simptomatic mai amplu

**Bolnavii se plâng de:**

Anorexie  
Astenie  
Somnolență postprandială  
Nervozitate, tulburări comportamentale  
Subfebrilități nemotivate

### SEMNELE DIGESTIVE

- Dureri abdominale nesistemizate;
- Hepatalgii de efort;
- Sindrom dispeptic;
- Intoleranțe digestive selective;
- Meteorism abdominal;
- Icter sclero-tegumentar discret, cu accentuări în pusee declanșate de eforturi, infecții și cu caracter recidivant în 1/3 cazuri;
- Scaune decolorate;
- Hepatomegalie (lob drept și stâng) în 90% cazuri;
- Consistența ficatului crescută;
- Suprafața ficatului regulată, dar marginea anterioară fermă, ascuțită, sensibilă la palpare;
- Splenomegalia moderată în 50% cazuri.

# SEMNELE SISTEMICE EXTRAHEPATICE

## CUTANATE

- Moluscum
- Xantelasme
- Papule inflamatorii
- Angioame difuze
- Eritem palmar și plantar
- Acnee facială și trunchiulară
- Steluțe vasculare
- Eritroză facială
- Vitiligo
- Vergeturi
- Urticarie
- Lupus eritematos (eritem tipic)
- Eritem nodos (15% din cazuri)
- Vasculite
- Alopecie
- Lichen plan

Citate în 25% din cazuri au o mare importanță în diagnostic și confirmă patogenia imună prin boală de bază (HAL) sau prin autoimunitatea declanșată de virusuri B, G, toxice, medicație antivirală, hepatita cu VHC.

## OSTEO-ARTICULARE

- Artralгии
- Artrite (25% din cazuri)
- Semne de rahitism
- Osteoporoze, dureri osoase
- diafizare

## RENALE

- Urini hipercrome
- Proteinurie
- Hematurie
- Glomerulonefrite (membranoase, membranoproliferative)
- Tendință la oligurie

## MUSCULARE

- Mialgii
- Miozite
- Polimiozite
- Hipotonie musculară

# SEMNE SISTEMICE EXTRAHEPATICE

## DIGESTIVE

- Colite ulceroase
- Esofagite (pirozis, dureri retrosternale)
- Ulcer duodenal
- Litiază biliară
- Semne de reflux gastro-esofagian
- și bilio-gastric

## PLEURO-PULMONARE

- Tuse rebelă
- Pleurezii
- Wheezing
- Dispnee progresivă
- Semne de hipoxie cronică
- în HC cirogenă (degete
- hipocractice, cianoză,
- scăderea saturației în O<sub>2</sub>

## HEMATOLOGICE

- Anemii hemolitice
- sau macrocitare
- Trombocitopenii
- Tulburări de hemostază
- Leucopenii

## ENDOCRINE

- Hipercorticism (acnee, hiperpilozitate)
- Tiroidită (atenție la medicația antivirală!)
- Diabet zaharat
- Tulburări de creștere
- Dismenoree, hipomenoree
- Tulburări de pubertate (pubertate întârziată)
- Ginecomastie

## OCULARE

- Iridociclită
- Cataractă
- Uveită

## CARDIACE

- Tulburări de ritm
- Miocardiopatii dilatative în inf.HIV sau
- declanșate de medicația antivirală



# MANIFESTĂRI SISTEMICE EXTRAHEPATICE ÎN HC VIRALE

## Manifestări cutanate

### În infecția VHB

- urticarie;
- eriteme scarlatiniforme;
- edem angioneurotic;
- acrodematita Gianotti-Crosti;
- vasculite: - panarteriita nodoasă; purpura Schonlein-Henoch;
- boala Dering-Brocq;
- vitiligo;
- hipermelanoze;
- psoriazis după tratament cu IFN.

### În infecția VHC

- vasculite;
- crioglobulinemie cu fenomene Raynaud;
- vitiligo;
- dermatite de sensibilizare.

## Manifestări renale

### În infecția VHB

- glomerulonefrita extramembranoasă tip II și III;
- glomerulonefrita mezangială;
- nefropatia cu IgA;
- glomerulonefrita membrano-proliferativă.

### În infecția VHC

- glomerulonefrita endocapilară;
- glomerulonefrita membranoasă;
- glomerulonefrita membrano-proliferativă.

### În coinfecțiile cu HIV

Nefropatia HIV

### În infecția cu VHA

Glomerulonefrita mezangială cu IgA

# MANIFESTĂRI SISTEMICE EXTRAHEPATICE ÎN HC VIRALE

## Manifestări musculo-articulare

### În infecția VHB

- sindroame artrită-dermatită;
- artrita post-vaccinală VHB;
- artrita reumatoidă;
- miozite;
- dermatomiozite;
- hipotonii-miopatii.

### In infecția VHC

- artrita+crioglobulinemie (uneori în asociere cu manifestări cutanate);
- miozita-dermatomiozita;
- manifestări neurologice imune;
- sindrom Guillain-Barre (VHC este trigger al polineuropatiei acute demielinizante).

### În coinfecții virale (VHB+HIV; VHC+HIV; VHB+VHC+HIV)

- artropatii cu evoluție invalidantă;
- miopatii;
- neuropatii cu afectare musculară secundară.

### Manifestări hematologice

- anemii hemolitice;
- aplazia medulară;
- purpura trombocitopenică;
- crioglobulinemia tip II și III.

### Manifestări endocrine

- tireoidite (VHC);
- diabet zaharat.

### Manifestări salivare și lacrimale

Manifestări parotidice; splenice; ganglionare; pneumonare

## INDUSE DE TERAPIA ANTIVIRALA ȘI IMUNOSUPRESIVĂ

### SEMNE ALE BOLII

#### SEMNE CLINICE OBIȘNUITE

- Astenie
- Hepatomegalie consistentă
- Icter, subicter
- Splenomegalie discretă
- Sindrom algodispeptic

- Influenzae-like
- Nervozitate
- Randament de lucru scăzut
- Anorexie
- Slăbire

#### SEMNE CLINICE SISTEMICE

- Vasculită
- Acrodermatită
- Vitiligo
- Alopecie
- Edeme
- Hematurie
- Retard psiho-motor
- Alte semne neurologice
- Hemoliză (paloare)
- Sindrom hemoragiar
- Pubertate întârziată
- Semne oculare

- Dureri abdominale
- Infecții urinare, pulmonare, otice
- Sindrom hemoragiar (trombocitopenie)
- Semne de autoimunitate
- Convulsii
- Afectare cardiacă
- Semne de decompensare icter

#### SEMNE CLINICE DE ALERTĂ

- Neurologice brusc instalate
- Oligurie
- Vărsături

- Hemoragie digestivă
- Splenomegalie >gr.II
- Adenomegalie - infecții

- Ascită, febră
- Sindrom hemoragiar intens
- Răsunet nutrițional important

# SINDROAMELE PRINCIPALE ALE DIAGNOSTICULUI DE LABORATOR

## S. CITOLITIC

↑ ALT, AST, LDH(4,5),  
monofosfataldolaza, arginaza,  
glucozo-6-fosfataza, histidaza,  
sorbitoldehidrogenaza, Fe.

## S. IMUNO-INFLAMATOR

↑ Leu, nesegmentate, limfocite, VSH,  
ac.sialici, globulinele, proba cu timol,  
haptoglobina, lizocimul, complement  
C3, IgA, IgM, IgG, auto-Ac.

## S. DISHORMONOZEI

Toleranța la glucoză, IIR, peptidul-C,  
TSH, ACTH, cortizol, T3, T4, etc.

## S. COLESTATIC

↑ Bilirubina, fosfataza alcalină, 5-  
nucleotidaza, GGTP, colesterol, acizii  
colici,  $\beta$ -LP, trigliceridele,  
fosfolipidele.

## S. INSUFICIENȚEI HEPATO- CELULARE (HEPATOPRIV)

↓ Proteina sumară, protrombina,  
albuminele, factorii de coagulare,  
fibrinogenul, ceruloplasmina, proba  
cu brom-sulfaleină.

## S. DE ȘUNTARE PORTO-CAVĂ

↑ Amoniacul și derivații lui, fenolul,  
aminoacizi (triptofan, tirozin,  
metionin, fenilalanin).

# LOCALIZAREA ÎN ORGANELE HEPATOCITULUI A SPECTRULUI DE PROBE HEPATICE ȘI ROLUL LOR FUNCȚIONAL DE BAZĂ

ENZIMELE	NUCLEU	CITOSOL	MITOCONDRII	RETICUL ENDOPLASMATIC	
				neted	ribosomi
LDH	+	+	+	-	-
LDH 5	+	++	+		
FA	+	+	-	-	+
AST	-	++	+	-	-
ALT	-	+++	-	+	-
F-1-FA	-	+++	-		
1,6 difosfaldolaza	+	++	+	-	-
Histidaza		+	++		
Albuminele		+	++		+
Arginaza	+++	+	±	++	

## LOCALIZAREA ÎN ORGANELELE HEPATOCITULUI A SPECTRULUI DE PROBE HEPATICE ȘI ROLUL LOR FUNCȚIONAL DE BAZĂ

ENZIMELE	NUCLEU	CITOSOL	MITOCONDRII	RETICUL ENDOPLASMATIC	
				neted	ribosomi
	Păstrarea și transmiterea informației genetice	Enzime, glicoliză	Oxidare celulară, asigurarea cu energie, păstrarea și transmiterea informației genetice	Sinteza lipidelor, transportul proteinelor	Biosinteza proteinelor
Glicoproteide				+	
Lipoproteide				+	
G-6-fosfataza				+	
Colesterol				+	
Colinesteraza	±		±		+++
Protrombina					+
Heparina					+
Fibrinogen					+
- Globulinele					+

Se evaluează curent prin dozarea transaminazelor. Creșterea acestora comportă valori mari în hepatitele acute (>10N), iar în hepatitele cronice fac dovada reacției agresive a hepatocitului, care determină un sindrom umoral specific, după ce constituenții majori hepatocitari traversează membrana celulară. Sindromul citolitic este direct proporțional cu intensitatea agresiunii și reprezintă dovada depășirii stadiului infrastructural lezional.

#### Enzimele indicatoare

cu semnificație pentru hepatocitoliză, nu sunt întotdeauna organ-specifice și trebuie interpretate în grup ("grupaj enzimatic"):

- ALT > 40 U/l
- AST > 30 U/l
- OCT > 125 U/l
- 5 Izo LDH > 5%

Dintre acestea ALT și AST sunt parametrii cei mai folosiți, datorită corelației clasice cu necroza. Valorile transaminazelor au importanță în câteva momente-cheie ale bilanțului bolnavului:

- la stabilirea diagnosticului pozitiv;
- la aprecierea stadiului a evoluției;
- la aprecierea terapiei eficiente sau eșec, recădere;
- markeri pentru noi factori de agresiune.

De o mare importanță este aprecierea comportamentului transaminazelor în cursul terapiei cu antivirale sau a imunosupresivelor. Astfel, în hepatita cronică B, acest comportament este factor predictiv de răspuns eficient, dacă are valori mari inițial, dacă valorile cresc (tranzitor) în luna 2-3 de tratament (clearance viral B). În hepatita cronică C, valorile sunt fluctuante, mai mici, iar creșterea în timpul tratamentului semnifică fie recăderea, fie apariția anticorpilor anti Interferon. Creșterea "nejustificată" în evoluție impune reconsiderarea diagnosticului, afirmarea eșecului terapiei sau intervenția unui nou factor de agresiune.

#### Sideremia

Este considerat parametru fidel al citolizei și cu mare specificitate, se află, de fapt, sub multiple influențe. Factorii care o condiționează în hepatita cronică sunt: mici hemolize, eliberarea de legătură feritinică, creșterea absorbției intestinale a fierului exogen, fixarea în sistemul reticulohistiocitar. Condiționarea multiplă a nivelului sideremiei îi conferă un indice redus de specificitate.

#### OCT (Omitin carbamil transferaza)

De obicei valorile sale corelează nivelurile AST, în afara cazurilor cu citolize reactive.

#### Prealbumina

Reprezintă o fracție proteică. În HCA există un paralelism între scăderea prealbuminei, inflamație și citoliză. În HCP, valorile sunt fără semnificație.

# INDICATORII SINDROMULUI CITOLITIC

DENUMIREA	Descrierea	Normele
<p>ALT (alanin- amino- transferaza)</p>	<p>Catalizează transferul grupului aminoric de la alanină la alfa-cetoglutarat. ALT se depistează în mușchii scheletului, ficat, cord. În mușchii cardiaci ALT este mai puțin decât AST. De asemenea cantități mici de ALT sunt în pancreas, splină, plămâni. Cele mai mari concentrații de ALT sunt în ficat. În patologia hepatică în prezența citolizei, în primul rând, crește ALT. (mai ales în hepatitele acute), deoarece enzima este localizată în citoplasmă și este rapid eliminată din celulă în sânge.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- În perioada acută a hepatitelor virale (cu excepția formelor grave) coeficientul de Ritis variază 0,55 – 0,65. în formele grave – 0,83</li> <li>- Pentru afectarea alcoolică a ficatului coeficientul de Ritis &gt;2</li> <li>- hepatitele cronice se caracterizează prin fermentemie moderată</li> <li>- În cirozele hepatice latente activitatea enzimelor poate fi normală. În formele active activitatea lor crește, dar nesemnificativ.</li> </ul>	<p>7-40 U/l (0,1-0,45 mcmol/g.l – prin metoda unificată Reitman- Frenkel)</p>
<p>AST (aspartat- amino- transferaza)</p>	<p>Catalizează transferul grupului aminoric de pe asparaginat pe alfa-cetoglutarat. Este răspândită în țesuturile omului (cord, ficat, mușchii scheletici, rinichi, pancreas, pulmoni, etc.). Are izoenzime mitocondriale și citoplasmice. În mod normal, serul conține numai izoenzima citoplasmatică.</p> <p>Activitatea AST crește într-un șir de patologii, mai ales în leziunile țesuturilor bogate în această enzimă. Cele mai semnificative valori de AST se depistează în leziunile miocardului (IMA).</p> <p>Este binevenită aprecierea concomitentă a activității ALT și AST: informație despre localizarea și profunzimea leziunilor, activitatea procesului patologic. Coeficientul de Ritis (AST/ALT) normal = 1,33. Pentru patologia cardiacă este caracteristică creșterea coeficientului, iar pentru maladiile hepatice – scăderea lui.</p>	<p>10-30 U/l (0,1-0,68 mcmol/g. l – prin metoda unificată Reitman- Frenkel)</p>
<p>LDH (lactat- dehidrogena- za)</p>	<p>Catalizează reversibil oxidarea L-lactatului în acid piruvic. Este activă în rinichi, miocard, mușchi scheletici, ficat, eritrocite. Se cunosc 5 izoenzime LDH. În țesuturile cu metabolism predominant aerob (cordul, creierul, rinichi) prevealează activitatea izoenzimelor LDH1 și LDH2. În țesuturile cu metabolism anaerob (ficat, mușchii scheletului) – LDH3 și LDH4.</p>	<p>240-480 U/l</p>



### Bilirubina

Creșterea bilirubinei și modificarea profilului fracțiunilor sale, având expresia clinică de icter, este dependentă de nivelul afectării primare în metabolismul bilirubinei (prehepatic, hepatic, subhepatic). În hepatitele cronice și cirozele hepatice cel mai des apare icterul hepatic (premicrosomal, postmicrosomal).

- Hemolizele și defectele de preluare (icter premicrosomal) apar în special în formele cu ciroză și HCA
- Icterele postmicrosomale apar prin leziuni celulare din hepatopatiile cronice.

### Fosfataza alcalină

Creșterile enzimei sunt dependente de etapa metabolică a eliminării biliare a pigmentului, după preluarea microsomală și conjugarea sa hepatică. Fosfataza alcalină a fost considerată inițial o enzimă de excreție, dar s-a dovedit că este și de sinteză hepatică (pe lângă cea osteoblastică și intestinală). Creșterea ei poate fi explicată deci de obstrucții, dar și de sinteza crescută prin proliferare canaliculară.

### Coolesterolul

În prezența sindromului colestatic colesteroul poate crește, în afara situațiilor cu fenomen hepatopriv de scădere a esterificării în leziunile parenchimotoase.

### 5' nucleotidaza

Este sintetizată în canalicii biliari. Este de mare interes, deoarece nu este influențată de leziunile osoase. Poate departaja icterele prin proliferări canaliculare de cele prin leziuni hepato-celulare. Se remarcă o mare specificitate prin corelația evidentă cu formele colestatice de boală, spre deosebire de colesterol. Predomină în ciroze (66,6%) și HCA (30%).

### Valorile foarte mari pot pune următoarele

#### probleme:

- forme de tranziție între HC activă și ciroză;
- obstrucții biliare în formele colestatice;
- episoade evolutive ale bolii;
- fibroza;
- osteopenia din rahitismul cu patogenie hepatică;
- steatoze;
- creșterea intensă a copilului.

## INDICATORII SINDROMULUI DE COLESTAZĂ

DENUMIREA	Descrierea	Normele
Bilirubina totală, neconjugată, conjugată	Dozarea bilirubinei totale, directe și indirecte este obligatorie pentru diagnosticul icterelor. Severitatea icterului este caracterizată de nivelul hiperbilirubinemiei. Icterul este apreciat ca ușor, atunci când nivelul bilirubinei în serul sanguin nu depășește 85 mcmol/l; icter moderat – 86-170 mcmol/l; în icterul sever bilirubina este mai mare de 171 mcmol/l.	8,5-20,5mcmol/l 2,14-5,13 6,41-15,39
Colesterolul total	Ficatul este sursa majoră de colesterol endogen circulant și este după sistemul nervos, organul cel mai bogat în colesterol. Creșterea nivelului plasmatic al colesterolului în colestază se explică prin regurgitarea fracțiunii sale libere în circulație, sinteză hepatică crescută și activitate LCAT plasmatică redusă.	180-250 mg% 3,63-5,2 mmol/l
β-lipoproteide	Corespund lipoproteinelor cu densitate joasă. creșc. în colestază.	3,0-4,5 g/l
Fosfolipide tot	Peste 90% din fosfolipidele plasmaticе sunt de origine hepatică. Cresc în colestază.	1,25-2,75 g/l
Trigliceridele	Tind să crească în bolile hepatice și în icterul mecanic, excesul găsindu-se în absența fracțiunii pre-β-lipoproteinelor.	0,45-2,3 mmol/l
Fosfatiza alcalină	În ficat FA se găsește în microvilozitățile canalelor biliare și la polul sinusoidal al hepatocitelor. FA serică este alcătuită din trei forme izoenzimaticе: hepatobiliară, osoasă și intestinală, la care se adaugă în cursul sarcinii cea placentară. Valorile crescute ale FA se interpretează în context clinic cu celelalte enzime de colestază: GGTP, LAP, 5-N, precum și cu bilirubina.	14-18 UI/l
GGTP (γ-glutamyl-transpeptidaza)	Este localizată în special în microsomi hepatici, renali, pancreatici, intestinali și prostatici. S-a înregistrat activitatea GGTP și în membranele celor mai mici canale biliare. În bilă activitatea sa este de aproximativ 100 ori mai înaltă decât în ser. S-au descris mai multe izoenzime, dar fără specificitate de țesut. Activitatea GGTP poate crește atât în cadrul sindromului de citoliză (cu o sensibilitate mai redusă decât a transaminazelor), dar și în colestază. GGTP este considerată o enzimă de colestază, dar și un bun marker al bolii hepatice de cauză etanolică, un indicator în monitorizarea curelor de dezintoxicare.	10,4-33,8 UI/l (b) 8,8-22,0 UI/l (f)
5-nucleotidaza	5-NT este o fosfatază alcalină care desface nucleotidele și este prezentă în toate țesuturile, dar mai ales în membrana capilarelor biliare și în sinusoidale hepatice. Crește paralel cu FA și nu este influențată de afecțiunile osoase. Creșterea FA de origine hepatică, cu valori normale ale 5-NT serice, poate semnifica regenerarea hepatică.	2-17 UI/l



Apare datorită conflictului dintre mezenchim și parenchim și este elementul lezional principal în producerea și evoluția hepatitei cronice.

## Hipergamaglobulinemia

Este semnul biologic clasic de apreciere a inflamației mezenchimale.

Valorile normale pentru proteinele totale sunt de 75 g‰

- albumina = 55% ± 5
- globulinele = 45% ± 5
- raportul A/G > 1

Starea patologică tipică este reprezentată de:

- scăderea albuminelor < 50%
- creșterea globulinelor > 50%
- raportul A/G < 1

Electroforeza normală permite izolarea albuminelor și 4 fracții globulinice:

- $\alpha 1$  globuline = 4-6 g ‰
- $\alpha 2$  globuline = 7-9 g ‰
- $\beta$  globuline = 12-14 g ‰
- $\gamma$  globuline = 16-18 g ‰

Se pot întâlni hiper  $\alpha 1$  și  $\alpha 2$  globulinemii sau hiper  $\beta$  și  $\gamma$  globulinemii.

Modificările la nivelul fracțiilor  $\beta$  și  $\gamma$  globulinelor – fenomenul "bloc betagama" este considerat de toți autorii ca un criteriu de evolutivitate imunologic, de apreciere a extinderii infiltratului inflamator în afara spațiului port.

## Thymolul modificat

Atestă o disproteinemie care nu este tipic hepatică.

## Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)

Poate fi crescută, dar fără semnificație cu forma clinică de boală.

# INDICATORII SINDROMULUI DE INFLEMAȚIE MEZENCHIMALĂ

DENUMIREA	Descrierea	Normele
Leucocitele	Leucocitozele deseori sunt rezultatul infecțiilor acute. Este utilă aprecierea formulei leucocitare (raportul procentual al diverselor tipuri de leucocite). Modificările formulei leucocitare se depistează în cadrul diferitor patologii și sunt nespecifice. Pentru procesele inflamatorii acute este caracteristică devierea spre stânga (creșterea nesegmentatelor cu apariția de forme tinere).	4-8x10 <sup>9</sup> /l
Globulinele serice	Procesele inflamatorii se însoțesc de creșterea globulinelor serice. A1-globulinele cresc în procesele acute și acutizarea celor cronice, în leziuni hepatice, toate tipurile de distrucție tisulară sau proliferare celulară. α2-globulinele cresc în procesele acute, mai ales în procesele exudative și purulente, în patologiiile cu implicarea sistemului conjunctiv, tumori maligne. β-globulinele cresc în hiperlipoproteinemii primare și secundare, maladii hepatice, sindrom nefrotic, hipotireoză, etc. γ-globulinele sunt reprezentate de Ig A, M, G, E. γ-globulinele cresc în procesele inflamatorii.	15-22%
Acizii sialici	Cresc în procesele inflamatorii	180-230un
Haptoglobina	Este un glicoproteid plasmatic care se cuplează specific cu hemoglobina. Funcția fiziologică de bază a haptoglobinei este păstrarea fierului în organism, în plus frânează procesele de POL. Este proteina fazelor acute a inflamației. Nivelul ei crește datorită stimulării hepatocitelor de către IL.	150-2000 mg/l
Titrul activității serice a complementului	Titrul complementului în ser permite aprecierea componentelor terminale ale complementului în activarea lui pe cale clasică sau alternativă. Orice proces inflamator, la un răspuns imun adecvat, se însoțește de creșterea titrului complementului. Reducerea titrului dă dovadă de funcția insuficientă a complementului și a citotoxicității dependente de complement, fapt care duce la acumularea complexelor imune și cronicizarea procesului inflamator. Titrele complementului cresc în maladii alergice și autoalergice.	70-140 Un/ml
Imunoglobuline serice	IgA – secretor, este sintetizat de celulele mucoaselor. IgM primele se sintetizează în infecțiile acute. IgG – componentul principal al răspunsului imun umoral, cresc în infecțiile cronice.	IgA- 0,9-4,5 g/l IgM- 0,5-3,70 g/l IgG - 8-17 g/l

## MODIFICAREA CONCENTRAȚIEI IMUNOGLOBULINELOR ÎN AFECȚIUNILE HEPATICE

PATOLOGIA	IgG	IgA	IgM
Hepatita virală acută	+	N / +	N / ++
Hepatita cronică persistentă (morfologic)	N / +	N	N / +
Hepatita cronică activă (morfologic)	++	+	N / ++
Ciroza hepatică	++	+	+
CBP	N / +	N	+ / ++
Ciroza alcoolică	N / +	++	N / +

## FUNCȚIA DE SINTEZĂ HEPATICĂ

Proteinemie	Complex protrombinc
Serinemie	Colesterol esterificat
Fibrinemie	$\alpha$ 1-globuline

Trebuie apreciată prin valorile parametrilor clasici:

Parametri de apreciere globală a funcției hepatice sunt evocatori pentru intensitatea sindromului hepatopriv:

- Pseudocolinesterazele serice (scad în insuficiența parenchimatooasă cronică)
  - Testul BSP (brom-sulfon-ftalein) crescut >5% la 45 minute
  - Eliminarea lidocainei și formarea MEGX (monoethyl-glicinexyl-ida)
- MEGX este principalul metabolit al lidocainei, formarea sa depinde de activitatea microsomală hepatică. În ciroză formarea MEGX este alterată, iar testul este relevant pentru predicția supraviețuirii imediate – este un test cu valoare prognostică. Testul constă în măsurarea lidocainei și MEGX la 0, 2, 5, 10, 15, 30 minute și la fiecare 30 min (180 min).

- **Scăderea proteinelor totale** sub valoarea normală nu este obligatorie, fiind mai frecventă în ciroze.
- **Hiposerinemie** este utilă pentru sesizarea gradului deficitului de sinteză hepatic. Este valoros raportul serine/globuline, acest raport scade în cadrul sindromului hepatopriv. Scăderile mai importante ale serinelor, sub 30%, cu depășirea limitei la cazurile cu edem, predomină net în ciroză, față de HCA și nu scad în cirozele reactive. Hiposerinemie este posibilă nu numai în deficitul de sinteză hepatică, dar și în malnutriția proteică, pierderi urinare (manifestări extrahepatice).
- **Colesterolul esterificat** în cazurile cu insuficiența funcției hepatice deseori scade, cu excepția cirozelor reactive.
- **Nivelul  $\alpha$ 1-globulinelor** – când există o scădere a lor, situația se explică prin deficit de sinteză. Deși acest parametru nu poate fi considerat fidel în aprecierea sindromului hepatopriv, datorită nespecificității sale.
- **Timpul Quick** – este considerat indice global al factorilor complexului protrombinc, apreciază sinteza factorilor de coagulare (protrombină, proconvertină, f.Stuart, proaccelerină). Prolungire timpului Quick este corelat cu gradul insuficienței hepatice, modificările cele mai frecvente fiind în cirozele hepatice, iar în cirozele reactive – nu este perturbat. Necorelarea timpului Quick prelungit cu timpul de coagulare modificat demonstrează că afectarea coagulabilității globale apare tardiv în hepatitele cronice, de obicei în stadiul de ciroză sau în decompensări fulminante.

DENUMIREA	Descrierea	Normele
Proteina totală	Concentrația totală a proteinelor serice depinde de sinteza și dezintegrarea albuminei și globulinelor. Sinteza proteinelor are loc în celulele reticuloendoteliale și ale ficatului. Pentru afecțiunile hepatice cu insuficiența funcției de sinteză este caracteristică hipoproteinememia. Hipoproteinememia poate să apară și în cazurile de carență proteică în alimentație și în pierderi proteice mari (maladii renale, hemoragii masive, combustii, tumori, ascită).	65-85 g/l
Albuminele serice	Rata albuminelor constituie 60% din totalul de proteine serice. Ficatul sintetizează zilnic circa 15 g albumine. Presiunea oncotică a plasmei în 65-80% este condiționată de albumine.	35-50 g/l
Ureea	Este produsul final al metabolismului proteic. Este eliminată prin filtrație glomerulară, iar 40-50% se reabsoarbe de epitelul canalicular renal și secretată de celulele tubulare. Nivelurile serice ale ureei depind de raportul între procesele de sinteză a ureei și eliminarea ei. În insuficiența hepatică scade producția de uree.	2,5-8,3 mmol/l
Fibrinogen	(Factorul I) — proteină sintetizată de ficat. Se află în stare de diluție în sânge, dar sub acțiunea proceselor enzimactice, sub acțiunea trombinei și a factorului XIIIa se poate transforma în fibrină insolubilă. În afecțiunile hepatice grave cu insuficiența funcției scade concentrația fibrinogenului.	2,0 - 4,0 g/l
Index protrombincic	Sinteza factorilor complexului protrombincic are loc în ficat. În afecțiunile hepatice indexul protrombincic poate servi ca indice al stării funcționale a ficatului. Protrombina scade în ciroze hepatice, hepatite acute, distrofie hepatică subacută, fiind un criteriu de prognostic nefavorabil. Aceste stări trebuie diferențiate de stările condiționate de insuficiența pasajului biliar în intestin cu reducerea absorbției vitaminei K, cum ar fi și în cadrul icterului mecanic.	90-105%
Activitatea colinesterazei	Au fost descrise două tipuri de enzime: acetilcolinesteraza (țesut nervos, mușchi, eritrocite) și pseudocolinesteraza serică (secretată de ficat). Pseudocolinesteraza catalizează reacția de hidroliză a acetilcolinei. Are valoare clinică pentru aprecierea funcției de sinteză hepatică. Valorile scad progresiv în hepatopatiile cronice, atestând lipsa posibilității de regenerare. În formele cirogene există cele mai scăzute nivele.	5300-12900 U/l 350-600 (met. Hestrin)

# TABLOUL BIOLOGIC, HISTOLOGIC ȘI PARACLINIC LA PACIENȚII CU HEPATOPATIE CRONICĂ

- În ansamblu, tabloul biologic reprezintă modalitatea prin care se obțin principalele criterii de diagnostic pozitiv; oferă clinicianului contrargumente pentru numeroasele probleme de diagnostic diferențial; oferă șansa ca prin investigații în dinamică să permită supravegherea în etape a bolnavilor din punctul de vedere al evoluției bolii, al apariției complicațiilor sau ameliorării sub terapie.
- Patologia hepatică reprezintă un domeniu excepțional de exemplificare a actualității și necesității permanente a corelațiilor histo-imuno-virusologic-enzimatice, cu păstrarea valorii și necesității examenului clinic.

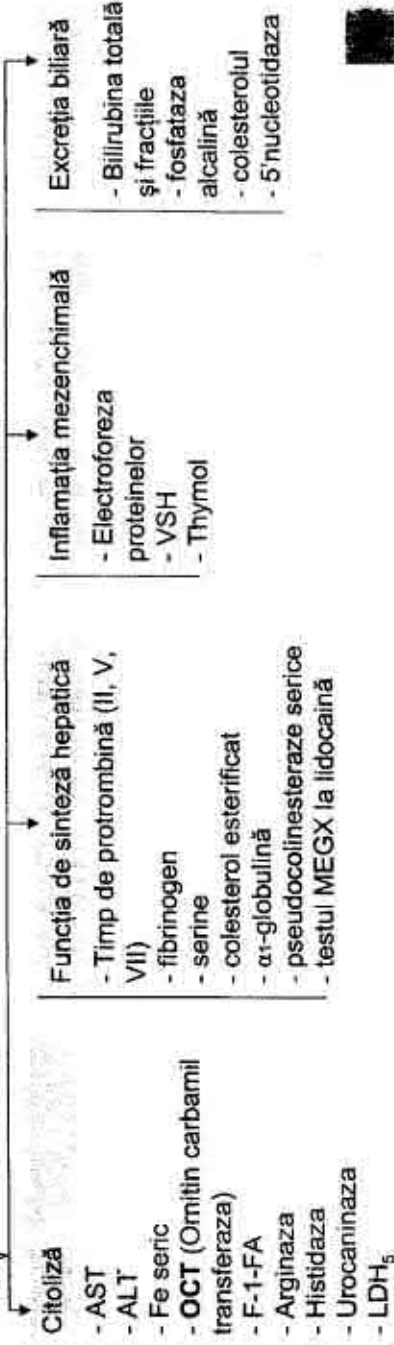
## INVESTIGAȚII DE PRIMA LINIE

Testele funcționale hepatice reprezintă prima linie de investigație. Ele sunt utile pentru:

**Tabloul sanguin complet**

- Hemoleucograma
- Nr. Trombocite
- Nr. reticulocite

- Identificarea bolnavilor cu hepatopatie (teste screening);
- Aprecieria severității bolii;
- Monitorizarea evoluției;
- Confirmarea răspunsului terapeutic;
- Depistarea hepatotoxicității determinată de droguri





## GRADUL ACTIVITĂȚII PROCESULUI PATOLOGIC HEPATIC

GRADUL ACTIVITĂȚII a fost evaluat conform expresivității sindromului de citoliză, coleastăză, hepatodepresie și expresivitatea sindromului imunoinflamator. În baza divizării după gradele de gravitate a sindroamelor de citoliză și imunoinflamator au servit recomandările hepatologilor renumiți (Блюер А.Ф., Новицкий И.Н., Воинеа, Voiculescu, Шерлок Ш.). Reieșind din publicațiile autorilor susnumiți bolnavii au fost repartizați în următoarele grupe: cu activitate, ușoară (forma ușoară), grad moderat de activitate (gravitate medie), grad maximal de activitate a procesului patologic (forma gravă).

Gradul de activitate	ALT mcmol/l	AST mcmol/l	Bilirubina totală mcmol/l	IgG g/l	Albumina %
Ușoară	< 1,0	< 1,0	< 25 - 35	1,0 - 1,5	45 - 41
Medie	< 2,1	< 1,4	36-85	1,5 - 2,0	40 - 35
Gravă	> 2,1	> 1,4	> 85	> 2,0	< 35

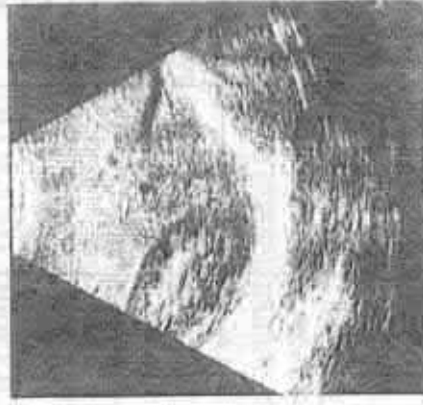
# PROFILUL SEROLOGIC AL HEPATITELOR VIRALE CU DIFERIT AGENT ETIOLOGIC

Markeri serologici	Etiologia hepatitei cronice				
	B		B și D	D	C
	Replicare	Integrare			
AgHBs	+	+	+	+	-
AgHBe	+	-	+	-	-
Anti-HBc IgM	+/-	-	+/-	-	-
Anti-HBc sumar	+	+	+	+	-
Anti-HBe sumar	-	+	-	+	-
ADN HBV	+	-	+/-	-	-
Ag HDV	-	-	-	+/-	-
Anti-HDV IgM	-	-	+/-	+/-	-
Anti-HDV sumar	-	-	+	+	-
ARN HDV	-	-	+/-	+	-
ARN-VHC	-	-	-	-	+
Anti-VHC	-	-	-	-	+

- Scintigrafia ficatului;
- Examen ultrasonor al ficatului și căilor biliare;
- Tomografia computerizată a ficatului;
- Biopsia prin puncție a ficatului;
- Laparoscopia;
- Angiografia (coeliaco-spleno-porto-venocavagrafia);
- Colecistopancreatografia retrogradă;
- Colangiografia transcutanată.



Biopsia transcutană a ficatului



Imagine ultrasonografică a ficatului



Aspect histologic normal al ficatului. Se vede triada portală.

# CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE DUPĂ FODOR

(modificat) 1

Forma de clasificare internațională	Hepatita cronică persistentă	Hepatita cronică agresivă moderată	Hepatita cronică agresivă severă
Correspondent în nomenclatura prof.O.Fodor	Hepatită cronică stabilizată (30%)	Hepatită cronică activă (34%)	Hepatită cronică progresivă (23%)
<b>Criterii de definire:</b> <b>CLINICE</b>	Asimptomatice	+	Stare subfebrilă Rar edeme Ascită reversibilă s.Hemoragipar
Echilibrul ponderal	Mulțumitor	Slăbire	Denutriție
Apetit	Variabil	Scăzut	Mult scăzut
Sindrom dispeptic	Minim	Prezent	Permanent prezent
Sindrom asteno-vegetativ	Minim	Prezent	Prezent
Capacitate de efort	Mulțumitoare	Scăzută, fatigabilitate	Fatigabilitate progresivă
Hepatalgii de efort	Rare	Prezente	Prezente

# CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE DUPĂ FODOR

(modificat) :

Forma de clasificare internațională	Hepatita cronică persistentă	Hepatita cronică agresivă moderată	Hepatita cronică agresivă severă
Icter	Nu	Rar	Pusee icterice
Steluțe vasculare	Nu	Rar	Prezente uneori în pusee explozive
Hepatomegalie	Ficat palpabil Consistența crescută	Hepatomegalie sensibilă Consistență crescută	Ficat mărit, mai ales lobul stâng Consistență fermă
Splenomegalie	Nu	Poate fi prezentă, sensibilă	Poate fi constantă
<b>FUNCȚIONAL-BIOCHIMICE</b>			
Debit circulator hepatic	Normal	Normal sau ușor scăzut	Scăzut
Sindrom hepatopriv	La limita normalului	Prezent	Prezent

# CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE DUPĂ FODOR (modificat) 3

Forma de clasificare internațională	Hepatita cronică persistentă	Hepatita cronică agresivă moderată	Hepatita cronică agresivă severă
Sindrom hepatocitolitic	Teste normale sau cu tendință de normalizare	Teste alterate moderat	Teste modificate permanent la valori ridicate
Sindrom inflamator mezenchimal			
Sindrom de colestază			
Clearance și indice funcțional hepatic	Normale	Ușor scăzute	Scăderi marcate
Șunturi porto-cave	Absente	Absente	Șunturi moderate demonstrate izotopic
Scintigrafie	<p>Scor 0-1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imagine hepatică de dimensiuni normale sau ușor crescute</li> <li>- Fixare splenică normală</li> </ul>	<p>Scor 1-2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ficat mărit, captare neomogenă</li> <li>- Captare splenică în 30-40% din cazuri</li> </ul>	<p>Scor 2-4</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imagine hepatică accentuată, posibil amputarea parțială a lobului drept, hipertrofia lob stâng cu fixare crescută</li> <li>- tCaptare splenică</li> </ul>

# CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE DUPĂ FODOR (modificat) \*

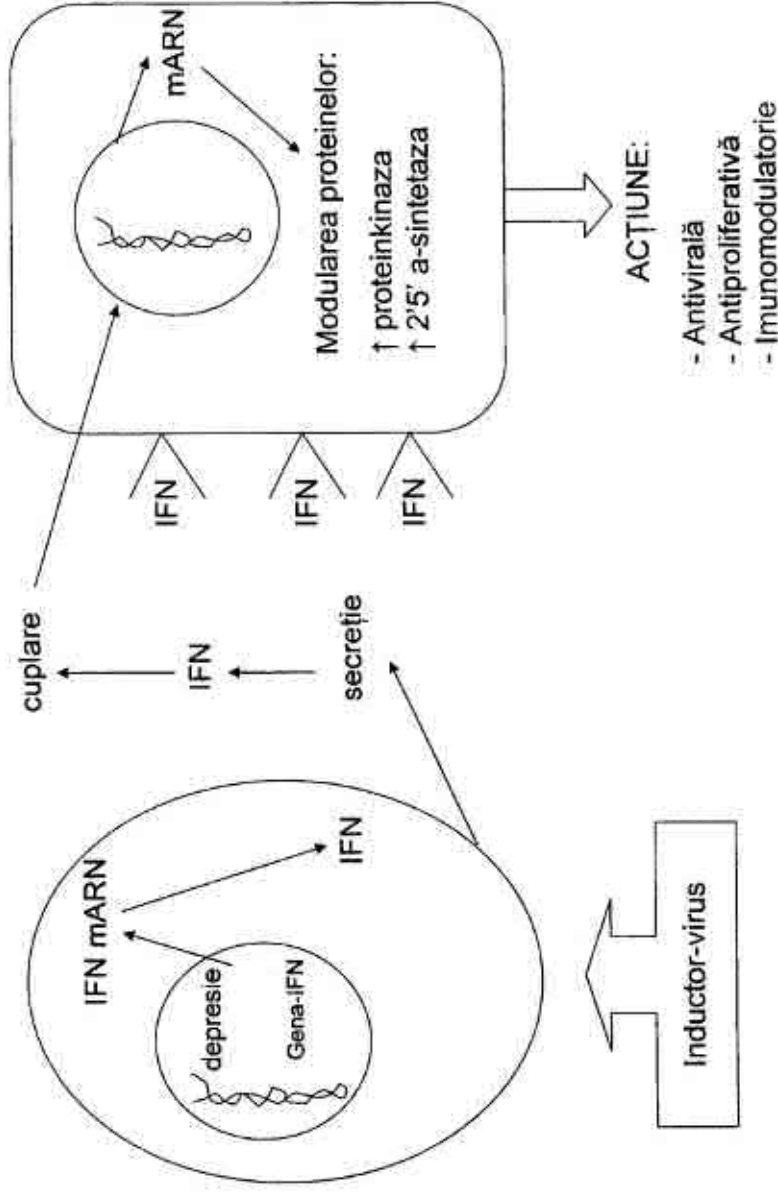
Forma de clasificare internațională	Hepatita cronică persistentă	Hepatita cronică agresivă moderată	Hepatita cronică agresivă severă
<b>MORFOLOGICE</b>			
Examen laparoscopic	Ficat palid Aspect fin granular	Ficat palid. Aspect granular. Asimetrie de volum a lobilor hepatici	Ficat palid Aspect nodular bosesat
<b>HISTOPATOLOGICE</b>			
Modificări hepatocel.intralobul.	Focale	Variabile	Variabile
Inflamație limfocitară și plasmocitară	Moderată	Moderată	Severă. Extindere perilobulară. Intricare cu histiofibrrocite
Piece-meal necrosis	Absentă	Moderată	Severă
Septuri intralobulare	Absente	Absente	Frecvente
Fibroză portală	Moderată I sau II limitată portal	Moderată	Extinsă
Fibroză anulară	Absentă	Absentă	Posibilă

## ETAPELE STUDIERII ȘI UTILIZĂRII INTERFERONELOR

1957	Descoperirea interferonelor (Isaacs și Lindenman).
Anii -60	S-a stabilit existența interferonelor la toate vertebratele de la pești – până la om. Determinarea diapazonului de activitate antivirală a interferonelor.
Anii -70	Demonstrarea existenței diverselor tipuri de interferone. Descifrarea mecanismelor de bază a interferonelor de diferite tipuri.
1970	Gresser arată, că interferonele inhibă creșterea tumorilor virus-induse și a celor neinduse de virus.
1971	Stander demonstrează eficacitatea interferonelor în osteosarcom. Cantell stabilește că cea mai mare cantitate de interfeon este produsă de leucocitele umane.
1978	Începe producerea industrială a interferonului alfa-leucocitar uman.
1977-79	Stander demonstrează eficacitatea interferonelor în tratamentul mielomului multiplu.
1980-1990	Producerea industrială a interferonelor recombinante. Aprecierea spectrului de utilizare a interferonelor. A fost arătată eficacitatea utilizării interferonelor în tratamentul unui șir de patologii.



# SINTEZA INTERFERONULUI ÎN CELULĂ



## DUPĂ PROVENIENȚĂ INTERFERONELE SE CLASIFICĂ:

**$\alpha$ -interferone**  
(tip 1,  $\alpha 1$  și  $\alpha 2$ )

sintetizate de limfocite

- Roferon A (interferon  $\alpha 2a$ );
- Intron A (interferon recombinant  $\alpha 2b$ );
- Viferon (interferon recombinant  $\alpha 2b$  + vitamina E și acid ascorbic) – suppositorii.

**$\beta$ -interferone**  
(1,  $\beta 1$  și  $\beta 2$ )

produse de fibroblaști

- Acțiune antivirală;
- inhibă celulele T-supresoare.

**$\gamma$ -interferone**

produse de T-limfocite

- Imunomodulator endogen universal;
- Inhibă creșterea celulelor tumorale;
- Suprimă diviziunea intracelulară a bacteriilor;
- Sporește fagocitoza.

**Consensus Interferon**

Obținut prin ingineria genetică, prin scanarea subtipurilor de IFN

- Infergen – posedă 88% omologie cu IFN-alfa și 30% cu IFN-beta

**PEG-interferon**

Obținut prin aplicarea tehnologiei PEG (polietilen-glicol)

- Pegasis (Peg-IFN  $\alpha 2a$ )
- PegIntron (PEG-IFN  $\alpha 2\beta$ )

## TIPURILE DE INTERFERONE ȘI ACȚIUNEA LOR

Tipurile de interferone		Mecanismele de acțiune
Tip I	Alfa	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Activizează enzimele, ce fragmentează ARN-ul</li> <li>-Inhibă formarea ribozomilor și sinteza proteinelor celulare</li> <li>-Încetinesc trecerea celulei din faza G în faza S</li> <li>-Sporesc expresia antigenelor clasei 1 a complexului principal de histocompatibilitate</li> </ul>
	Beta	
Tip II	Gama	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Stimulează macrofagele, majorând capacitatea lor de recunoaștere a antigenelor străine</li> <li>-Potențiază acțiunea altor interferone</li> <li>-Activizează celulele NK</li> <li>-Stimulează producția de anticorpi, complement, a TNF, IL 1 și 2</li> <li>-Activizează antigenele clasei 2 a complexului principal de histocompatibilitate</li> </ul>

## ÎN ORGANISMUL UMAN INTERFERONELÉ POSEDĂ URMĂTOARELE ACȚIUNI BIOLOGICE:

- Acțiune antivirală nespecifică, acțiuni inhibitorii pe alți paraziți intracelulari;
- Inducția secreției mai multor citokine: IL-1, TNF, factori de stimulare ai precursorilor granulocitari, inclusiv acțiunea de promovare a propriei activități în urma administrării unor doze mici cu câteva ore înaintea dozei terapeutice (efect „priming”);
- Inhibarea creșterii celulelor normale și transformate;
- Influențarea diferențierii celulare;
- Creșterea expresiei antigenelor CMH din clasa I și II;
- Creșterea activității celulelor NK;
- Creșterea proliferării și diferențierii limfocitelor B și a sintezei de IgG;
- Activarea macrofagelor;
- Sporirea numărului de receptori pentru alte citokine și pentru porțiunea Fc a IgG (mai ales IFN-gama).

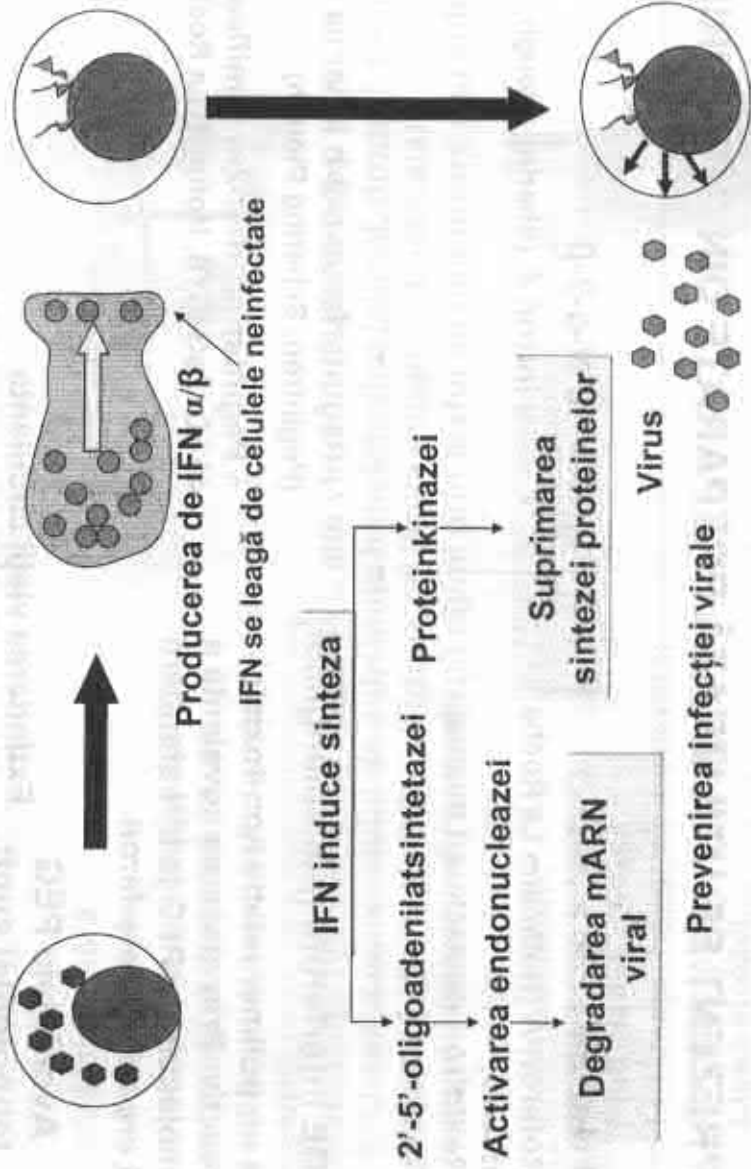




# UTILIZAREA INTERFERONELOR A DEVENIT POSIBILĂ PRIN INTERACȚIUNEA A 3 MECANISME:

- **Antiviral.** Celulele neinfectate expuse la IFN nu se afectează. În celulele infectate are loc activarea genelor care codifică producția de IFN. Interferonul eliberat și secretat de celula infectată se leagă de receptorii aceleiași celule sau pe alte celule. Complexul IFN-receptor se absoarbe de către celulă prin endocitoză, IFN este degradat în lizosome, după care se eliberează din nou receptorul circulant pentru IFN. IFN acționează doar în faza replicării virale și nu are nici o influență asupra virusurilor integrate în genomul celular.
- **Imunomodulator.** Pentru ca antigenele virale să fie recunoscute de către celulele T citotoxice, este necesară scindarea lor cu participarea unui complex de enzime. Fragmentele de peptide se asociază cu proteinele HLA de clasa I și sunt expuse pe suprafața celulelor ca un complex antigen-HLA. Astfel devine posibilă recunoașterea lor de către CTL și celule NK. IFN optimizează recunoașterea imunologică a hepatocitelor infectate și stimulează activitatea limfocitelor NK. Aceasta are loc prin accelerarea diviziunii și transformării limfocitelor NK noncitotoxice în celule NK citotoxice. IFN intensifică activitatea fagocitară a macrofagelor și toxicitatea celulară dependentă de anticorpi a limfocitelor și a celulelor NK.
- **Antiproliferativ** (antitumoral) se realizează pe trei căi:
  - inhibiția sintezei proteinelor necesare celulelor tumorale
  - blocarea sau inhibiția directă a oncogenelor
  - creșterea răspunsului imun celular antitumoral.

# BAZA MOLECULARĂ DE ACȚIUNE A INTERFERONULUI



# ÎN PREZENT SE UTILIZEAZĂ PREPARATE DIN GRUPURILE:

## IFN- $\alpha$ -2

- \* Roferon A (Hoffmann La Roche Germania)
- †) Realdiron (Biotechna, Lituania),
- ‡) Reaferon ( Viferon Rusia)

## IFN- $\alpha$ -2- $\beta$

- \* Intron A (Shering-Plough, SUA)

## PGE interferoni (polietilenglicol)

– este un polimer relativ non-toxic și non-reactiv. Prin atașarea covalentă a unei molecule de PEG la IFN standard a fost creat PEG-interferon.

- \* Peginterferon- $\alpha$ -2-b liniar de 12 kD (Pegintron, Schering Plough)
- \* Peginterferon-  $\alpha$ -2- $\alpha$  ramificat de 40 kD (PeGaSYS, Hoffman La Roche).

## Avantajele PEG tehnologiei sunt:

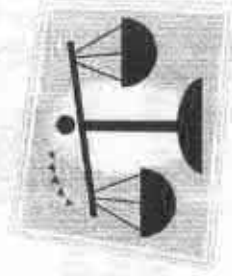
- Extinderea vieții circulante
- Toxicitatea redusă
- Solubilitatea crescută
- Stabilitatea crescută

## FACTORI PREDICTIVI PENTRU RĂSPUNSUL FAVORABIL LA IFN SUNT:

- Vârsta tânără
- Sexul feminin
- Infectarea la vârstă adultă
- Istoria de hepatită acută
- Durata mai redusă a portajului virusului

### VHB

- Absența HIV sau a coinfectării cu alte virusuri hepatotrope;
- Absența consumului de substanțe hepatotoxice (alcool, droguri, etc.)
- ALT mai mare de 200 UI/l (două ori limita superioară normală)
- DNA VHB mai mic de 200-100 pg/ml prin testul de hibridizare sau sub 2-1 x 10<sup>6</sup> copii/ml prin PCR;
- Lipsa obezității;
- Status imun intact;
- Feritinemie redusă;
- Inflamație hepatică moderată;
- Caracteristica imunogenetică;
- Lipsa cirozei.





## CONTRAINDICAȚIILE TRATAMENTULUI CU IFN

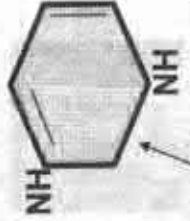
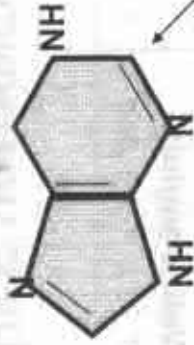
Absolute	Relative
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ patologie cardiacă, renală, psihică gravă</li> <li>■ epilepsie necontrolată medicamentos</li> <li>■ neutropenie (sub 1500)</li> <li>■ trombocitopenie (sub 90000)</li> <li>■ transplant de organ (cu excepția transplantului hepatic)</li> <li>■ ciroza hepatică decompensată (Child C)</li> <li>■ pacienții la hemodializă</li> <li>■ reacții alergice</li> <li>■ infecții bacteriene grave</li> <li>■ orice maladie gravă cu risc major pentru viață</li> <li>■ deficit imun</li> <li>■ heparinoterapie</li> <li>■ narcomanie</li> <li>■ hipersensibilitate la interferon</li> <li>■ HC non-virală</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ diabet zaharat, necontrolat</li> <li>■ medicamentos</li> <li>■ maladii autoimune</li> </ul>



## **PENTRU PACIENȚII NON-RESPONDERI LA TRATAMENTUL CU IFN SE RECOMANDĂ:**

- ❑ Transferul de la interferone alfa-recombinante (Intron A, Roferon, Reaferon) la interferone naturale imfoblastice (Wellferon) sau la Peg IFN (1,5 mcg/kg/săptămână) sau la IFN Consensus (Infergen);
- ❑ Sistarea terapiei pe o perioadă de 6-12 luni cu revenire la tratamentul antiviral în momentul activității maxime ALT cu doze mari de IFN 9-10 mln zilnic – până la 12 luni;
- ❑ Tratament preventiv cu Prednizolon (3-4 săptăm) cu administrare ulterioară a Wellferonului;
- ❑ Tratament alternativ.





- Nucleozidele naturale conțin o bază purinică sau pirimidinică conjugată cu pentoza ciclică; nucleotidele sunt generate prin fosforilarea hidratului de carbon.
- Ficatul joacă un rol central în homeostaza sistemică a nucleozidelor. Hepatocitele au capacitatea de a sintetiza de novo atât nucleotide purinice, cât și pirimidinice, însă ficatul este mai mult implicat în catabolismul nucleozidelor.
- Replicarea virală este pe deplin dependentă de enzimele celulare pentru asigurarea cu nucleotide.
- Enzimele celulare ale metabolizării nucleozidelor trebuie să fie capabile de a genera concentrații intracelulare de analogi de dNTP suficient de înalte pentru a concura cu dNTPs endogene pentru recunoașterea polimerazei ADN VHB, dar nu suficient de înalte pentru a inhiba activitățile polimerazelor ADN celulare.

## ANALOGII NUCLEOZIDELOR

Lamivudina – inhibă replicarea virală HBV prin blocarea ADN-polimerazei și prin intervenția în „zidirea” lanțului ADN viral. Se administrează în doze 100-120 mg/zi per os.

Ribavirin – se indică în tratamentul HCV în doze 1000-1200 mg/zi.

Famciclovir – analog al guanozinei. În ficat se transformă într-un compus activ – panciclovir (PCV). Preparatul este bine tolerat. El poate fi utilizat în doze de 500 mg x 3 ori/zi timp de 6-12 luni.

Panciclovir – Se administrează per os 3-6 g/zi timp de 2-3 luni. Răspunsul terapeutic este instabil.

Aciclovir, Adenin – practic nu se utilizează în tratamentul HCVB.

Lobucavir – analog al guaninei. Este bine tolerat. Se utilizează în doze 200 mg x 2-4 ori/zi timp de 1-3 luni – în cazurile de rezistență la tratamentul cu Lamivudină. În experiment a condus spre cancer hepatic și ginecologic.

Adefovir (Dipivoxil) – analogul adenozinmonofosfatului. Inhibă replicarea virală

extrahepatică. Se recomandă în doze 30-60 mg/zi timp de 12 săptămâni, este eficient

împotriva tulpinilor rezistente la Lamivudină. În tratamentul de durată pot să dezvolte efecte neurotoxice.

Coviracil (Emtricitabina) – gepubam 5-fluorinat al Lamivudinei. Se recomandă în doza 100-200 mg/zi – 8-12 săptămâni. Preparatul a fost bine tolerat, se află la etapa de studii largi.

Entecavirul – un analog deoxiguanozinic carbociclic cu activitate puternică antivirală contra VHB. Se află la etapa de elaborare.

Clevudina (LFMAU) – este un analog pirimidinic cu activitate pronunțată contra VHB. Studiile asupra bolnavilor cu HC VB încă nu sunt finalizate.

În tratamentul HC VB sunt binevenite diferite combinații optimale, preparatele antivirale având mecanisme diferite de pătrundere și activare, locurile de acțiune, efectul asupra ADN și mutații virale specifice, care apar la terapia prelungită.

# ÎN SCOPURILE TRATAMENTULUI ETIOLOGIC SE MAI UTILIZEAZĂ ȘI ALTE PREPARATE CHIMEOTERAPICE:

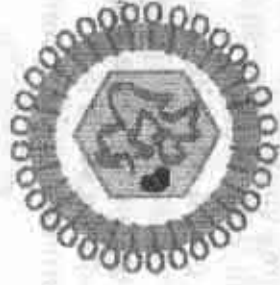
## INHIBITORII PROTEAZELOR:

Sacvinar (Inviraza) – 600 mg 3

ori/zi;

Indinavir (Crixivan) – 800 mg 3

ori/zi.



## INDUCTORII INTERFERONELOR:

Neovir (Cicloferon) – 250-500 mg *i/m* peste o zi;

Amixin – 125 mg după mâncare în primele 2

zile 2 ori/zi, apoi peste o zi.



## TRATAMENT IMUNOMODULATOR:

Alfa-timozina (Zadaxina) – 1,6 mcg 2 ori/săptămână, s/c;

Interleukina-12 – 0,5mcg/kg.

## TRATAMENT COMBINAT: IFN CU ALTE PREPARATE

IFN- $\alpha$  2 $\beta$  (3 mln UI 3 ori/săpt)+ Amantadin (200 mg/zi)

IFN- $\alpha$  2 $\beta$  (3 mln UI 3 ori/săpt)+ Ketoprofen (Flexen) (200 mg 2 ori/zi) – 12 luni

IFN- $\alpha$  2 $\beta$  (3 mln UI 3 ori/săpt)+  $\alpha$ -Timozină (1,6 mcg 2 ori/săpt)

IFN- $\alpha$  2 $\beta$  (3 mln UI 3 ori/săpt) + flebotomie terapeutică (până la scăderea concentrației de feritină până la 25 mcg/l)

IFN- $\alpha$  2 $\beta$  (3 mln UI 3 ori/săpt)+ Maxamină (Ceplene TM) 10 mg/săptămână – 12 luni

IFN- $\alpha$  2 $\beta$  (3 mln UI 3 ori/săpt)+ Acid ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan) 500-759 mg/zi sau 8-10 mg/kg/zi în trei prize în timpul meselor.

IFN- $\alpha$  2 $\beta$  (3 mln UI 3 ori/săpt)+ Amixină  
Schema administrării Amixinei: 250 mg în prima zi, apoi 125 mg la fiecare 48 ore timp de 3,5-4 săptămâni, apoi pauză de 2 luni. Cura se repetă încă de trei ori după aceeași schemă.



# PENTRU APRECIEREA EFECTULUI TRATAMENTULUI ANTIVIRAL EVIDENȚIEM:

75

## Răspunsul complet (RC):

**Clinic** – ameliorarea și dispariția simptomelor;

**Biochimic** – diminuarea activității și normalizarea ALT;

**Serologic** – dispariția AgHBe, AgHBs și apariția anti HBe, anti HBs (în HC VB);

**Virusologic** – reducerea concentrației și dispariția ADN (ARN) viral;

**Histologic** – diminuarea modificărilor necroinflamatorii hepatice și a fibrozei.

**Răspuns parțial:** prezența incompletă a semnelor enumerate mai sus;

**Lipsă de răspuns:** lipsa oricărui din semne după cel puțin trei luni de terapie;

**Recădere:** reapariția oricărui din semne după anularea terapiei;

**„Spargere” („Breakthrough”):** reapariția unuia din semnele enumerate mai sus după răspunsul pozitiv pe parcursul terapiei;

**Răspuns la sfârșitul tratamentului (RST):** răspunsul complet sau parțial obținut la momentul anulării terapiei;

**Răspuns susținut (RS):** menținerea răspunsului obținut la sfârșitul tratamentului pe un timp de încă 6-12 luni.

În funcție de răspunsul la terapia antivirală, pacienții se divizează în:

**Pacient „naiv”:** este acel pacient care nu a primit nici odată tratament antiviral

**Pacienți responderi:** pacienții care răspund la tratament.

**Pacienții non-responderi:** pacienții care nu manifestă răspuns la terapie

## VIZIUNILE MODERNE ASUPRA TRATAMENTULUI IMUNOMODULATOR ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

În prezent o mare parte din bolnavii cu hepatite cronice B și C nu răspund la tratamentul antiviral standard, fie că acest tratament nu poate fi administrat din cauza efectelor adverse sau toxice ale preparatelor antivirale.

În literatura actuală sunt multe relații despre eficacitatea tratamentului cu alfa-timozină (Zadaxin) ca monoterapie sau în combinație cu interferone sau cu analogi nucleozidici. (Consensus EASL, 2002).

### Alfa-timozina (Zadaxina) posedă mecanism dublu de acțiune:

#### Acțiune imunomodulatorie:

- ↑ cantitatea de NK, CD4+, CD45RO+, CD8+, stimulând diferențierea celulelor-stem și reducând apoptoza T-limfocitelor;
- Deplasează răspunsul imun în direcția Th1 prin: -↑Th1 citokinelor (IL-12, IL-2, IFN-γ);  
-↓Th2 citokinelor (IL-4, IL-10).

#### Acțiune antivirală directă:

- Mărește expresia moleculelor HLA clasei 1 pe suprafața celulelor infectate;
- Inhibă direct replicarea virală (prin creșterea nivelului de glutatona intracelular).

**Dozele și regimul de administrare:** 1,6 mg s/c de 2 ori/săptămână timp de 6 luni.

Este posibilă combinarea cu IFN sau cu Lamivudină, sau cu Famiclovir în doze standard sau reduce.

Studiile au demonstrat: eficacitatea înaltă a Zadaxinei în monoterapie, egală sau superioară tratamentului cu α-IFN, lipsa efectelor adverse ale IFN, combinarea Zadaxinei cu IFN sau analogi nucleozidici crește rata de răspuns virologic comparativ cu monoterapia cu IFN, este posibilă reducerea dozei standard de IFN și a costului tratamentului în caz de tratament combinat, răspuns histologic bun.





# HEPATOPROTECTOARELE

Sunt substanțe care previn sau ameliorează necroza hepatocitară. Eficiența lor se bazează și pe unele efecte "trofice hepatice". Deși nu produc un efect semnificativ etio-patogenetic, ele se recomandă, făcând parte din arsenalul clasic terapeutic al hepatitei cronice. Reprezintă o terapie adjuvantă administrată periodic.

## CLASIFICARE ÎN FUNCȚIE DE COMPOZIȚIE:

- |               |   |
|---------------|---|
| 1. Argininum  | Arginină sorbitol (sol.perfuzabilă), preparate desodate!<br>Aspartat de argenină 10% (sol.injectabilă)  |
| 2. Plante     | Hepatofalk-plantă (caps)<br>LIV-52 (compr)<br>Hepaton (compr)<br>Hepafil (compr)  |
| 3. Siilbinum  | Carsil (draj)<br>Legalon (draj)<br>Silymarina (compr)<br>Silymarin instant (pulbere efervescentă)   |
| 4. Combinații | Aspatofort (fiole)<br>Hepatobiotina (draj.)<br>Hepa-Merz (gran, susp.)<br>Mecopar forte (compr.)<br>Multiglutin (fiole)<br>Hepasol (sol.perf.)<br>Trofopar (pulb.lifiliz)<br>Essentiale forte H<br>Aminosteril N-hepa (sol.perf)<br>Hepasteril A/B (sol.perf)<br>Thiogamma (acid $\alpha$ -lipoic)<br>Esliver (compr) |



# Hepatofalk-planta

Hepatofalc-ul conține 3 plante medicinale, care potențiază și completează efectele curative ale preparatului. (doza: 1-2 caps x 3 ori/zi înainte de mâncare)

## Curcuma antharrhiza (25 mg)

(Javanese curcuma)

Efect coleretic

Efect colekinetic

Efect bacteriostatic

Efect bactericid pentru

staf.aureus, salmonella

paratyphi, mycobacteria

tuberculosis

Efect antiinflamator

Micșorează artraigiile

Diminuează nivelul colesterolinei



## Silymarina (132,1-162,8 mg) (Silybium marinarum)

(extract din fructe)

Efect antioxidant

Efect antinecrotic (stabilizează

membrana hepatocitelor)

Efect imunomodulator

Inhibă proliferarea limfocitelor

în țesutul hepatic și

progresarea procesului

Stimulează sinteza proteinelor

în hepatocite

Efect antifibrotic



## Chelidonium majus (90-100 mg)

Efect analgezic

Efect spasmolitic (similar papaverinei) – abolește

durerile în accese

Efect hipotensiv ușor

# Ūrsolfalk



Doza recomandată:  
500-759 mg/zi sau 8-10  
mg/kg/zi în trei prize în  
timpul meselor.

Substanța activă a Ūrsolfalk-  
ului este acidul ursodeoxicolic  
– acid biliar, sintetizat în  
organismul uman

■ Administrat concomitent cu IFN favorizează tratamentul  
hepatitelor virale, favorizează o toleranță mai bună a IFN-lui;

■ Crește rezistența membranelor hepatocitare la  
acțiunile nocive și restabilește membranele  
hepatocitare alterate;

■ Suprimă reacțiile imunopatologice  
în ficat;

■ Posedă efect anticoléstatic.



## CRITERIILE DE APRECIERE A CALITĂȚII VIEȚII LA BOLNAVII CU HEPATITE CRONICE (INDICELE KARNAVSKI)

Semnele	Tip A (100-80%)	Tip B (70-50%)	Tip C (40-10%)
<b>Acuzele</b>	Lipsec	Rar, lipsesc cu expresivitate minoră	Permanente, expresive
<b>Activitate fizică</b>	Păstrată	Limitată	Inaccessibilă
<b>Fatigabilitate</b>	Nepronunțată	Caracteristică	La efort fizic minimal
<b>Capacitatea de muncă</b>	Limitată	Încapabil de muncă	Încapabil de muncă
<b>Asigurarea personală</b>	Completă	Parțială	Lipsește
<b>Necesitatea în îngrijire</b>	Lipsește	În majoritate	Permanent
<b>Necesitatea în internare</b>	Lipsește	Mai frecvent lipsește	Permanent
<b>Gradul de compensare</b>	Deplină	Subcompensată	Decompensată



În 1967 a fost descoperit antigenul de suprafață al virusului hepatic B (AgHBs), iar mai târziu s-au făcut studii asupra virusului însuși.

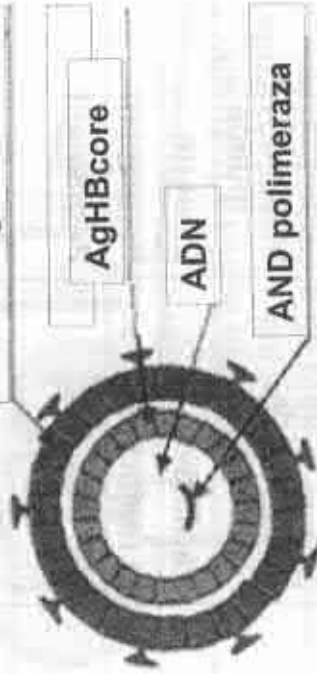
VHB – virus hepatotrop, aparține familiei hepadnaviridaeilor, singurul dintre virusurile hepatotrope cu ADN dublu catenar, având diametrul de 42 nm, este format dintr-un înveliș extern (anvelopa) și o componentă centrală (core sau nucleocapsida)

AgHBs

AgHBcore

ADN

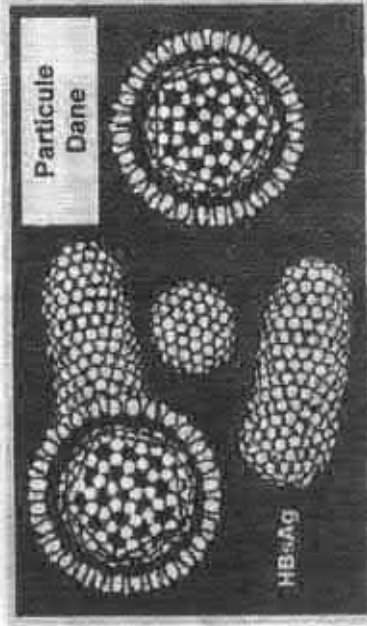
AND polimeraza



Particulele circulante în sângele bolnavilor cu VHB sunt de câteva tipuri:

- particule sferice mici polimorfe cu diametrul 22 nm;
- forme tubulare de diferită lungime, dar cu același diametru – 100 nm;
- particule sferice mari (42-45 nm în diametru) – particulele Dane, se găsesc în ficat, au anvelopă și nucleu.

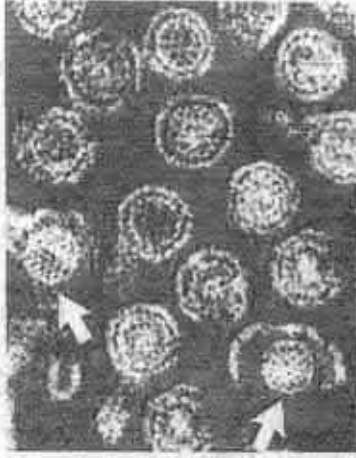
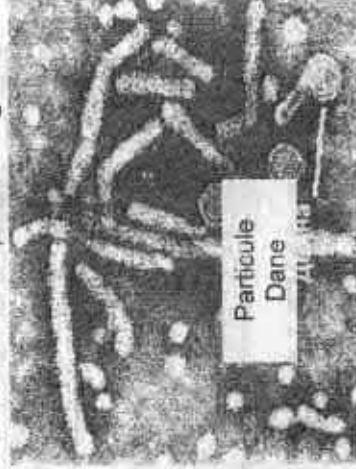
HbsAg – antigenul de suprafață  
 HbcorAg – antigenul cor  
 HBeAg – antigenul infecțiozității  
 și HbxAg – rolul acestui antigen încă nu este bine studiat.



Genomul VHB prezintă o moleculă înelară de ADN, compusă din 3200 nucleotide. VHB conține o ADN-polimerază (necesară pentru repararea lanțului intern de ADN) și conține 4 antigene:

## ANTIGENELE VHB

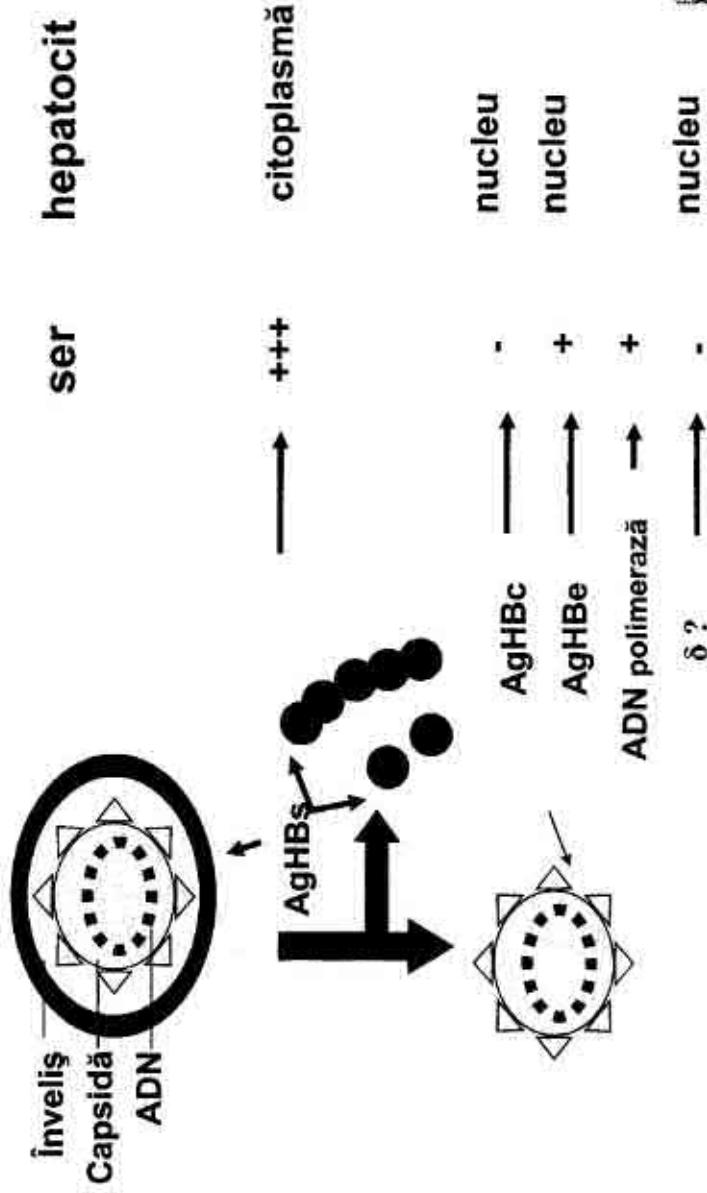
- **AgHBs** are receptor pe suprafața sa, care se leagă de receptorul HBsAg de pe suprafața hepatocitului, aceasta îi conferă virusului calitatea de hepatotropism și capacitatea de a infecta un cerc restrâns de gazde – omul și primarele superioare. HBsAg este sintetizat în citoplasma hepatocitelor. O parte a sa se utilizează pentru construcția virusului, altă parte este secretată în spațiul intercelular și circulă în sânge.
- **AgHBe** (capsidul, învelișul intern) înconjoară ADN-ul viral și interacționează cu acesta. În nucleele hepatocitare HBcorAg se găsește în formă liberă. Lipsește în sânge.
- **AgHBe** intră în componența HBcorAg-ului. Se deosebesc două variante HBeAg: HBeAg-1 și HBeAg-2, diferite prin gradul de atașament cu HBcorAg-ul. HBeAg-ul depistat în serul bolnavilor este un indice al replicării virale. Însă există forme mutante ale virusului VHB la care AgHBe nu se depistează cu teste standard, chiar și în perioada replicării virusului.
- **Ag HBx** – puțin studiat, are rol în replicarea virală și blocarea apoptozei și care conferă VHB posibilitatea unei acțiuni oncogene directe.



## PROTEINELE CONSTITUENTE ALE VHB (Lau, 1993)

Proteina VHB	Dimensiunea (kDa)	Funcția
AgHBc	p21	Apartine miezului; Rol în replicare.
AgHBs	p25-gp16	Apartine miezului; Induce imunotoleranță.
ADN polimeraza	p70	Apartine miezului; Implicată în replicarea virală.
Proteina X	154aa	Apartine miezului; Implicată în transactivare.
AgHBs	p24-gp27	Apartine învelișului; Inclus în vaccinuri.
Pre S1	preS2+119aa	Fixează și penetrează hepatocitul.
Pre S2	AgHBs+55aa	Fixează și penetrează hepatocitul.

# STRUCTURA VIRUSULUI B ȘI LOCALIZAREA LUI ANTIGENICĂ





# MARKERII TISULARI ȘI SERICI AI VHB

## MARKERI TISULARI:

(În celulele țesuturilor infectate) au distribuție celulară și subcelulară distinctă, în special în hepatocit, ser, mononucleare, lichid seminal, salivă, secreție lacrimală, lapte uman, lichid ascitic. Ei reprezintă structuri antigenice bine definite:

### Antigenul HBs

Au fost descrise 3 modele de expresie a proteinelor virale de suprafață:

- Mari (LHBs)
- Medii (MHBs)
- Mici (SHBs)

Nivelul lor este dependent de genele de control S și X.

### Corelația cu viremia:

Purtătorii viremici	ADN+, AgHBe+, MHBs, SHBs
Purtătorii nonviremici	ADN+, Ac antiHBe+, AgHBs tip LHBs

### Antigenele nucleocapsidei:

AgHBc, genomul VHB (ADN viral, ADN polimeraza, proteinkinaza).

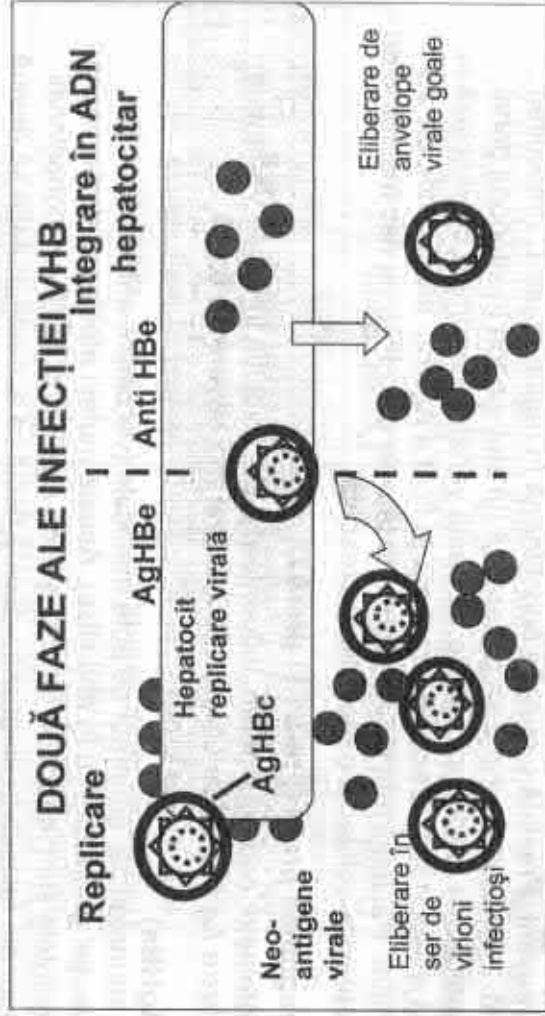
## MARKERI SERICI:

- AgHBs
- Ac anti HBs
- Ac anti HBc (IgM, IgG)
- AgHBe
- Ac anti HBe
- ADN viral
- ADN polimeraza serică

### Profilele serologice variază după:

- Momentele evolutive ale infecției acute sau cronice (replicativă, nonreplicativă), vindecare, imunizare;
- Statusul imun al gazdei;
- Apariția de virusuri mutante;
- Coinfecții sau suprainfecții cu alte virusuri.

## SCHEMA REPLICĂRII VHB



**Replicarea HBV se produce hepatic și extrahepatic.**

Replicarea hepatică este prevalentă și se desfășoară în nucleul și citoplasma celulei gazdă. Replicarea extrahepatică are loc în sistemul limfatic periferic (ganglioni, splină, măduvă, monocite) și explică recăderile infecției HBV în transplantatul hepatic. În

**Integrarea genomică a HBV în hepatocite se termină cu prezentarea antigenelor lui – AgHBe și AgHBe pe membrana hepatocitelor, unde are loc recunoașterea lor de către imunocite.**

Prezența de durată a HBV în hepatocite are drept consecințe integrarea aparatului genetic a lui cu genomul celulei. Această face virusul inaccesibil pentru controlul imun și reprezintă unul din mecanismele cronicizării infecției HBV și, deci, a pericolului potențial de malignizare.

## VARIANTELE VIRUSURILOR MUTANTE:

O particularitate a virusului hepatic HBV este prezența în populație a purtătorilor de virusuri B mutante – variante genomice HBV, capabile să producă infecție transmisibilă cu pattern serologic atipic.

Ele au fost depistate în serul/ficatul pacienților fără markeri serologici de replicare virală sau fără nici un marker de infecție HBV anterioară/curentă.

### > Varianta AgHBe negativă

– este un fenomen frecvent. Prezintă o mutație punctiformă în regiunea pre-C (înlocuirea Guanozinei cu Adenozină), ca consecință se generează un stop-codon în interiorul genei, ceea ce duce la imposibilitate producerii AgHBe. Această variantă genomică se asociază cu boală hepatică activă, niveluri ALT crescute, prezența în ficat a AgHBc, niveluri ridicate ale ADN HBV în sânge/ficat. Pacienții mai puțin răspund la terapia cu  $\alpha$ -IFN, au risc mai mare de dezvoltarea carcinom hepatocelular și o mortalitate crescută.

### > Varianta cu mutații în regiunea pre-S (pre-S1 și pre-S2)

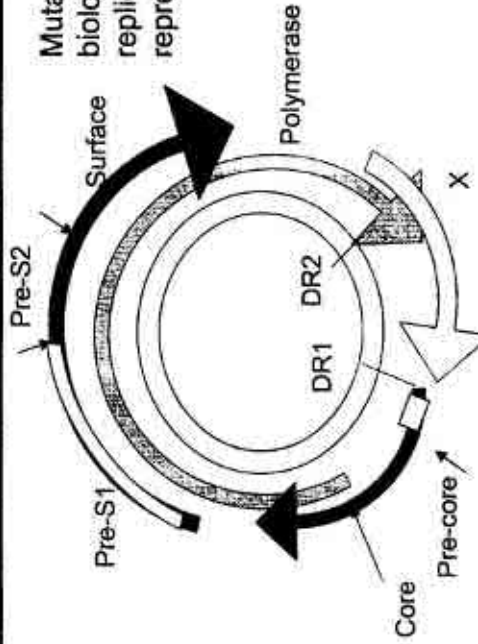
ce previn sinteza proteinelor corependente, influențează clar evoluția infecției. Variantele incapabile să sintetizeze Ag pre-S2 se corelează cu forme mai severe de boală.

### > Mutantele de înveliș (AgHBs)

apar sub presiunea imunologică, generată de acte medicale (vaccinare antihepatică B, imunoprofilaxia reinfecției grefonului cu Ig anti-HBs). Aceste mutații afectează determinantul „a” al AgHBs. Consecințele sunt legate de recunoașterea AgHBs de către Ac monoclonali sau antiserurile policlonale folosite în diagnostic. Există riscul ca această mutație să devină tulpină dominantă pe măsura extinderii vaccinării antihepatice, cu implicații clinice încă necunoscute.

## MUTANTELE VHB ȘI IMPLICAȚIILE LOR CLINICE

Mutațiile	Efect la nivel molecular	Semnificație
Pre S/S	Modificarea determinantilor subtipurilor d/y/w/r Pierderea determinantului "a" specific de grup	Neprecizată "Scăpare" vaccinală "Scăpare" diagnostică
Pre C/c	Pre C stop Modificarea determinantilor c	Pierderea AgHBe Evoluție clinică severă
X	Neprecizat	Neprecizată
ADN-polimeraza	Disfuncția polimerazei	Posibil latență



Mutații virusului hepatic B dobândesc proprietăți biologice remarcabile, fără a pierde capacitatea replicativă. Implicațiile biologice ale mutațiilor VHB sunt reprezentate de:

- Persistența infecției;
- Eșecul vaccinării;
- Rezistența la interferon;
- Virulența crescută;
- Patogenitate sporită;
- Inhibiția limfocitelor T-citotoxice.

Statusul epidemiologic, apreciat după procentul portajului cronic HbsAg poate fi apreciat ca arii de:

**Mică endemie (0.5-2%):** Australia, Europa de Vest, America de Nord;

**Medie endemie (2-7%):** Europa de Est, fosta URSS, țările

mediteraniene, Orientul apropiat;

**Hiperendemie (8-15%):** China meridională, Asia de Sud-Est, Africa sub-Sahariană, Moldova.



În Moldova frecvența depistării AgHbs la donatorii de sânge este de 6,1-19,3%, dintre ei la 37,0±4,3% a fost depistat AgHBe (ЛибЮунак С.Н., 1990). În Moldova indicele general al contractării infecției HBV în populație (determinarea AgHbs, anti HBs, anti HBc) este de 64%, (cifra comparabilă doar cu datele din Zair și Nigeria). Din purtătorii AgHbs timp de un an se dezvoltă hepatita cronică la 47,9%.

## Factorii ce influențează distribuția geografică a infecției HBV:

- Modul de contaminare;
- Vârsta contractării infecției;
- Determinismul genetic al răspunsului imun;
- Particularitățile genomului virusului;
- Condițiile socio-economice, etc.

## MODUL DE CONTAMINARE CU VIRUS B



- **Transmiterea prin sânge** și produse de sânge a scăzut considerabil în țările dezvoltate economic. În SUA, ponderea HBV printre hepatitele posttransfuzionale este de 2-3%, pe când în restul țărilor – 10-20%;
- **Transmiterea parenterală** prin instrumente medicale este mai importantă pentru personalul medical. La narcomani există riscul de infectare prin seringă.
- Spre exemplu, studiile efectuate în Ucraina, arată o modificare în structura căilor de transmitere în ultimii 6-8 ani: diminuarea frecvenței de infectare prin intervenții parenterale și creșterea infectării i.v. la narcomani.
- **Calea sexuală** este cea mai frecventă în țările dezvoltate. În SUA 38% din hepatitele HBV sunt transmise sexual și doar 14% prin seringă. Un potențial infectant major posedă sperma, secrețiile vaginale, saliva. Aceste lichide conțin virusul în titre mari.
- **Transmiterea non-sexuală intrafamilială** sau în colectivități de copii apare în caz de nerespectare a măsurilor igienice, unde este posibil ca prin contactul secrețiilor infective cu mici leziuni cutanate, infecția să se răspândească în anturaj (familie/colectivitate).
- În regiunile endemice infecția se transmite **perinatal** în 90% și doar în 10% la vârsta adultă. În Asia de Sud-Est 10-15% din mame sunt HbsAg pozitive; la ele 90% copii vor fi purtători cronici de HbsAg, formând principalul rezervor al infecției HBV. Copiii infectați perinatal au rata eliminării HBV scăzută – 25-50% din copiii de până la 5 ani nu sunt capabili să elimine virusul în 6 luni;
- **Transplantul de organe** tinde să devină o cale importantă de contaminare, cu forma îmbolnăvirii severă (din cauza imunosupresiei)
- În țările ecuatoriale este posibilă calea de infectare **prin înțepături de insecte hematofage.**

## **VALOAREA EPIDEMIOLOGICĂ A DETERMINISMULUI GENETIC AL SISTEMULUI IMUN ÎN INFECȚIA CU VHB**

Determinismul genetic al sistemului imun în infecția cu VHB este valoros, deoarece sistemul imun este răspunzător de manifestarea bolii la cei infectați HBV și de eliminarea infecției.

Virusul HBV nu are efect citopatic direct, patogeneză hepatitei virale datorându-se stării răspunsului imun.

Una din explicațiile posibile ale răspândirii mari a infecției HBV în bazinul M.Mediterranean, în Balcani, bazinul M.Negre, inclusiv Moldova poate fi particularitatea răspunsului imun, determinat genetic la populația din această regiune. Însă acest fapt mai necesită studii suplimentare genetice și imunologice. Este posibilă și influența alcoolului, pesticidelor și altor toxice.

## ROLUL PARTICULARITĂȚILOR GENOMULUI VIRUSULUI B ÎN EPIDEMIOLOGIA HBV

AgHbs este un complex antigenic complicat și conține câteva determinante antigenice: ✓ „a” – comună, de grup (a1; a2; a3);  
✓ „y” sau „d” și „r” sau „w” (w1; w2; w3; w4) – alele, de subtip;  
✓ minore – x; f; t; n; g; k; q.

Subtipurile AgHbs sunt consecința combinației diferitor determinante antigenice. Au fost identificate 8 subtipuri principale: ayw1; ayw2; ayw3; ayw4; ayr; adr; adw2; adw4; și 5 subtipuri rare: awr; adrw; adyr; adywr.

### Sub aspectul determinantelor antigenice ale virusului B, întreg teritoriul globului pământesc poate fi împărțit în 4 zone:

- Zona „Y” (AgHBs/ay) – Asia Mijlocie, Iran, Pakistan, partea de est a bazinului M.Mediterranean, Europa de Sud, Africa;
- Zona „D” (AgHBs/adw) – Europa centrală și de Nord, America, Africa, Tailand, Indonezia, Guineea.
- Zona „R” (AgHBs/adr) – Asia de Sud-Est (China, Japonia, Coreea), Orientul Îndepărtat.
- Zona mixtă – regiunile centrale din Oceania.



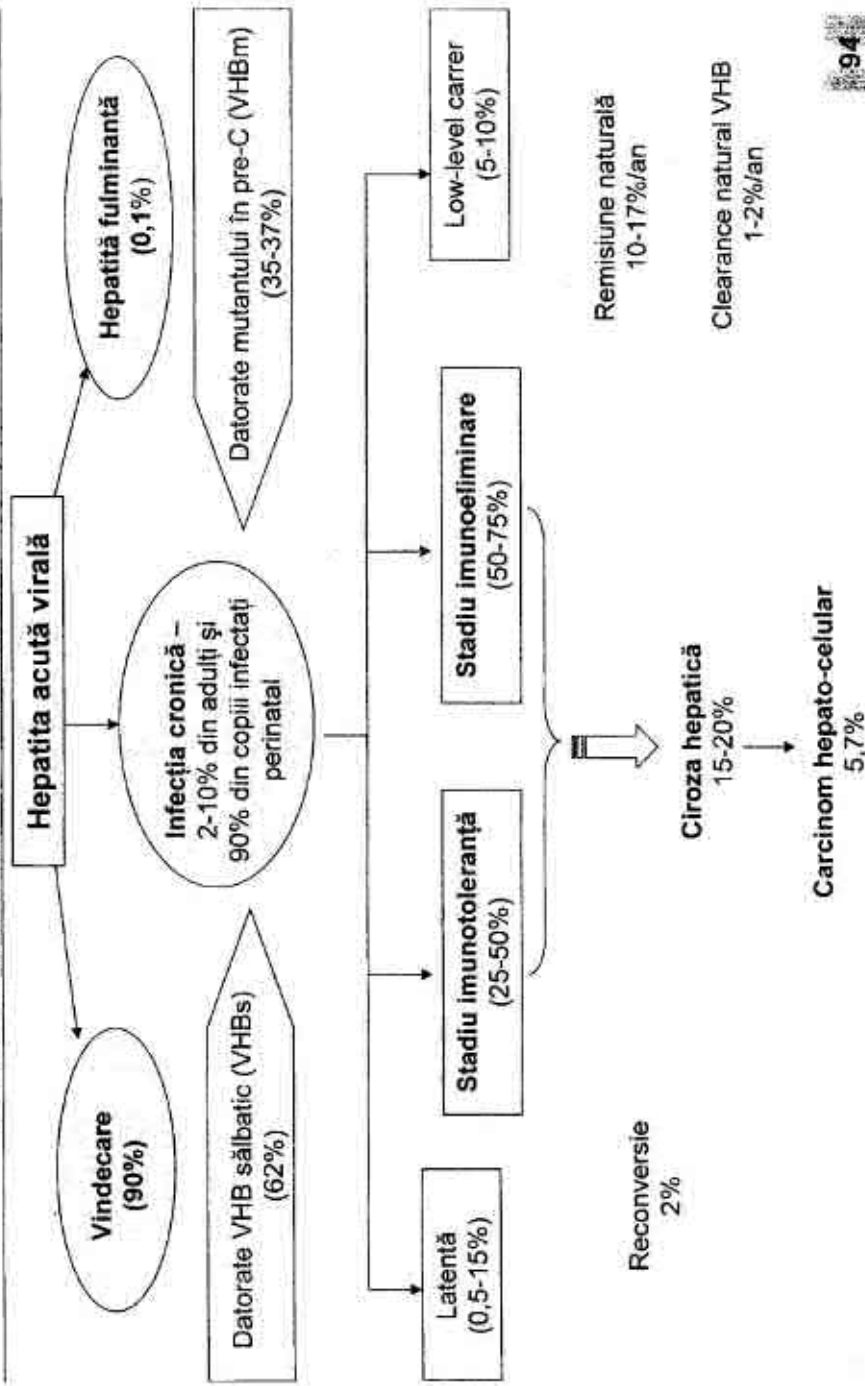
## **PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIEI VHB ÎN BAZINUL MEDITERANIAN:**

Un loc deosebit în epidemiologia HBV îl are Bazinul M.Mediterane, Europa de Sud-Est, bazinul M.Negre, inclusiv și Moldova, Asia de Sud-Est. Cu participarea țărilor din aceste zone a fost creată „Asociația pentru studierea ficatului”.

### **Caracteristicile acestei regiuni (M.Voiculescu 1996) :**

- contractarea infecției în perioada neo-natală și în copilărie;
- rata scăzută a eliminării HBV;
- procentaj crescut al tulpinilor virusurilor mutante (HbeAg negative);
- imaturitatea sistemului imun, care duce la persistența infecției HBV. Posibil că prezența mutațiilor HBV, într-o măsură oarecare este legată de particularitățile sistemului imun al populației în această regiune.
- Starea socio-economică, tradițiile, cultura relativ joase favorizează răspândirea infecției HBV prin toate căile de transmitere.
- Pentru Moldova există necesitatea studierii influenței pesticidelor, îngrășămintelor minerale, alcoolului, ca factori de modificare a sistemului imun și a ratei de cronicizare mai mare în consecință (în România rata cronicizării este de 20,5%, în Moldova – de 23,5%, conform datelor „Asociației pentru studierea ficatului”.

# ISTORIA NATURALĂ A INFECȚIEI HBV



# PATOGENEZA INFECȚIEI VHB

Virusul hepatic B posedă tropism față de ficat și față de alte țesuturi: renal, splină, pancreas, piele, măduva osoasă, mononuclearele sângelui periferic.

Afectarea hepatică în infecția cu VHB este condiționată nu de însăși agentul infecțios, deoarece acesta **nu manifestă acțiune citotoxică, dar este mediată imun.**

Un rol major în dezvoltarea procesului patologic în ficat în HBV îl au reacțiile autoimune, adică reacțiile către componentele proprii ale hepatocitelor (polialbumina, lipoproteida, membrane mitocondriale, etc.). În rezultat are loc distrugerea nu numai hepatocitelor infectate, dar și ale celor neinfectate. În acest caz VHB are rol de starter al componentului autoimun în hepatita B. Complexele imune circulante (AgHBs și anticorpii pentru el) determină afectarea extrahepatică în HBV, așa ca glomerulonefritele, periarteriita nodoasă, etc. O importanță majoră în dezvoltarea hepatitelor virale îi revine și sistemului de interferone endogene.

**Se deosebesc câteva faze consecutive în mecanismul de dezvoltare a hepatitei B:**

- infectarea;
- fixarea virusului de hepatocit și penetrarea lui în celulă;
- replicarea virală și expresia lui pe suprafața hepatocitului și în sânge;
- includerea reacțiilor imunologice, îndreptate asupra eliminării virusului
- afectare multisistemică, poliorganică;
- formarea imunității, eliminarea virusului sau insuficiența mecanismelor imune și cronicizarea procesului.

# MECANISMELE CRONICIZĂRII HEPATITEI ACUTE B

Limfocite T activate de Ag viral de pe suprafața hepatocitului

Persistența efectului T.H. în HCA

Stimulare obligatorie de către efectul "helper" al limfocitului T

Th

Limfocitele B elaborează Ac contra Ag lipoproteic al hepatocitului

Necroze hepatocitare  
Hepatita cronică agresivă

T.S. deficitar în HCA  
Ag HBs -

Inhibare facultativă prin efectul supresor al limfocitelor T

Ts

## CRONICIZAREA INFECȚIEI CU VHB

**Rolul fundamental** în cronicizarea hepatitelor acute revine **sistemului imun**. De capacitatea lui funcțională depinde întreaga desfășurare a bolii spre vindecare sau cronicizare.

### **Deficitul imunologic se manifestă prin:**

- Incapacitatea sistemului imun de a produce anticorpi, lipsind organismul de apărare;
- În cazul producerii de anticorpi în cantitate insuficientă, apararea organismului fiind parțială;
- Calitatea și capacitatea anticorpilor protectori;
- Paradoxal, capacitatea de apărare imună a organismului este deteriorată prin producerea precoce și masiva de anticorpi, de formare de complexe imune în exces.

**Interacțiunea dintre formele clinico-morfologice a HBV și starea sistemului imun poate fi prezentată schematic prin următoarea schemă:**

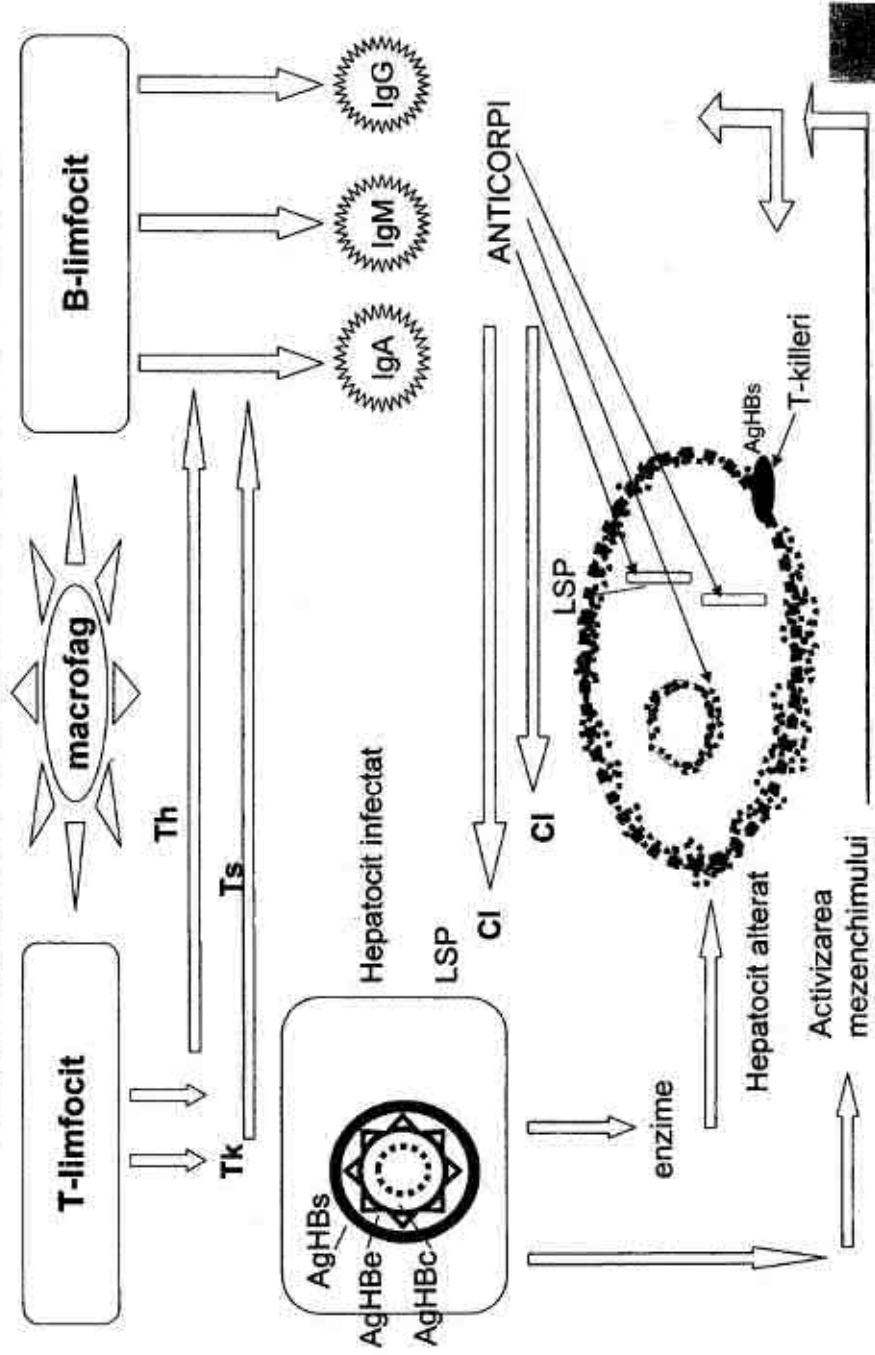
- toleranță imunologică către HBV – portaj cronic;
- rapuns imun normal – evoluție ciclică a hepatitei virale acută cu vindecare spontană;
- reacție hiperergică a sistemului imun – dezvoltarea formelor fulminante ale hepatitelor acute;
- reactivitate imunologică scăzută, imunodeficiente primare și secundare – dezvoltarea formelor trenante și cronice.

## Tipuri de răspuns imun în HBV

Tipul răspunsului	Nul sau slab	Răspuns exclusiv umoral	Cu Ac care blochează răspunsul celular	Predominant celular (limfocite T)	Mixt (umoral și celular)
Ag VHB - cantitate					
Mare	Purtători cronici	Boli de complexe imune cu Ag VHB	Hepatita cronică activă	Hepatită fulminantă	Hepatită fulminantă
Redusă	Purtători cronici	Purtători cronici	Hepatita cronică persistentă	Hepatită cronică activă moderată	Hepatită cronică activă cu activitate marcată

**În cronicizarea hepatitei B** s-ar putea să existe și o **predispoziție genetică**, pentru tipurile antigenice de histocompatibilitatea HLA B8 și B12, HC este mai frecventa și în același timp se prezintă cu manifestări autoimune.

# MECANISMELE IMUNE ÎN PATOGENEZA HBV



## PRODUCEREA LEZIUNILOR HEPATOCELULARE ÎN INFECȚIA CU VHB

Prezența VHB declanșează o serie de reacții imunologice, care determină autolimitarea infecției acute. Infecția cronică cu VHB este consecința unui răspuns imun imperfect. Celulele infectate cu VHB nu pot fi eliminate, în schimb agresiunea imunologică asupra ficatului întreține procesul inflamator cronic.

Distrugerea hepatocitului care conține VHB se produce prin mecanisme imunologice mediate celular.

Anticorpii produși de antigenele VHB nu au potențial citotoxic direct. În necroza hepatocitară sunt implicate celulele:

Limfocitul T-citotoxic

Se sensibilizează față de AgHBe, AgHBc, AgHBs, de pe membrana hepatocitului infectat. O condiție necesară este și prezența pe membrana hepatocitului a antigenelor HLA de clasa I (A, B, C). Lipsa acestor antigene face imposibilă detectarea de către celulele T a hepatocitelor infectate.

Limfocitul NK (natural killer)

Produce liza hepatocitelor indiferent de expunerea anterioară la antigenele virale. El distruge hepatocitele infectate, dar și pe cele normale.

Cauzele principale ale ineficienței mecanismelor imunologice:

- Absența HLA pe membrana hepatocitelor infectate;

- Activarea insuficientă a limfocitelor T-citotoxice;

- Insuficiența exprimării AgHBe și AgHBc pe membrana hepatocitelor (Schlicht, Schaller, 1989, Yamada, 1990);

- Producerea de mutații virale, cu scăpare de sub supravegherea imună;

- Deficit cantitativ/calitativ al interferonului endogen – fenomen accentuat de nivelul crescut al fierului seric.

Limfocitul K<sub>0</sub> (null) – limfocit killer, care mediază citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi.

Nu necesită o sensibilizare prealabilă la un anume antigen. Se fixează pe fragmentul Fc al anticorpilor. Pe suprafața hepatocitelor infectate, pe lângă antigenele virale pot fi exprimate și unele antigene hepatocitare specifice (LSP, LSA) sau ubiquitare (antigene microsomale, actina). Activitatea exagerată a limfocitelor B (caracteristică bolnavilor cu hepatita cronică) va stimula producerea de anticorpi față de aceste antigene. Limfocitul K null, fixat de complexul Ag-Ac prin intermediul fragmentului Fc al Ac – determină liza hepatocitului.

# RRELAȚIA PATOGENETICĂ VIRUS-GAZDĂ

## Factori patogenetici țin de:

### Virus

1. Genomul viral
2. Replicare virală / integrare genom celular hepatocitar
3. Seroconversia
4. Viruși mutați
5. Purtători
6. Transmisia verticală

### INFLAMAȚIA IMUNĂ

### HEPATOCITOLIZĂ

### TIPUL RĂSPUNSULUI IMUN

Umoral  
*Tip mediu*  
*Tip excesiv*  
*Tip inexistent*  
*Tip insuficient*  
Celular → TC → HBc (celulă țintă)  
Mixt

### Gazdă

### SUSCEPTIBILITATE GENETICĂ

HLA B8 – DW3, A1, B3  
Deficit interferon, I L 2

**FACTORI EVOLUTIVI** clinici și dispensarizare  
(anterior, intra- și după boală)

Infecții  
Toxicitate  
Dietă, etc.





## ASPECTE CLINICE ALE INFECȚIEI HBV CRONICE

*Nu există semne specifice ale infecției HBV-cronice. Mulți bolnavi rămân asimptomatici.*

Cel mai frecvent simptom al hepatitei cronice este astenie nemotivată, fatigabilitate. Uneori prezintă dureri sau disconfort abdominal în regiunea epigastrului sau în hipocondriul drept. În faza replicativă, clinica hepatitei cronice VHB poate fi similară hepatitei acute. Acești bolnavi manifestă o fatigabilitate crescută, anorexie, grețuri. Este posibilă decompensarea hepatică.

Dintre semnele **obiective** cel mai frecvent semn este hepatomegalia moderată, de consistență parțial crescută. În procesele active pot exista și stigme hepatice: eritem palmar, câteva steluțe vasculare. În stadiul de ciroză se dezvoltă splenomegalia și alte semne de hipertensiune portală.

Pe măsura progresării maladiei crește riscul complicațiilor: hemoragia din varicele esofagiene, ascita, edemele periferice, encefalopatia hepatică.

### **Manifestări extrahepatice**

Circa 10-20% cu infecție HBV cronică au manifestări extrahepatice secundare. Se consideră că acestea se datorează circulației complexelor imune și a altor factori cu semnificație imunologică.

# MARKEIRII INFECȚIEI CU VHB ȘI SEMNIFICAȚIA LOR

(Hadziyannis, 1995)

Markerii	Semnificația diagnostică
AgHBs	Purtător HBV; Nu totdeauna infectiv.
AgHBe	HBV în stare replicativă; Infectivitate.
AgHBx	HBV în stare replicativă; Infectivitate. Util în cazurile. AgHBe negativ.
AgHBc (în tesut)	HBV în stare replicativă; Infectivitate.
AND-polimeraza	HBV în stare replicativă; Infectivitate.
AND-HBV	HBV în stare replicativă; Infectivitate.
IgM anti HBc	Infecție acută sau reinfecție. Risc de cronicizare HBV
IgG anti HBc	În titru ridicat exprimă persistența infecției. În titru mic și asociat cu anti-HBs – exprimă instalarea imunității. În titru mic și izolat – dispariția anti-HBs.
Anti HBs	Imunitate.



# DIAGNOSTICUL SEROLOGIC AL INFECȚIEI VHB

Aprecierea markerilor virali serologici oferă următoarele posibilități:

## 1. Decelarea markerilor de infecție VHB (AgHBs, anti-HBc)

AgHBs

- Marker de infecțiozitate, reflectă infecție VHB acută/cronică, curentă. Apare la 4-6 săptămâni de la contactul infectant. Titrul crește în incubatie, scade în cursul bolii, iar la 90% dispare în 12 săptămâni de la debutul bolii acute. Persistența AgHBs > 6 luni semnifică infecție cronică/persistentă.

Nu este întotdeauna decelabil. Cauzele:

- Perioada de incubatie a infecției. Certificarea infecției este dată de ADN VHB+ (PCR);
- Lipsa secreției genoamelor HBs – cazul producției selective de LHBs. Doar PBH poate tranșa tranșa diagnosticul;
- AgHBs secretat "low-level carriers" (sub limita decelabilității);
- AgHBs circulant < 1 ng/ml, dar complexat cu anti-HBs;
- AgHBs mutant la nivel de înveliș, non-reactiv cu anti-HBs din testele uzuale.

## 2. Precizarea fazei infecției VHB (antiHBc IgM)

Testarea **anti-HBc IgM** – apar în faza tardivă a incubatiei, odată cu creșterea aminotransferazelor, au titru maxim în perioada de stare a bolii și diminuează/dispar în coalescență. Sunt necesari pentru evidența dinamicii serologice la pacienții HBe- și monitorizarea pacienților tratați cu antivirale.

## 3. Identificarea potențialului infectiv și activității virale (ADN VHB și/sau ADN-P; AgHBe și antiHBe)

Testarea **ADN VHB** – primul marker serologic al infecției. Se detectează cu 2 săptămâni înaintea apariției AgHBs

**Sistemul "e" (AgHBe/anti-HBe)** – AgHBe apare în infecția acută VHB simultan sau la câteva zile de la apariția AgHBs. Titrul său urmează curba de evoluție a AgHBs. Persistența > 10 săptămâni anunță cronicizarea. În infecția persistentă 25-50% din pacienți sunt AgHBe+, asociind ADN P+ și viremii înalte. Anti HBe apar după "fereastra imunologică", semnifică încetarea replicării în hepatita acută autolimitantă.

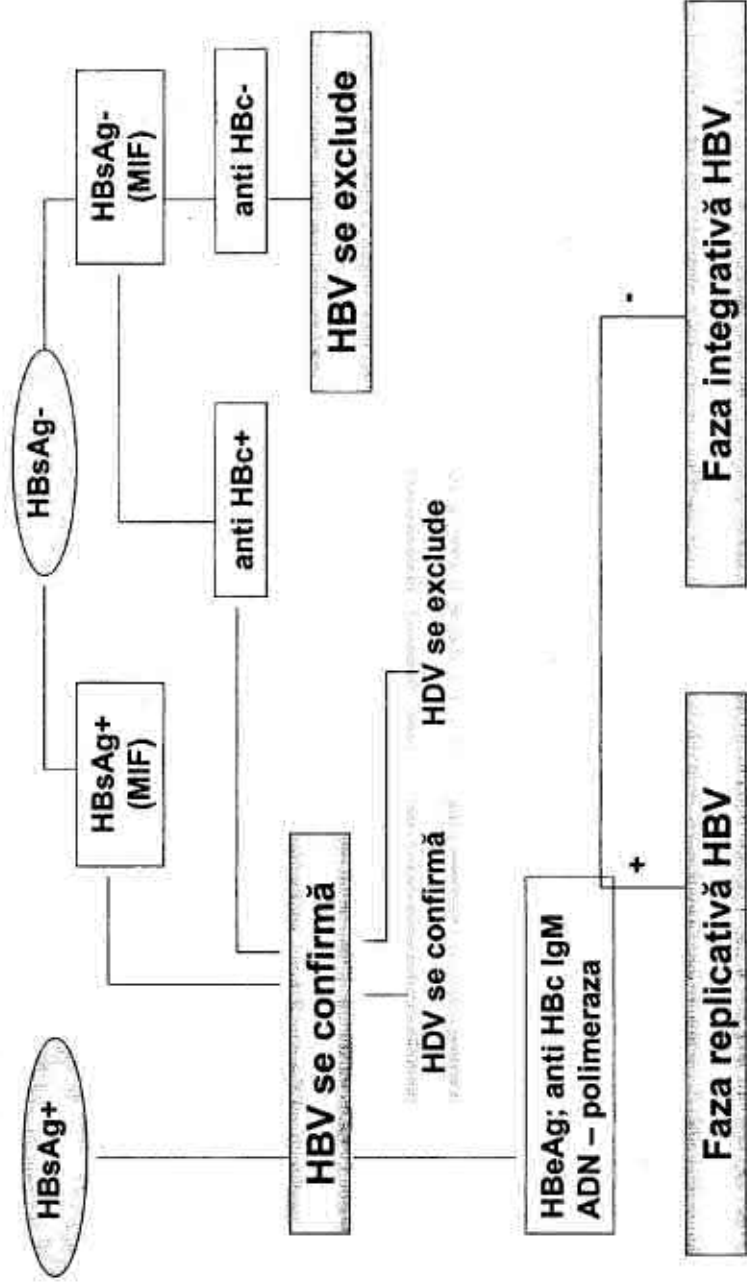
antiHBc

Prezenți în serul pacientului acut sau cronic VHB.

## VARIANTE CLINICO-SEROLOGICE ALE INFECȚIEI VHB

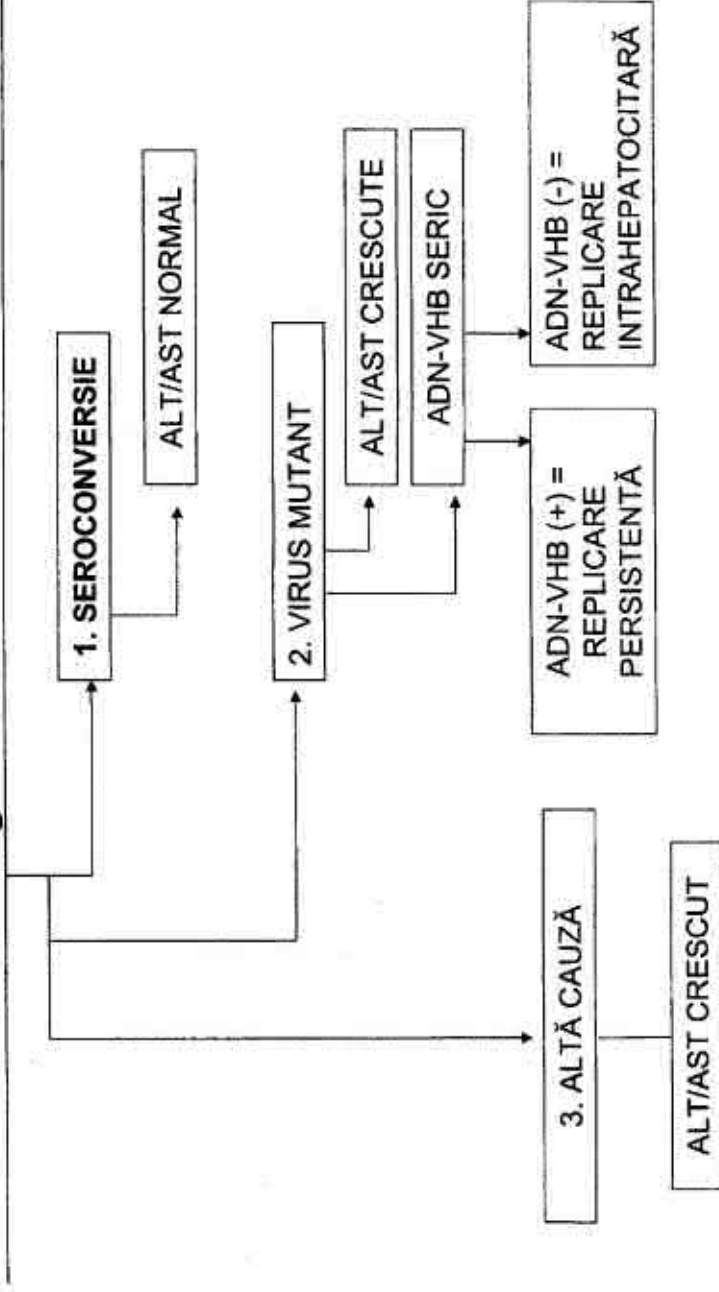
Varianța infecției cu VHB	Markeri serologici VHB	Nivelul viremiei	Caracteristica clinicomorfologică
Clasică ("wild" – "tip sălbatic")	AgHBs+, AgHBe+	Înaltă sau moderată	Hepatită cu diferit grad de activitate, necesită tratament antiviral
HBeAg-negativă (pre/core mutant)	AgHBs+, AgHBe- / anti Hbe+	HBV ADN $\geq 10^6$ copii/ml	
Portaj AgHBs neactiv ("inactive carrier")	AgHBs+, AgHBe- / anti Hbe+	Redus sau minimal ( $< 10^5$ copii/ml sau poate lipsi)	Hepatită "reziduală" fără activitate (HAI $< 5$ , ALT=N); prognostic favorabil, este posibilă reactivarea
Latentă ("occult", "silent")	AgHBs-, anti-HBc+ / anti HBe+ sau lipsa tuturor markerilor VHB	Minimal ( $< 10^3$ copii/ml)	Mai frecvent lipsa activității, dar poate fi orice grad de activitate
"escape"-mutant (de diagnostic dificil)	AgHBs- (cu test-sisteme obișnuite, în sânge circula HBsAg defectiv)	Înalt sau moderat ( $\geq 10^6$ copii/ml)	Hepatită cu diferit grad de activitate, provoacă dezvoltarea bolii în pofida vaccinării sau profilaxiei specifice cu HB Ig

# SCHEMA INVESTIGAȚIILOR SEROLOGICE ASUPRA MARKERILOR VHB



# INTERPRETAREA PROFILULUI SEROLOGIC ÎN HBV

## Ag HBe -, Ac anti HBe +

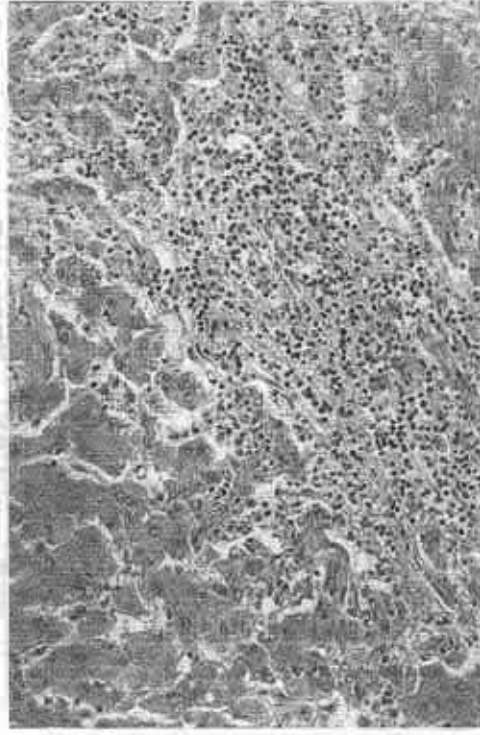


Prelevatele histologice de la pacienții cu HC tip B relevă aspect de inflamație portală, periportală (cu activitate ușoară/medie) și lobulară, aceasta din urmă mai ales în perioadele de exacerbare, corelație cu creșterea aminotransferazelor și seroconversie în sistemul "e".

Marca histologică a infecției cronice HBV este prezența hepatocitelor "în sticlă mată" ("ground-glass"). Numărul celulelor "ground-glass" este invers proporțional cu gradul activității inflamatorii. Hepatocitele "ground-glass" exprimând AgHBs citoplasmatic/membranar și abundent AgHBc nuclear în nucleu și citoplasmă, au distribuție focală. În perioada următoare seroconversiei, celulele "ground-glass" sunt intens pozitive pentru AgHBs, iar AgHBc este nedetectabil. Activitatea inflamatorie este de grad mic/absent.

### Markerii morfologici ai HC VB:

- Distrofie hepatocitară hidropică;
- Antigene "ground-glass";
- "nuclee nisipoase";
- Corpi acidofiliici Kaunseimen;
- Focare de necroză hepatocitară de diferit grad;
- Infiltrație limfohistiocitară, limfomacrofagală în tracturile portale și lobulii hepatici;
- Fibroza tracturilor portale;
- Scleroza tracturilor portale.



## TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE HBV

### **Justificarea tratamentului antiviral:**

- Dimensiune socială importantă, reprezentând a 9-a cauză de mortalitate la nivel mondial
- Rata spontană de seroconversie nu depășește 10% pe an
- Formele ușoare de hepatită cronică virală B pot progresa datorită episoadelor imprevizibile de reactivare a infecției
- Cortizonul și imunosupresivele potențiază replicarea virală
- Pacienții netratați prezintă un important rezervor de infecție
- Riscul de dezvoltare al carcinomului hepatocelular la purtătorii de HBsAg este mult mai mare decât la nepurtători

### **Obiectivele de bază:**

- Supresia permanentă sau eliminarea virusului, manifestată prin eliminarea markerilor virali circulanți: AgHBs, ADN VHB
- Seroconversia AgHBe în anti HBe
- Scăderea infectivității
- Normalizarea nivelului ALT în ser
- Reducerea gradului de activitate a procesului inflamator în ficat, histologic confirmată
- Ameliorarea stării subiective a bolnavilor
- Preîntâmpnarea dezvoltării complicațiilor infecției de durată
- Prevenirea carcinomului hepatocelular
- Reducerea mortalității



# MIJLOACELE TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE CU VIRUS B

## 1 - INTERFERONUL

Terapia antivirală cu interferonul-alfa reprezintă obiectivul esențial al tratamentului hepatitei cronice HBV. La pacienții cu HC VB există producerea deficitară de IFN-alfa de către celulele mononucleare periferice și hepatocite, inhibată de regiunea „core” a genomului VHB. IFN- $\alpha$  posedă un efect inhibitor asupra replicării VHB la nivelul translocării proteinelor virale sau la nivelul transcripției genomului viral.

### Criterii de selecție pentru tratament:

Hepatita cronică virală B	Glomerulonefrita membranoproliferativă AgHBs pozitivă
<ul style="list-style-type: none"><li>-Hepatita cronică moderat/severă, demonstrată biptic, fără ciroză</li><li>-Prezența markerilor diagnostici și de infectivitate (AgHBs, AgHBe sau Ac anti HBe, în funcție de infecția cu tipul sălbatic sau mutant)</li><li>-Nivel crescut al transaminazelor (minimum de 2 ori ori față de valoarea normală)</li><li>-Este preferabil un nivel scăzut de replicare virală (ADN VHB sub 200 pg/ml)</li></ul>	<p>Factori predictivi ai răspunsului pozitiv:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Subiecți asimptomatici</li><li>•Leziuni histologice de hepatită cronică activă, fără semne de ciroză</li><li>•Purtători de virus B, cu nivel crescut al transaminazelor</li><li>•Infecție de dată recentă și/sau subiecți care au achiziționat boala la vârsta adultă</li><li>•Nivel seric scăzut al ADN VHB</li><li>•Prezența Ac anti HBe IgM</li><li>•Heterosexuali</li></ul>

### Rata de răspuns:

Tratamentul cu IFN determină pierderea markerilor de replicare și seroconversia în sistemul HBe în 30-40% cazuri și seroconversia în sistemul HBs în 15-20% cazuri. Aproximativ 2/3 dintre pacienții care răspund la tratament prezintă o creștere pronunțată, tranzitorie a transaminazelor serice la aproximativ 4-8 săptămâni de la începutul tratamentului, care coincide cu declinul replicării virale. Punctul final al tratamentului este constituit de eliminarea markerilor de replicare și ideal seroconversia în sistemul HBs.

# MIJLOACELE TERAPEUTICE ÎN TRATAMENTUL HC VB

## 2 - LAMIVUDINA

Indicații: - Hepatită virală B AgHBe pozitivă

- Hepatită virală B cu Ac anti HBe pozitivi (pacienți cu mutații HBe, care reprezintă o cotă foarte importantă a hepatitelor virale B în Bazinul mediteranean, având o rată de răspuns mai mică la IFN față de infecția cu virus sălbatic (R. Străinu, 2001)
- Ciroza hepatică virală B clasa A Child și chiar clasa B
- Pacienții care nu răspund la tratamentul cu IFN
- Glomerulonefrita membrano-proliferativă AgHBs pozitivă
- Pacienții cu infecție virală B persistentă după transplant hepatic

### Rata de răspuns:

Nivelul maxim al supresiei virale se înregistrează în săptămâna 52 de la începutul tratamentului (98% reducere), manifestată prin nivel nedetectabil al ADN VHB.

Seroconversia în sistemul HBe se obține la 17-20% dintre pacienți după un an de tratament, la 27% după 2 ani de tratament și la 33% după 3 ani de tratament. Ameliorarea histologică (scăderea scorului necroinflamator cu 2 puncte) se obține la 38-56% cazuri.

Sunt argumente în favoarea corelării duratei tratamentului cu statusul imun al gazdei: 1. La bolnavii cu răspuns celular T-citotoxic normal este rapidă eliminarea hepatocitelor infectate (demi-viața hepatocitelor infectate este scurtă – 10 zile); 2. Pacienții cu deficit al limfocitelor T-citotoxice au dificultăți în clearance-ul viral (demi-viața hepatocitelor infectate – 100 zile).

Monitorizarea tratamentului presupune determinarea lunară a nivelului ALT și urmărirea seroconversiei în sistemul HBe cel puțin la 6 luni și 1 an. Tratamentul se întrerupe numai după confirmare repetată a seroconversiei în sistemul HBe. După întreruperea tratamentului - monitorizare lunară a AgHBe și Ac anti HBe timp de 3-6 luni și determinarea ADN VHB. În reactivarea hepatitei B tratamentul trebuie reluat.

### Efecte nedorite:

Se pot produce mutații la nivelul polimerazei VHB-ADN dependente, prin înlocuirea metioninei cu valină sau izoleucină, ceea ce duce la scăderea capacității de replicare, dar și reduce sensibilitatea la tratament. Rata apariției mutațiilor este de 14% la un an și 38% la 2 ani. La întreruperea tratamentului, 80-90% dintre pacienți dezvoltă viremie recurentă.



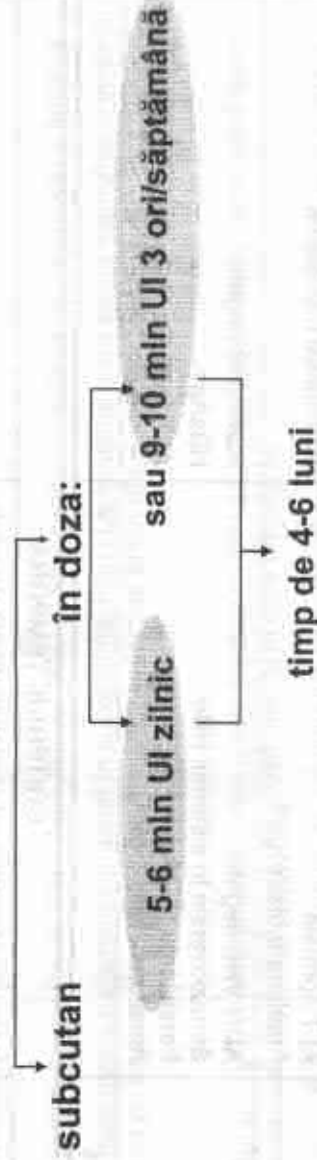
## CONTRAINDICAȚIILE TRATAMENTULUI ANTIVIRAL LA PACIENȚII CU HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

- Ciroza hepatică decompensată vascular și parenchimatous, encefalopatie portală, ascită, albumine < 3 g/dl, bilirubină > 2,5 mg/dl, indice de protrombină < 50%;
- Hepatita cronică autoimună – prezența anticorpilor ANA, SMA, AMA sau LKN1 în titruri > 1/80;
- Tiroiditele – prezența Ac anti-tireoglobulină, anti-peroxidază sau anti-TSH;
- Stările depresive sau alte psihopatii dificil de echilibrat;
- Epilepsia;
- Sarcina;
- Boala Wilson, hemocromatoza, deficitul de alfa-1-antitripsină;
- Consumul de alcool pur > 80 g/zi;
- Toxicomania, narcomania;
- Hb < 10 g/dl, leucocite < 2000/mm<sup>3</sup>, trombocite < 50.000/mm<sup>3</sup>;
- Comorbidități grave – insuficiența cardiacă avansată, insuficiența renală cu valori crescute ale creatininei cu > 20% față de normal, diabet zaharat neechilibrat, hemoglobinopatiile, insuficiența respiratorie avansată, poliartrita reumatoidă, sclerodermia.

La pacienții care au hepatită cronică VHB, dar prezintă repetat valori normale ale transaminazelor, chiar în prezența unor nivele crescute de ADN VHB, nu există pentru moment indicația de terapie antivirală, deoarece acești bolnavi prezintă fie un fenomen de toleranță imună, fie se află într-o fază de latență clinică, cu Ac anti HBe pozitivi dar fără ADN VHB. Acestor pacienți li se vor urmări repetat transaminazele pentru a surprinde eventuala creștere spontană a ALT.

## DOZELE ȘI REGIMUL DE ADMINISTRARE A PREPARATELOR ANTIVIRALE ÎN HC VB

**IFN- $\alpha$  (Intron A, Roferon A, etc) se administrează:**



**Administrarea preparatului în doză sub 5 mln UI este urmată de un răspuns imun mai slab.**

**Lamivudina:**

Doza recomandată la pacienții cu VHB este de 100 mg/zi timp de 6-12 luni.

# TIPURI DE RĂSPUNS LA TRATAMENT ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

CRITERIUL EFICIENȚEI	
	Virus sălbatic
Răspuns complet	ADN VHB negativ Seroconversie în sistemul HBe Seroconversie în sistemul HBs ALT normale Ameliorare histologică
Răspuns parțial	ADN VHB negativ Seroconversie în sistemul HBe Persistența HBsAg Ameliorare histologică
Lipsa de răspuns	
	Virus mutant
	ADN VHB negativ Seroconversie în sistemul HBs ALT normale Ameliorare histologică
	ADN VHB negativ HBsAg+ ALT normale
CRITERIUL TEMPORAL	
Răspuns susținut	Răspuns complet sau parțial cu durată de peste 6 luni de la întreruperea tratamentului
Răspuns nesusținut	Răspuns complet sau parțial cu durată sub 6 luni de la întreruperea tratamentului
Reactivare	Creșterea ALT după o perioadă de normalizare. Reaparitia AgHBe și ADN VHB după reactivare.
	Creșterea ALT după o perioadă de normalizare. Reaparitia ADN VHB după reactivare.

# POSSIBILITĂȚI DE OPTIMIZARE A TRATAMENTULUI ANTIVIRAL ÎN HC VB

## MONOTERAPIE

### INTERFERON:

- Creșterea dozelor.
- Prolungirea tratamentului până la negativarea ADN VHB și seroconversia în sistemul HBe (32 săptămâni – 2 ani);
- Repetarea curelor în cursul episoadelor de hepatocitoliză cu ALT > 100 U/l/ml pe fundalul scăderii viremiei (ADN VHB sub 50 pg/ml).

### LAMIVUDINĂ:

Tratament prelungit cu 100 mg/zi, timp de 2 ani sau până ce determină seroconversia în sistemul HBe.

## TERAPIE COMBINATĂ

Se testează asocierea de IFN + Famciclovir; IFN + Lamivudină; IFN + Zadaxin; Lamivudin + Adefovir.

Se recomandă tratament combinat în succesiune: inițial Lamivudină, care scade semnificativ viremia, urmat de tratament cu IFN, care cumulează efectele antivirale și imunomodulatoare.

### RECĂDERILE:

Dacă tratamentul inițial a fost efectuat cu IFN se indică retratarea cu Lamivudină sau o nouă cură de IFN în doze mari și în cure prelungite.

### LIPSA DE RĂSPUNS:

Lamivudina 100 mg/zi, minimum 1 an sau repetarea tratamentului cu IFN dacă există un profil biochimic favorabil, cu creșterea transaminazelor peste 100 U/l/ml.

## PROBLEME PARTICULARE:

### Cirozele cl.A Child

Pot fi luate în tratament cu respectarea criteriilor de selecție menționate în hepatitele cronice.

### Infecțiile duble VHB și VHC

Tratamentul infecției dominante, conform schemelor curente, cu riscul ca răspunsul la tratament să fie mai slab, iar eliminarea unui virus să determine activarea celui alt.

### Infecția VHB și HIV

Are indicație de tratament pentru procesul hepatic cu Lamivudină.



# TERAPIA ANTIVIRALĂ COMBINATĂ ÎN HC VB

Este opțiunea standardizată pentru hepatita cronică, de mare actualitate și cu multe perspective pentru viitor.

## Argumentele folosirii terapiei antivirale combinate:

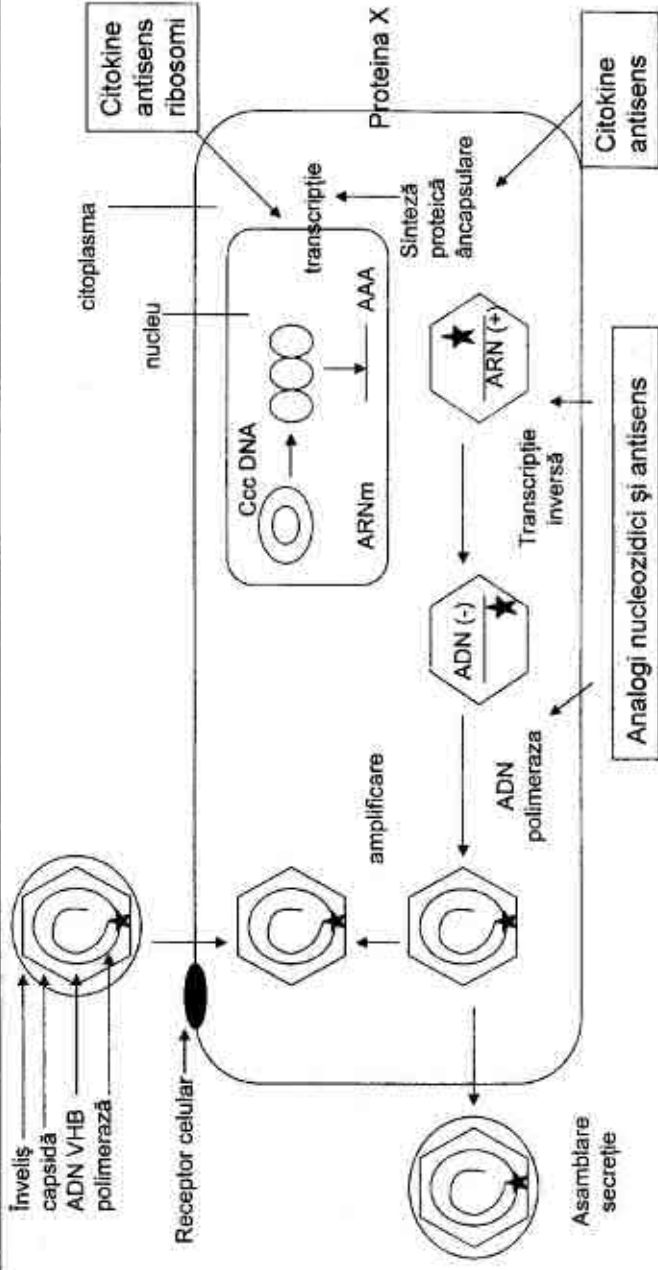
- Răspunsul variabil la IFN $\alpha$ ;
- Experiența utilizării terapiei combinate pentru controlul infecției HIV;
- Infecția cronică pe termen lung este costisitoare, determină rezistențe la terapie și riscul integrării în genomul celulei gazdă;
- Terapia combinată oferă avantajul eficienței și scurtarea duratei terapiei;
- Terapia combinată diminuează producerea de cccADN VHB.

## Scheme de combinații de preparate antivirale:

- Lamivudina 100 mg/zi + IFN  $\alpha$  (doze standard mari: 9-10 min x 3 ori/săptămână) timp de 52 săptămâni
- IFN  $\alpha$  + citokine antisens
- IFN  $\alpha$  + citokine ribosomale antisens
- Famciclovir + Lamivudina – asociere antivirală la persoanele inițial non-responderi la IFN  $\alpha$ ; are indicații speciale la cei cu vasculite (PAN) și care nu se ameliorează cu Prednizon și IFN  $\alpha$ , la cei ce prezintă reinfecție pe transplant sau la bolnavii cu mutații virali pre-core
- Lamivudina + mycophenolate mofetil (MPA)
- Lamivudina + antivirale noi (Adefovir, Zadaxin, Ciclopentyl-guanozină)
- IFN  $\alpha$  + IFN  $\beta$  poate mări procentul responderilor
- Ganciclovir + IFN

# MOLECULE ȚINTĂ PENTRU MEDICAMENTELE ANTIVIRALE ÎN CICLUL DE REPLICARE A VIRUSULUI HEPATIC B

(după F.Zoulim și C.Trepo)



Urmărind modelul replicării virale se remarcă faptul că țintele moleculare ale medicației antivirale sunt multiple și combinațiile medicamentoase fac ca răspunsul medicamentos să fie mai eficient. Nu există însă acțiuni pe cccADN.



# VIZIUNILE MODERNE ASUPRA TRATAMENTULUI HEPATITEI CRONICE B

(EASL International Consensus Conference on hepatitis B, Jenova, 2002)

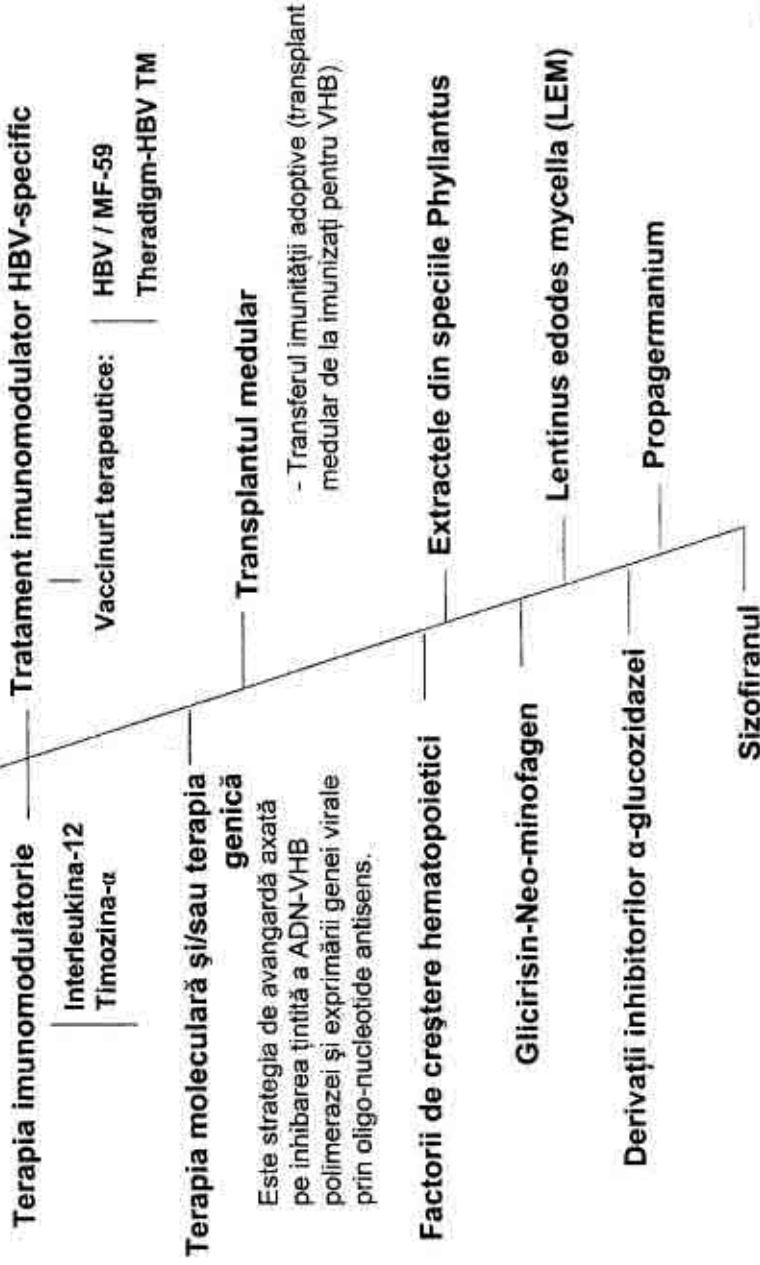
Diversitatea variantelor genetice ale VHB determină gradul diferit al replicării virale, tipurile de răspuns la tratamentul antiviral, dezvoltarea rezistenței la preparate. Apariția pre-core mutantilor VHB este un factor ce reduce eficiența tratamentului prin apariția recidivelor. Recidivele care apar la pacienții tratați cu Lamivudină, sunt legate de mutații virale la săptămâna 19 (98% din pacienți). Probabilitatea apariției variantelor de virus mutante, rezistente la tratament, pe de o parte este dependentă de nivelul replicării (nu-i replicare – lipsește rezistența), iar pe de altă parte – de eficacitatea tratamentului antiviral (cu creșterea eficacității antivirale a medicamentului, crește și probabilitatea dezvoltării mutantilor rezistenți).

În prezent se studiază un șir de preparate antivirale. Rezultatele cele mai bune au fost obținute prin tratamentul cu Adefovir (Dipivoxil). Acțiunea lui antivirală se manifestă prin: 1) este activ împotriva virusurilor rezistente la Lamivudină; 2) terapia de durată până la 3 ani nu induce mutații rezistenți la tratament. Este necesară elaborarea strategiilor noi cu folosirea combinațiilor de analogi nucleozidici (Lamivudină, Adefovir, etc.) cu tratament imunomodulator (alfa-timozină, IL-12, vaccinuri terapeutice anti HBV).

## RECOMENDAȚII DE TRATAMENT A INFECȚIEI VHB:

AgHBe	VHB ADN	ALT	Tratamentul
+	+	<2 N	IFN și Lamivudina puțin eficace
+	+	>2 N	Se recomandă IFN sau Lamivudină
-	+	>2 N	IFN sau Lamivudină timp îndelungat, ineficace. Posibil Adefovir
-	-	<2 N	Nu necesită tratament

# DIRECȚII NOI ÎN TRATAMENTUL HC VB



# TERAPIA ALTERNATIVĂ ÎN HC VB

Glucozidazele sunt enzime celulare importante în biosinteza glicoproteinelor și participă esențial în metabolismul proteinelor structurale virale. Au fost create noi agenți anti-VHB, numiți inhibitori de glucozidază: N-nonyl-deoxyjirimycin (N-nonyl DNJ) și N-nonyl-deoxygalacto-jirimycin (N-nonyl DGJ), care dereglează acumularea ADN VHB circular în celule și stopează secreția VHB în ser. Aceste preparate astăzi sunt în stadiul de studiere.

Conjugarea agenților antivirali în liganzi, captați selectiv de ficat, posibil va reduce dozele și efectele secundare ale acestor preparate. S-a studiat conjugarea ARA-AMP cu albumină umană serică lactozaminică, preparată din liposomii ce conțin fosfatidil-dideoxinucleotide și Lamivudină. În rezultat a apărut posibilitatea de a micșora doza de ARA-AMP și s-au redus efectele toxice ale acestora.

Alte abordări ar fi utilizarea proteinelor core mutante a VHB dominant-negative în calitate de inhibitori ai formării nucleocapsidei în celule. Aceste noi preparate vor fi îndreptate spre etape specifice ale ciclului viral, și probabil, vor fi obținute rezultate mai bune în tratamentul HC VB. Se utilizează în Japonia pentru tratamentul HC VB în faza replicării active. Glicirina suprimă elaborarea AgHBs printr-o acțiune imunomodulatorie marcată, se reduce replicarea virală VHB. Se administrează intravenos, câte 40 ml de 3 ori/săptămână timp de o lună, apoi de 2 ori /săptămână timp de un an, apoi poate fi administrat și IFN-alfa.

este un derivat polizaharidic, extras din culturile de *Schizophyllum commune* tries. Are acțiune antivirală prin citoliză imună (activează limfocitele T-citotoxice, celulele NK, macrofagii, sporește producția de gama-interferon. Se administrează în doze de 10 mg/zi intramuscular o dată pe săptămână timp de 3-6 luni.

este un compus organic al germaniului. Posedă acțiune imunomodulatorie vădită (activarea limfocitelor T citotoxice și a T helperilor, celulelor NK, sporește producția de IL 1, 2); majorează secreția de gama-interferon endogen. Se administrează 30 mg/zi per os timp de 3-4 săptămâni, mai ales bolnavilor cu virusuri mutante HBe, rezistenți la tratamentul cu IFN. are efect antiviral contra VHB (suprimă DNA-VHB). Se recomandă în doza de 6 g/zi - 4-6 luni.

Sunt date că extractele din speciile *Phyllanthus* inhibă replicarea VHB prin inhibarea ADN-polimerazei.

**Derivații inhibitorilor  $\alpha$ -glucozidazel**

**Terapia moleculară**

**Glicirisin-Neo-minofagen**

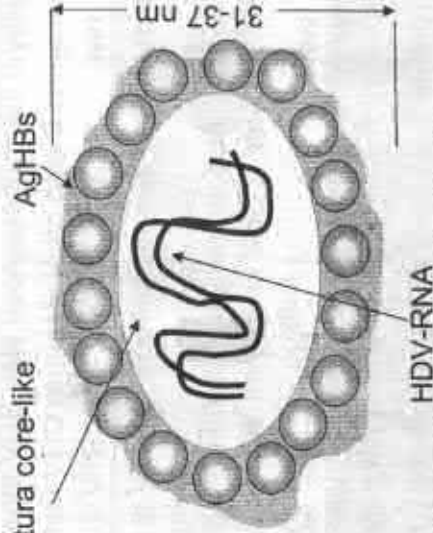
**Sizofiranul**

**Propagermanium**

**Lentinus edodes mycella (LEM)**

## VIRUSUL HDV

Structura core-like



VHD – descoperit în 1977 de către Rizeto.

VHD este un ARN-virus defectiv, pentru expresia și patogenitatea căruia este necesară funcția ajutoare a VHB, virusul VHD nu se poate replica singur și este total dependent de prezența virusului B pentru a-și asigura multiplicarea. Tropicul hepatic al virusului este condiționat de învelișul HBsAg. Fosfolipoproteina antigenică nucleară a AgHD este legată de ARN. Se cunoaște un serotip și trei genotipuri de VHD. Replicarea acestui virus are loc numai în hepatocite.

VHD are dimensiunile între 31-37 nm – unul dintre cei mai mici ARN-virusi infectanți ai omului.

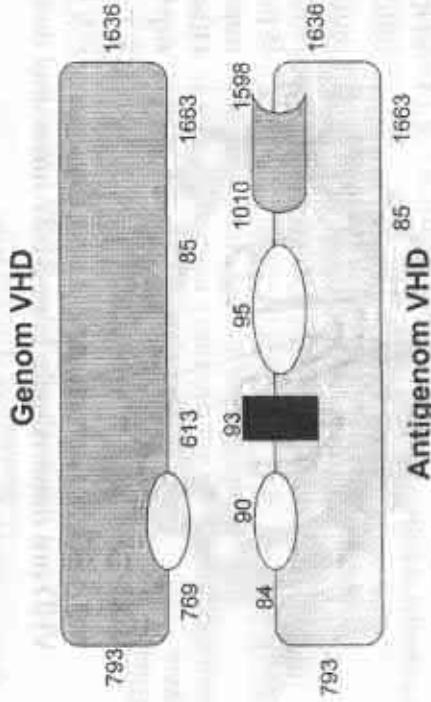
### Componentele specifice ale VHD:

- **Anvelopa** conține AgHBs (părți ale AgHBs sunt utilizate de către VHD pentru a-și confecționa propria anvelopă).
- **Proteinele nucleocapsidei:** antigenul delta mai de 24 kDa (conține 195 de aminoacizi, intervine în replicarea virală) și antigenul delta mare de 27 kDa ce conține 214 aminoacizi cu rol în asamblarea virusului. Numai Ag D mare izoprenalizează și cuplează Ag HBs. Ag D mic activează replicarea ARN VHD, iar Ag D mare stopează replicarea VHD. Ag D mic prevalează în faza acută a infecției cu VHD, iar AgD mare – în faza cronică sau în faza de mare contagiozitate, când se produc numeroase particule de VHD.
- **Genomul viral** – un lanț circular negativ de ARN (1678-1683 nucleotide). ARN are aspectul de bastonaș neramificat cu 2 anse terminale (dreaptă și stângă). Regiunea genomică și antigenomică au proprietăți de autoclivare și autoreglare și sunt ribozomi.

Replicarea VHD se desfășoară autonom, independent de VHB și începe prin fixarea și pătrunderea virionului în celula victimă. AgHD transportă ARN-ul VHD în nucleu. Replicarea ARN VHD se realizează cu ajutorul ARN-polimerazei II celulară prin mecanismul "rolling circle" – similar cu cel al virusurilor satelite ale plantelor. Replicarea VHD este foarte eficientă datorită numărului impresionant de copii genomice în hepatocitele infectate ( $3 \times 10^5$ ).

### Ciclul replicării cuprinde 3 faze:

1. Replicarea ARN VHD în ARN multimeric antigenomic, după ce ARN-polimeraza II recunoaște promotorul corespunzător. ARN multimeric apoi este clivat de către ribozomii intrinseci ARN VHD în monomeri antigenomici.
2. Monomerii antigenomici sunt legați într-un ARN circular antigenomic prin intermediul altor ribozomi ai ARN VHD.
3. ARN antigenomic mic circular se replică în ARN genomic.



## INTERACȚIUNEA VHB-VHD

- Prezența VHB este necesară formării învelișului VHD, deși ARN VHD se replică autonom.
- Învelișul VHD reunește toate cele 3 componente ale AgHBs (antigenul mare, mediu, mic), dar în proporții diferite de cele ale VHB.
- VHD și VHB au aceeași afinități tisulare (din cauza că VHD este dependent de caracteristicile învelișului).
- Între determinările extrahepatice ale VHB și VHD există deosebiri (din cauza raportului diferit al componentelor învelișului VHB și VHD) – VHD nu este prezent în pancreasul sau limfocitele bolnavilor AgHBs pozitivi.
- VHD este un virus defectiv, satelit al AgHBs (nu formează înveliș din structurile proprii și nu se transmite în absența VHB).
- În pofida dependenței de VHB, replicarea VHD este independentă astfel, încât hepatita D poate apare și în absența VHB. Cu toate acestea formarea particulelor VHD implică prezența VHB.
- De obicei VHD inhibă replicarea VHB. Cele două virusuri utilizează enzime diferite în cursul replicării virale. Există și ipoteza că VHD se cuplează direct sau indirect pe ADN VHB (prin intermediul factorilor de transcriere) cu afectarea procesului de transcriere a informației genetice.
- Tabloul clinic și procesele patologice în hepatita cronică D sunt rezultatul interacțiunii dintre VHD și VHB pe de o parte și răspunsul imun al gazdei pe de altă parte. Severitatea și evoluția hepatitei cu VHD este direct influențată de staturul și înfînderea infecției cu VHB. Evoluția cea mai severă a fost observată la pacienții infectați cu tipuri sălbatice de VHB AgHBe pozitiv și replicare floridă.
- La purtătorii de AgHBs cu anti HBc IgM și anti VHD IgM este prezentă o formă gravă de hepatită D cu risc crescut de evoluție spre forma subacută.

În funcție de modul în care se produce infecția cu VHD, se descriu două situații:

## COINFECTIA

Un individ sănătos este expus simultan la infecția cu VHB și VHD. AgHBs necesar pentru VHD este indus de componentul VHB al inoculului infectant. La acești pacienți se dezvoltă hepatita acută mixtă VHB+VHD cu apariția markerilor serologici caracteristici pentru ambele infecții acute. Boala este greu de diferențiat de hepatita acută cu VHB. Leziunile hepatice acute sunt consecința mai ales a acțiunii VHB și mai puțin a VHD care, dacă intervine, poate determina împreună cu VHB apariția unei hepatite fulminante. Acest mod de infectare determină producerea unor forme acute, cu aspect clinic variabil, mai rar conduce la cronicizarea hepatitei.

## Variantele de rezolvare a coinfecției acute VHB+VHD:

1. Însănătoșire completă cu eliminarea virusurilor;
2. Hepatita fulminantă cu coma hepatică, la 4-5 zi de icter și sfârșit letal;
3. Dezvoltarea hepatitei cronice VHB+VHD.

## SUPRAINFECTIA

Se produce când un individ purtător al AgHBs se suprainfectează cu VHD, suprainfecția determinând apariția unei hepatite acute D pe un fond de boală cronică întreținută de VHB. Acest mod de infectare predispoze la persistența și cronicizarea infecției cu VHD. Dacă suprainfecția survine la bolnavi cu hepatita cronică B cunoscută, momentul suprainfecției poate fi interpretat ca o recădere a hepatitei cronice B. Simptomatologia clinică se înrăutățește, aminotransferazele cresc, poate apărea icterul. Evoluția infecției D este determinată de durata persistenței VHB, deoarece în infecția VHB cronică, inclusiv și la purtătorii AgHBs cu hepatită cronică B, în celulele hepatice permanente se elaborează cantități mari de AgHBs, iar virusul D are condiții favorabile pentru replicare. Evoluția bolii la acești pacienți este deseori nefavorabilă, cu risc de dezvoltare a hepatitei fulminante. Serologic în suprainfecție se determină markerii infecției HDV acute și markerii infecției VHB cronice, în funcție de stadiul procesului viral B. VHD este capabil să suprime replicarea VHB, din care cauză titrul AgHBs și al altor markeri VHB poate fi redus, uneori nedetectabil prin metodele utilizate în practica medicală cotidiană. Histologic, aspectul hepatitei cronice B se agravează. Infecția cu VHD devine apoi cronică, ea conducând de obicei la apariția cirozei hepatice la peste 40% (conform unelor date la 70-80%) din pacienți.

# DEPARTAJAREA COINFECTIEI DE SUPRAINFECTIE HBV-HDV

**COINFECTIA** – reprezintă infecția simultană a VHB și VHD.

**SUPRAINFECTIA** – este apariția infecției acute cu VHD la un purtător anterior de VHB.

Parametri	Coinfecție	Suprainfecție
Cronicizare	5%	>75%
Ag HBs	+ Tranzitor	+ Permanent
anti-HBc IgM	+	-
ati-HBc IgG	-	+
anti-HDV IgM	+	+
anti-HDV IgG	± Tranzitor	+
Ag HDV hepatic	+ Tranzitor	+ Persistent
ARN HDV seric	+ Tranzitor	+ Persistent

**SUPRAINFECTIA** unui purtător cronic VHB, fără activitate a bolii, are un model de creștere a transaminazelor concomitent cu depistarea ARN-VHD și anti-VHD IgM. Anomaliile biochimice persistă, replicarea VHD este activă și apare boala cronică prin VHD asociat cu VHB.

**COINFECTIA** evoluează după o perioadă de incubație, în care markerii sunt depistabili (AgHBs și ARN-VHD). Manifestările clinice apar simultan cu creșterea transaminazelor (de obicei bifazică).





În patogeniza leziunilor hepatice la bolnavii cu infecție VHD sunt implicate două mecanisme :

## Direct citopatic

Leziunile hepatice VHD nu diferă semnificativ între bolnavii cu și fără deficit imunologic. În culturi de celule s-a demonstrat potențialul lezional direct AgHD mic care provoacă moartea hepatocitelor printr-un activator metalothionin. **Efectul citopatic apare numai la concentrații foarte ridicate ale AgHD.** S-a constatat blocajul diviziunii celulare datorită compleментарității dintre ADN-ul celular și ARN-ul VHD pentru ARN-polimeraza II. Compleментарitatea dintre ARN VHD antigenomic și ARN 7SL celular favorizează generarea unui hibrid peptidic implicat în localizarea proteinelor membranare care alterează funcționalitatea celulară. Leziunile hepatice provocate de VHD sunt asemănătoare celorla din steatoza microveziculară sau degenerescența spumoasă a hepatocitelor observată la copii intoxicați cu salicilat și sindrom Reye sau pacienții cu fosfolipidoza medicamentoasă sau în steatoza acută de sarcină. Se presupune că depunerea grăsimilor și a fosfolipidelor în hepatocite este determinată de citotoxicitatea directă a VHD.

## Indirect, mediat imunologic

Între prezența și extensia inflamației la tractul portal și procentul hepatocitelor AgHD pozitive există o strânsă legătură. Totodată cantitatea de AgHD hepatic se corelează cu intensitatea inflamației lobulare. Apariția reacțiilor autoimune aberante (anticorpi antimicrosomali, anti-LKM1, anti-celule ale stratusului bazal și anti celule ale epiteliului timic) în infecția VHD, spre deosebire de infecția VHB, pledează în favoarea implicării răspunsului imun în patogeniza hepatitei cronice VHD.

# FACTORII CARE DETERMINĂ FORMA CLINICĂ A INFECȚIEI VHD SUNT LEGAȚI DE VIRUS ȘI DE GAZDĂ:

## nivelul replicării VHD

Suprainfecția VHD la pacienții AgHBe+ exacerbează leziunile hepatice și le imprimă o evoluție severă. În mod obișnuit infecția VHD trece prin câteva faze: în faza precoce – viremie duală (VHB+VHD), apoi o fază când există numai viremie VHD și se încheie cu o fază tardivă non-viremică. Pacienții cu perioade lungi de viremie duală au evoluție mai severă cu leziuni hepatice mai grave.

## heterogenitatea VHB și VHD

Variabilitatea genomului VHD conduce la sinteza a 2 forme de Ag VHD (cu 195 și 214 aminoacizi). În varianta cu 195 am/ac are loc o schimbare a codonului terminal UAG în codon UGG – un pas necesar pentru reglarea sintezei AgV HD mic necesar pentru replicarea genomului VHD.

Variantele genomice VHB: variantele AgHBe defective suprainfectate VHD dezvoltă forme blânde de hepatită cronică.

## coinfecția virală

Infecțiile virale multiple reprezintă un factor important al patogenității severe.

## răspunsul imun al gazdei

Calitatea și intensitatea răspunsului imun, precum și starea anterioară a ficatului afectează în mod deosebit gravitatea leziunilor hepatice. Replicarea VHD și VHB durează mai mult la pacienții imunodeficienți.



## ASPECTUL CLINIC

Este similar cu al celorlalte hepatite cronice virale, cu excepția incidenței mari a splenomegaliei de origine reactivă, care nu exprimă hipertensiune portală. Aspectul sever, aparent inexplicabil, al unei hepatite cronice cu AgHBs prezent, mai ales în condițiile absenței AgHBe și ale prezenței anti HBe, trebuie să conducă la evaluarea eventualității unei hepatite cu VHD. Dezvoltarea cirozei nu implică obligatoriu un tablou clinic sever, boala putând evolua timp îndelungat. Decompensarea portală asociată cu icter are prognostic prost.

## ASPECTUL HISTOLOGIC

Boala are un aspect agresiv pe biopsie hepatică, fiind prezente semne de necroză și inflamație severe. Se descriu două aspecte particulare:

- Încărcarea grasă a hepatocitelor, cu aspect de steatoză microveziculară sau de fosfolipidoză;
- Degenerescența granulară eozinofilică a hepatocitelor.

# DIAGNOSTICUL HEPATITEI CU VIRUS D

## MARKERII INFECȚIEI CRONICE CU VHD

### anti-VHD

În infecția cronică există de obicei titruri mari ale acestui anticorp. Inițial, acesta este IgM, iar ulterior, pe măsura cronicizării bolii, este reprezentat de IgG. Persistența IgM alături de IgG este sugestivă pentru tendința cronicizării infecției VHD.

### AgHD

Markerul replicației active, este prezent mai ales în faza acută a infecției, poate fi evidențiat în sânge mai rar în infecția cronică. Nivelul seric scade mult în infecția cronică, comparativ cu cea acută, fiind mai dificil de detectat. În schimb determinarea prezenței AgHD în hepatocite este accesibilă prin metode imunochimice, atât în infecția acută, cât și în cea cronică. Antigenul este prezent în nucleeele hepatocitelor și se evidențiază pe secțiuni de fragmentul recoltat prin biopsie hepatică și inclus în parafină.

### ARN VHD

Este prezent în ser la bolnavii cu hepatita cronică D, dar nu se face de rutină din cauza evidențierii dificile.

Concomitent pot fi prezenți în sânge **AgHBe**, **AgHBe** și **anti HBe**, precum și **ADN-VHB**. Deoarece infecția VHD inhibă temporar replicarea VHB, este posibil ca titrul acestor markeri ai virusului B să fie mai redus, iar unii dintre ei chiar să dispară (**AgHBe**, **ADN-VHB**).

Trebuie început cât mai precoce, din momentul diagnosticării maladiei.

La pacienții cu HC VD  
responderi terapia cu IFN-alfa  
nu mai puțin de 9 mln de 3  
ori/săptămână timp îndelungat  
- mai mult de 12 luni

Pacienții cu recăderi - tratament  
cu IFN la cea mai mică doză  
eficientă pe termen mai lung.  
(3-5 mln 3 ori/săptămână) - 24 luni

Pacienții care nu răspund la IFN după  
un an, nu trebuie rețrați cu IFN.

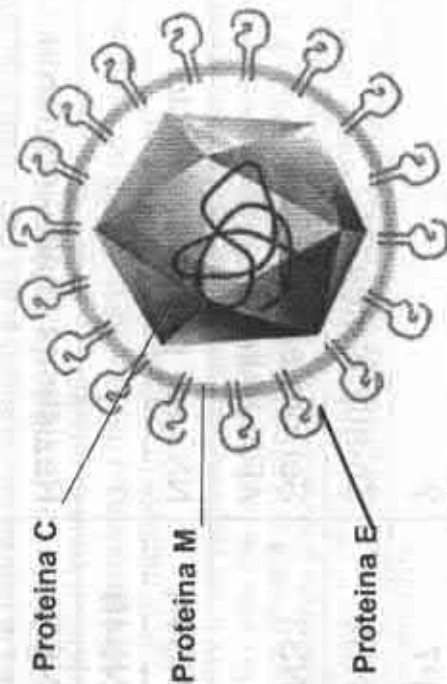
Sunt opinii că monoterapia cu IFN-alfa poate fi efectuată cu doze mai mici, selectate individual (1-3-5 mln de 3 ori/săptămână) fără întreruperi timp îndelungat (ani).



Pentru monitorizarea răspunsului la  
tratament se recomandă aprecierea :

- Dispariția ARN VHD și AgHD nu reflectă direct elaborarea de virus hepatic D, deoarece așa pacienți pot avea recăderi după anularea tratamentului cu IFN-alfa.
- Tratamentul poate fi întrerupt sau după dispariția AgHBS din ser, sau după ameliorarea tabloului histologic și datele imunohistochimice (dispariția AgVHD în ficat).
- În ultimii ani este mult discutată necesitatea administrării pacienților cu HC VD a Lamivudinei (100 mg/zi - 12 luni) ca monoterapie sau în combinație cu IFN-α în doza 6-9 mln de 3 ori/săptămână.

## STRUCTURA VIRUSULUI C



Genomul VHC are un lanț de citire deschis, translat pentru a lega o proteină din care derivă proteinele virale post-transcripționale.

Genomul conține o regiune 5', necodantă, bine conservată, apoi regiunea core (C) și învelișul (E) – care sunt regiuni structurale; conține și 5 regiuni nestructurale (NS1 – NS5).



## PROTEINE CONSTITUENTE ALE VHC

Proteina	Funcția	Poziția aminoacizilor
C	Miez	1-191
E1	Înveliș glicoproteic	192-383
E2	Înveliș glicoproteic	384-746
P7	?	747-809
NS2	Zn-autoprotează	810-1026
NS3	Ser-protează ARN-helicază	1027-1657
NS4A	NS3 ser protează cofactor	1658-1711
NS4B	?	1712-1972
NS5A	Rezistență la alfa-interferon	1973-2420
NS5B	ARN polimerază	2421-3010

## VIRUSUL HEPATIC C ESTE CONSTITUIT DIN:

- **Anvelopa** ce proiectează la exterior 2 proteine E1 și E2, organizate dimeric. Proteina E1 (37 kDa) pare să asigure fixarea virusului pe membrana hepatocitului, având și capacitate de amorsare a enzimelor celulare către eliberarea proteinei centrale p19-21. E2 (61 kDa) contribuie și ea la fixarea pe hepatocit și are capacitate antigenică specifică prin „regiunea hipervariabilă 1” (HVR 1) de la extremitatea – N. Mutațiile secvențiale în regiunea hipervariabilă „scapă” VHC de răspunsul imun al gazdei.
- **Nucleocapsida** cu dimensiuni de 30-35 nm conținând o capsidă cu simetrie icosaedrică, proteică cu funcții multiple în replicare și ARN-ul viral.

HCV în ser se găsește în cantități mici, din care cauză este dificil de căpătat și studiat. Comparativ cu HBV, HCV este mai puțin rezistent la factorii fizico-chimici. Genomul HCV este foarte mic (numai o singură genă), care cifrează structura a 9 proteine. Între extremitățile 3' și 5' terminale ale genomului viral sunt situate genele structurale și non-structurale, codificate de genomul viral. Aceste proteine servesc pentru pătrunderea virusului în celulă, pentru asamblarea fragmentelor de virus și pentru asumarea de către virus a unor funcții celulare. Trei dintre proteinele virale sunt structurale, iar celalte 6 – non-structurale, și îndeplinesc funcții fermentative.

### Genomul viral VHC conține 3 regiuni funcționale genomice:

- Genomul viral al VHC este o moleculă de ARN monocatenar pozitiv 9,6 kilobaze conținând un singur fragment deschis citirii (ORF) care codează poliproteina de 3010-3033 aminoacizi. Aceasta conține 3 regiuni funcționale genomice.
- O regiune 5' la extremitatea N non-codantă, formată din 324 de nucleotide și precede secvențele codante. Această regiune este bine conservată filogenetic, întrucât joacă un rol important în replicarea VHC.
- La capătul opus o regiune –COOH terminală, denumită 3' non-codantă și Regiunea intermediară de „lectură deschisă” (ORF) direct implicată în replicarea virală.



Hepatita C este considerată ca unul dintre cele mai importante pericole pentru sănătatea publică din cele existente în acest secol.

În lume sunt mai mult de 500 mln infectați HCV; prevalența anti C-100 pozitiv fiind de 1-3%. HCV este responsabil de 85-90% din hepatitele NANB posttransfuzionale și de 30-40% din hepatitele sporadice

**Distribuția geografică** este neuniformă, dar diferențele fiind mai reduse decât în infecția HBV. Deși prevalența infecției în populație nu este foarte bine cunoscută, se identifică zone de endemie:

**Zona de endemie redusă (<2%)** – America (2% după datele Hepatitis foundation international USA); Europa de nord - 0,1-0,5%, (7); Franța; Brazilia de sud; Australia (0,4%); Canada (0,4-1,4%);

**Zona de endemie medie (2-5%)** – Asia, Brazilia de nord, Bazinul M.Mediterane;

**Zona de endemie înaltă (>5%)** – Europa de Est, Africa, în Africa Centrală – până la 20%

**Distribuția genotipurilor în lume:**

diferă după zonele geografice. Genotipurile 1 și 2 pot fi întâlnite oriunde. Celelalte – variază.

- Europa de Vest, SUA – 1a, 1b, 2a, 2b, 3a.
- Europa de Sud și Est (inclusiv Moldova) – 1b.
- Japonia, Taiwan – 1b, 2, 2b.
- Tailand, Singapore, Bangladesh, India de Est – 3.
- Egipt, Orientul Mijlociu, Africa Centrală – 4.
- Africa de Sud – 5.
- Hong-Kong – 6a

**Particularitățile Bazinului Mediteran:**

- Răspândirea pe larg a genotipului 1b, de obicei asociat nivelului ridicat al viremiei și răspuns nesatisfăcător la interferon.
- Infecția concomitentă HCV cu HBV, care sporește riscul cronicizării HCV. La bolnavii cu dubla infecție HCV deține rolul principal în patogeniza leziunilor hepatice, în dependență de faza infecției virale. HCV supresează biologic infecția HBV și HDV, dar însumează cu ele efectul lezional(6).
- Particularitățile sistemului imun, care favorizează cronicizarea infecției.

## CLASIFICAREA VHC DUPĂ GENOTIPURI

Comparându-se secvențele E1, NS4 și NS5 ale genomului, s-a constatat o mare heterogenitate genetică datorită variabilității de înveliș. Aceasta a determinat clasificarea în cel puțin 11, fiecare cu subtipurile sale.

Argumentul pentru genotipare este reprezentat de relația genotipului cu gravitatea hepatopatiei și răspunsul la tratament (în special):

- Genotipurile 1b și 2 au evoluție histologică gravă, apariția hepatocarcinomului, răspund greu la monoterapia cu interferon alfa.
- Genotipul 3 se asociază cu răspuns favorabil după interferon
- Genotipurile non 1b răspund mai bine la tratament

OKAMOTO (1992)	SIMMONDS (1993)		HEPATOLOGY (1994)
I	1	A	1
		B	
		C	
II		A	
		B	
		C	
NC		A	
		B	
		C	
III	2	A	2
		B	
		C	
IV		A	
		B	
		C	
NC		A	
		B	
		C	
V	3	A	3
		B	
		C	
VI		A	
		B	
		C	
NC	4	A	4
		B	
		C	
	NC	A	
		B	
		C	
	5	A	5
		B	
		C	
	6	A	6
		B	
		C	

Tara	Bulgaria	Cehia	Estonia	Ungaria	Letonia	Lituania	România	Rusia	Ukraina
Nr de cazuri testate	1,000	40,051	25,207	1,000	?	738	4,471	3,358	681
%	1,4	0,68	0,96	0,75	1,2	2,2	4,9	1,6	2,3

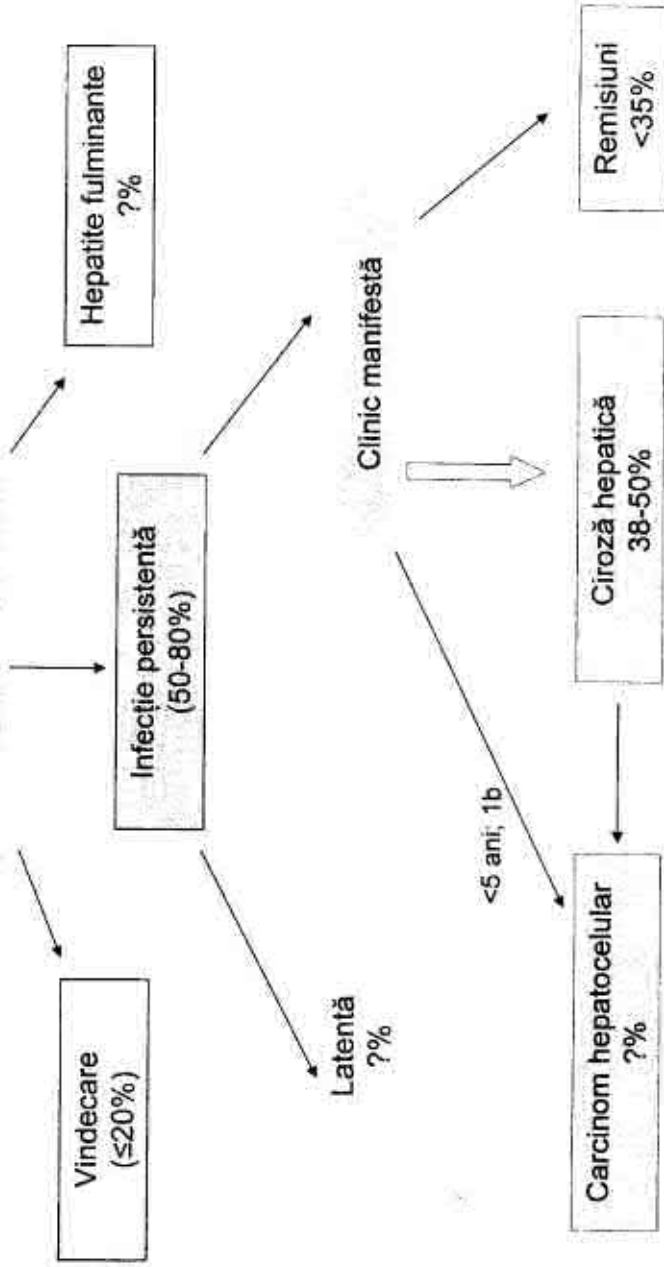
## Distribuția genotipurilor VHC în Europa de Est (%)

Tara	BLR	BG	Cehia	CRO	EST	HUN	LET	LTH	MOL	POL	RUS	SLO
Nr cazuri	41	121	221	203	110	244	17	101	95	?	413	71
Genotip												
1a	2,4	2,5		11,0	-	2,0	64,7	2,0	4,2		10,2	25,0
1b	75,6	76,8	83,7	61,0	50,9	90,0	-	53,5	91,6	-73	66,3	54,0
2	2,4	1,7	5,9	1,0	20,0	-	5,9	6,9	-		5,1	5,0
3	19,6	-	3,2	26,0	13,6	3,0	29,4	4,9	3,2	-16	12,4	16,0
Mixte	-	12,4	3,6	-	14,5	2,0	-	32,7	-	-	0,8	-
Altele sau necunoscute	-	6,6	3,6	1	1,0	3,0	-	-	-	-	5,2	-

BLR – Belarus; BG – Bulgaria; CRO – Croația; EST – Estonia; HUN – Ungaria; LET – Letonia; LTH – Lituania; POL – Polonia; RUS – Rusia; SLO – Slovenia.

# EVOLUȚIA NATURALĂ A HEPATITEI C ACUTE

HEPATITA ACUTĂ C



# EVOLUȚIA NATURALĂ A INFECȚIEI VHC

137

VHC

HEPATITĂ CRONICĂ

-CIROZĂ HEPATICĂ  
-DECOMPENSARE

HEPATO-  
CARCINOM

6 luni	I. 10 ani	II. 20 ani	III. 30 ani
--------	-----------	------------	-------------

Factori de intervenție

Lipsa vaccinului

Factori de risc

Vârsta mică la infecție	Tratament specific intolerant	Decompensare, ciroză
Deficit imun	Evoluția fibrozei	Malignizare
Lipsă diagnostic	Dificultățile terapiei antivirale	Factori adiționali diverși
Viremii înalte	Absență transplant hepatic	
Genotip 1 b	Alcoolism, droguri, toxice, HIV etc.	
Tratament insuficient		
Genotipuri multiple		
Coinfecții virale B, D, G, HIV		

# PATOGENEZA HEPATITEI CRONICE VHC

VHC provoacă leziuni hepatice direct (prin mecanism citopatic) și indirect (mediat imunologic).

Mecanismul lezional citopatic direct este susținut de:

- Aparținenta VHC la familia Flavivirusurilor recunoscute pentru potențialul lor citotoxic ridicat (febra galbenă);
- Corelația dintre masa virală hepatică infectantă și gravitatea leziunilor hepatice;
- Prezența corpurilor acidofili intracelulari și absența infiltratului limfocitar în zonele de necroză hepatocitară;
- Distribuția "pătată" a zonelor de necroză;
- Evoluția paralelă între ALT și replicarea VHC, independent de prezența infiltratului inflamator;
- Reducerea paralelă a ARN VHC și ALT la 4-6 săptămâni de la începerea IFN;
- Interferă cu sinteza proteinelor celulare, mărește permeabilitatea lizosomală.

Mecanismul lezional indirect, mediat imunologic, este susținut de:

- Prezența autoanticorpilor anti-GOR, antinucleari, antimitocondriali, anti LKM, etc.
- Diverse boli cu mecanism patogenetic autoimun;
- Agregate limfoide dense cu centrul germinativ, celule dendritice și limfocite B activate înconjurate de limfocite T-helper și T-citotoxice/supresoare activate;
- Sensibilizare limfocitelor T-citotoxice (obținute prin PBH) față de epitopii antigenelor VHC.
- Cele mai imunogene sunt antigenele capsidel (NS4 au cel mai înalt grad de antigenitate);
- Limfocitele T-citotoxice de la bolnavii HC VHC lizează culturi de hepatocite autologe HLA I;
- Limfocitele T intrahepatice activate prezintă markerii: IL-2, TNF- $\alpha$ , T11/3 (posibilitatea activării LTC pe o cale alternativă antigenic independentă)
- S-a obținut clonă limfocitară CD3, CD8, CD56, caracteristică limfocitelor NK, capabilă să lizeze hepatocitele autologe și alogenice;
- S-au identificat limfocite T CD8, CD56 activate de către antigenele VHC.

Leziunile:

- Rotunjirea, sbârțirea și ratatinarea hepatocitelor,
- Picoza nucleară,
- Alterarea mitocondriilor,
- Alterarea reticolului endoplasmatic,
- Formarea incluziunilor citoplasmice.

Progresarea leziunilor hepatice se datorează persistenței VHC. Persistența VHC este rezultatul eludării sistemului imun de către VHC prin intermediul mutantilor genomici, a particulelor virale defective, a localizărilor extrahepatice, etc.

## FACTORII IMPLICAȚI ÎN CRONICIZAREA INFECȚIEI CU VHC

VIRUS	GAZDĂ	CALEA DE TRANSMISIE
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Genotipul;</li> <li>➤ Nivelul viremiei;</li> <li>➤ Masa VHC hepatic infectantă;</li> <li>➤ Quasispeciile;</li> <li>➤ Particule defective.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Răspunsul imun:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Celular (SD4, CD8, LCT);</li> <li>▪ Umoral;</li> <li>▪ Citokine (INT, IL, TNF, etc);</li> </ul> </li> <li>➤ Coinfecții VHB, HIV;</li> <li>➤ Alcoolism;</li> <li>➤ Boli și tratamente concomitente;</li> <li>➤ Vârsta;</li> <li>➤ Sex.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Transfuzii;</li> <li>▪ Sânge;</li> <li>▪ Concentrate de factori antiherofilici;</li> <li>➤ Împănături de seringă;</li> <li>➤ Sexuală;</li> <li>➤ Perinatală;</li> </ul>

Riscul și gravitatea cronicizării infecției VHC sunt determinate de factori legați de virus, gazdă și modul de contractarea a infecției. Astfel, cronicizarea infecției VHC este mai frecventă în cazul genotipului 1b, a nivelului viremiei ridicat, la bărbați, vârstnici, etnici și coinfecția VHB sau HIV. Cu cât numărul și diversitatea quasispeciilor VHC este mai ridicat cu atât capacitatea acestora de a se adapta și eluda răspunsul imun este mai mare. Întrucât nivelul viremiei corelează cu masa VHC infectantă hepatic, mărimea viremiei prognosticizează riscul cronicizării infecției VHC și gravitatea leziunilor hepatice. Riscul cronicizării este semnificativ în cazul coinfecției VHB, rolul principal în producerea leziunilor hepatice revenind VHC. Frecvența ridicată a cronicizării infecției cu VHC la vârstnici și alcoolici este legată de scăderea răspunsului imun și de diverși factori legați de vârstă și de modul de viață al alcoolicilor.

# PARTICULARITĂȚILE IMUNOGENETICE ALE MACROORGANISMULUI ÎN INFECȚIA HCV

Răspunsul imun al gazdei este condiționat de complexul de histocompatibilitate HLA.

Complexul genelor HLA este constituit din  
6 locusuri:

## A, C, B – (Antigenele clasei I)

Sunt exprimate pe T-limfocitele și nucleolele organismului. Sunt elemente de restricție pentru activarea T-celulelor CD 8. Ag este recunoscut de către CD8 în complex cu elementele de restricție ale clasei I.

## DR, DQ, DP – (Antigenele clasei II)

Sunt exprimate pe macrofage, B-limfocite, au rol în prezentarea antigenică și interacțiunea intercelulară a celulelor imunocompetente. Ag este recunoscut de către CD4 în complex cu elementele de restricție ale clasei II.

## Rolul factorilor imunogenetici:

- Genotipul HLA cl.II este factorul decisiv, care determină rezultatul interacțiunii dintre HGV și macroorganism;
- Controlul puterii și direcției răspunsului imun se realizează nu doar prin alele aparte, dar este rezultatul interacțiunii complexelor de gene;
- Răspunsul imun diferă în funcție de sex: (la femeile anti-HCV pozitive HCV ARN și ALT crescut sunt mai rare decât la bărbați).



# RĂSPUNSUL IMUN T-CELULAR ÎN HCV

Formarea complexului receptorului T-celular cu HLA cl. II pe membrana celulelor prezentatoare de Ag (macrofage, celule dendritice, B-limfocite)



Răspunsul CD4+ proliferativ către proteinele structurale și nonstructurale ale VHC în mononuclearele sângelui periferic:

1. NS3 și NS4 sunt cele mai imunogene proteine ale VHC pentru CD4+ celulele sângelui periferic, indiferent de evoluția infecției;
2. Mononuclearele sângelui periferic la bolnavii cu HC VHC cu proces activ și la cei în remisie se caracterizează printr-un răspuns diferit mai mult cantitativ, decât calitativ;
3. Numai la persoanele seropozitive "sănătoase" este prezent răspunsul mononuclearelor sângelui periferic către toate proteinele VHC.

**Particularitățile de funcționare a populațiilor celulare în ficat:**

1. În biopsiile hepatice ale bolnavilor cu HC VHC se determină cantități mari de T-limfocite cu markeri CD69 (limfocite activate);
2. Activitatea modificărilor morfologice hepatice (scorul Knodell) corelează cu celulele CD4 intrahepatice și nu corelează cu nivelul viremiei și al transaminazelor;
3. NS4 prezintă proteina imunodominantă VHC pentru CD4 hepatice;
4. Clonele NS4-specifice hepatice se deosebesc de cele din sângele periferic prin receptori T-celulari diferiți;
5. Răspunsul CD4+ pentru core-proteinele VHC este mai înalt în HC VHC cu proces activ decât la asimptomatici sau la cei cu răspuns stabil la terapia cu IFN;
6. Răspunsul T-celular pentru proteina NS3 este important pentru eliminarea spontană a virusului.

## ROLUL LIMFOCITELOR CITOTOXICE ÎN INFECȚIA CU VHC

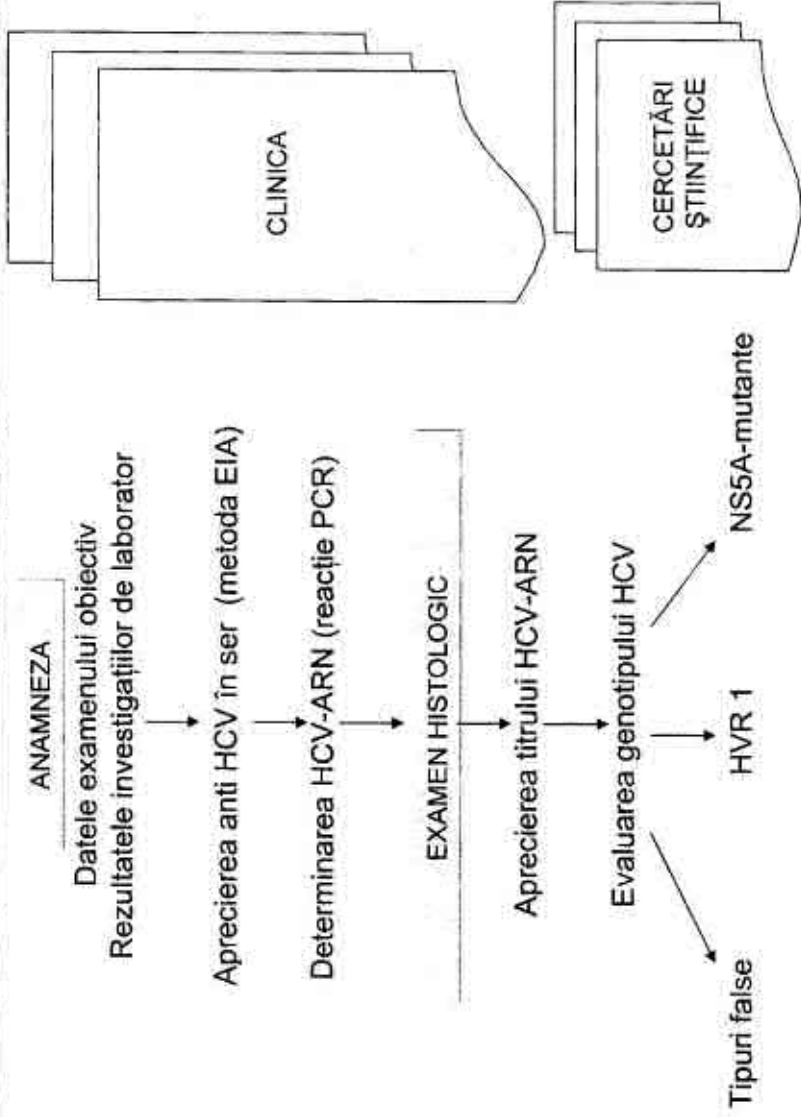
Limfocitele citotoxice (CTL) au rol important în patogeniza maladiilor virale prin recunoașterea antigenelor de pe suprafața celulelor, în complex cu moleculele HLA clasei I. CTL participă la eliminarea virusului VHC, dar răspunsul CTL nu este suficient pentru eliminarea virusului și, în plus, poate avea efect de lezare a hepatocitelor.

- La majoritatea bolnavilor răspunsul CTL este multispecific (împotriva proteinelor structurale și non-structurale ale VHC);
- Răspunsul CTL variază în funcție de epitopii CTL virali determinați HLA-A2;
- Lipsiște corelația între nivelul viremiei și concentrația precursorilor CTL, specifici pentru epitopii virali;
- Analizele imunohistochimice demonstrează că în infecția VHC frecvența infectării hepatocitelor nu este mare (1-10%), deci este mic riscul dezvoltării hepatitei fulminante în urma citolizei;
- Clonele CTL activate VHC-specific, apreciate în țesutul hepatic, pot secreta IFNg, TNFa, GM-CSF și alte citokine, inductoarele lizei celulare, fără contactul direct cu CTL. Aceste citokine favorizează dezvoltarea fibrozei și a inflamației portale la bolnavii cu infecția VHC, fără a influența expresia genelor sau replicarea virală.

## CITOKINELE ÎN INFECȚIA VHC

- Citokinele controlează procesele de proliferare, diferențiere și activitatea funcțională a tuturor celulelor imunocompetente. Caracterul răspunsului imun este determinat de participarea dominantă a clonelor CD4+ (Th) tip 1 sau 2 – acestea se deosebesc prin secreția anumitor citokine și prin rolul de stimulare a răspunsului imun.
- Activarea Th1 (producători de IFNg, IL-2, TNF a și b) – induce stimularea T-limfocitelor și macrofagelor, cu răspuns imun de tip celular (protecție de agenți intracelulari);
  - Th2 secretă IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 – astfel se stimulează preponderent veriga imunității umorale. Imunopatogeneza infecției VHC este influențată în mare parte de **dereglarea raportului Th1/Th2**.
  - Prevalarea citokinelor produse de Th2 se asociază cu persistența virusului și cronicizarea procesului VHC;
  - Th1 – cu însăși producere spontană în HA VHC și eliminarea virusului.
- Raportul Th1/Th2 este reglat de IL-12** prin modularea funcției macrofagilor cu controlul sintezei IFNg de celulele Th1, supresia producției de IgE și amplificarea producției de IgG. În HCV IL-12 activează producția citokinelor de către Th1 și inhibă Th2. Nivelul IL-12 la bolnavii cu HCV este redus.

# CONSECUTIVITATEA ETAPELOR DIAGNOSTICE ÎN CAZ DE SUSPECȚIE LA HCV



# DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL VHC

Metoda de bază utilizată pentru detectarea Ac anti-VHC este analiza imunofermenativă, deoarece reprezintă o metodă sensibilă, posedă specificitate și este ușor de aplicat.

Deoarece VHC persistă în serul bolnavilor concomitent cu Ac anti-VHC, au fost elaborate teste diagnostice care ar permite detectarea anticorpilor și determinarea purtătorilor de virus în termeni maximal de scurți. Astăzi se cunosc teste diagnostice de trei generații:

## Preparate diagnostice pentru detectarea anti VHC:

Generația	Peptidele utilizate, zonele de codare ARN VHC	% de depistare al purtătorilor VHC	Termenii posibili de depistat anti VHC de la debutul icterului
I	5-1-1	70-80%	30-90 zile
	C100-3		
II	C22-3	92-95%	20-25 zile
	C200		
	C33c		
	C100-3		
	Core NS3 și NS4 NS3 NS4		
III	C22-3	97%	7-10 zile
	C200		
	C33c		
	Peptid Core NS3 și NS4 NS3 NS5		

Una dintre problemele majore sunt rezultatele fals- pozitive (până la 10-20%) privind Ac anti-VHC. Apariția lor poate fi condiționată de interacțiuni nespecifice ale componentelor reacțiilor, sunt posibile reacții încrucișate cu alți antigeni virali etc. Pentru soluționarea acestei probleme se efectuează determinarea ARN VHC în serul pacientului.



# DIAGNOSTICUL ȘI BILANȚUL UNEI HEPATITE CRONICE ACTIVE C

Descoperirea unei serologii ELISA VHC+

RIBA și transaminaze

RIBA+

Transaminaze  
crescute

PBH și IFN- $\alpha$

ARN+  
Genotipare  
Dozare

Repetarea  
transaminazelor  
PBH?

Transaminaze  
normale

ARN viral

ARN -

Repetarea dozării  
ARN la 6 luni;  
supravegherea  
transaminazelor

RIBA -

Transaminaze normale  
fără suspiciuni clinice

Fără infecție virală  
(sau deficit imunitar)

ARN+  
Genotipare  
Dozare

PBH și IFN- $\alpha$

Transaminaze crescute  
sau suspiciuni clinice

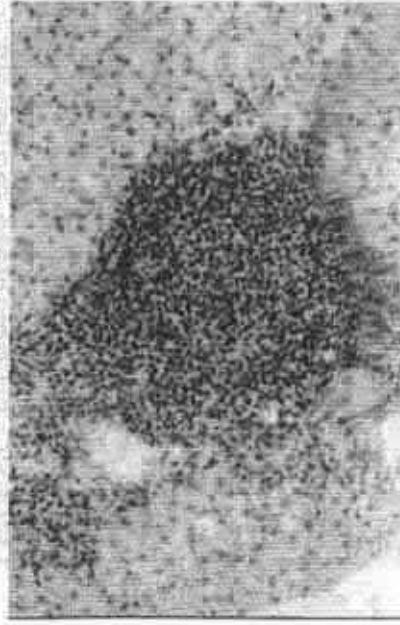
ARN viral

ARN -

Absența  
infecției cu  
VHC

## TABLOUL HISTOLOGIC ÎN HEPATITA CRONICĂ C

**Biopsia hepatică** relevă prezența foliculilor și agregatelor limfoide portale, asociate steatozei, prezența corpiilor Mallory și apoptozei. În boala recentă, histologia este blândă, relevând de regulă hepatită lobulară, portală sau periportală cu activitate minimă. În timpul puseului de citoliză se apreciază leziuni mai severe, alfel acestea sunt decelate la o vechime de boală > 10 ani. Prin tehnici imunohistochimice sau hibridizarea in situ + PCR este posibilă evidențierea epitopilor virali sau ARN VHC în hepatocite izolate sau într-un întreg acin, cu mari variații interacinare, mai ales în perioada de hepatită periportală sau ciroză.



Ilustrația reprezintă un folicul limfoid în area portală

### Caracteristica morfologică a HC VC:

- Distrofie hidropică a hepatocitelor;
- Distrofie grăsoasă a hepatocitelor;
- Heterogenitatea hepatocitelor;
- Corpusculi acidofili (Kaunsilmen);
- Reacție limfohistiocitară evidentă;
- Foliculi limfoizi (ale tracturilor portale și intralobulari), uneori cu centre reactive în lobulii hepatici;
- Tesut conjunctiv activ cu șiraguri de limfocite și macrofage de-a lungul sinusoidelor;
- afectarea canalelor biliare, proliferare și scleroza lor.

## PROBABILITATEA DEZVOLTĂRII CIROZEI HEPATICE ÎN FUNCȚIE DE MODIFICĂRILE HISTOLOGICE

Diagnosticul la momentul depistării HC VC în funcție de gradul activității inflamatorii	Riscul de dezvoltare a cirozei hepatice (%) după:		
	5 ani	10 ani	20 ani
HC VC cu activitate minimală	7	7	30
HG VC cu activitate moderată	25	44	95
HC VC cu activitate severă	68	100	100
Fibroză pronunțată	58	100	100

# TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL HC VC

## JUSTIFICAREA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL:

- hepatitele cronice virale C reprezintă 30-60% din totalul hepatitelor cronice
- au o mare capacitate de progresiune spre ciroză (25% cazuri) și carcinom hepatocelular (3,5% cazuri)
- remisia spontană a activității histologice nu este obișnuită
- ridică probleme dificile și insuficient clarificate privind variabilitatea genomică și apariția cvazispeciilor (spectru de genomi înrudiți la același pacient) care cresc vechimea bolii.

## SCOPIUL TRATAMENTULUI:

Constă în eradicarea ARN VHC din toate compartimentele: ser, țesut hepatic, celule mononucleare periferice

## În funcție de stadiul evolutiv al bolii se deosebesc două tipuri de terapie:

### TERAPIA DE ERADICARE

- este aplicată în stadiul precoce de boală ușoară/moderată
- împiedică evoluția progresivă a bolii hepatice
- scade severitatea inflamației și necrozei hepatice
- diminuă rata progresiunii fibrozei și evoluția spre ciroză
- abolește infectivitatea și restaurează calitatea vieții

### TERAPIE SUPRESIVĂ

- este aplicată în stadiul precirotic/cirotic
- încetinește progresiunea bolii
- previne sau întârzie apariția complicațiilor cirozei și dezvoltarea carcinomului hepatocelular
- ameliorează rata de supraviețuire a pacienților



## TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE C


Tratamentul HC VC poate fi efectuat cu:

- IFN- $\alpha$ 2b ca monoterapie în doze de 3 mln UI de 3 ori/săptămână pe o durată de cel puțin 12 luni;
- Interferon limfoblastoid (IFN- $\alpha$  n1) în aceleași doze;
- PEG-IFN – 1,5  $\mu$ g/kg o dată în săptămână – 12 luni.

Interferonul-alfa mai probabil că preîntâmpină infectarea celulelor noi, decât să suprimă replicarea virală intracelulară VHC. În rezultat în serul pacienților scade nivelul ARN VHC, ceea ce poate servi un indice indirect al activității procesului viral.

În tratamentul cu IFN este necesară monitorizarea indicilor clinici, biochimici, imunologici. O dată la 3 luni trebuie de apreciat conținutul ARN VHC. Dacă concentrația acesteia rămâne neschimbată, se recurge la o nouă schemă de tratament.

În cazurile de reducere sau de dispariție a ARN VHC, monoterapia cu IFN se continuă timp de un an sau mai mult.

 Tratamentul antiviral nu este recomandat persoanelor cu nivel normal al aminotransferazelor serice și rezultat pozitiv al ARN VHC.

## TRATAMENTUL HC VHC COMBINAT

Schema optimală de tratament al hepatitelor cronice cu VHC astăzi este tratamentul combinat IFN cu RIBAVIRINĂ

Ribavirina ca atare nu reduce semnificativ nivelul viremiei, dar favorizează normalizarea ALT și ameliorarea tabloului histologic în ficat. Ribavirina posedă nu numai acțiune virostatică, dar și mecanism imunomodulator.

analog al guanozinei,  
are un spectru larg de  
acțiune îndreptată  
împotriva virusurilor  
ADN și ARN

Preparatul se administrează per os în doze 1000-1200 mg în combinație cu PEG-IFN sau IFN- $\alpha$  pe o perioadă de 12 luni.

Această schemă terapeutică a arătat rezultate biochimice favorabile la 65% bolnavi, la 61% - dinamică histologică pozitivă și în 50% - un răspuns virologic favorabil.

### CONTRAINDICAȚIILE

Absolute

insuficiența renală în stadiul final, anemie, hemoglobinopatii, insuficiență cardiacă, sarcină, absența de metode de contracepție eficiente.

Relative:

vârsta înaintată,  
hipertensiune arterială  
necontrolată.

# POSSIBILITĂȚILE TERAPEUTICE ÎN HC VC

Criterii de selecție pentru tratament:

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C	MANIFESTĂRI EXTRAHEPATICE
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anticorpi anti VHC prin teste de generația a doua</li><li>• Transaminaze de minimum 1,5 ori mai mari decât valorile normale</li><li>• Leziuni histologice de hepatită cronică moderată/severă (scor Knodel ≥ 6)</li></ul> <p>În prezența celor 3 criterii nu este necesar un test confirmativ RIBA</p>	crioglobulinemie mixtă – vasculită, glomerulonefrită

## MONOTERAPIA

Interferon

Se utilizează în caz de contraindicații ale Ribavirinei. Se administrează 3 MU de 3 ori/săptămână, timp de 12 luni.

	La finele tratamentului	Susținut 6 luni
Răspuns biochimic	40-50%	15-20%
Răspuns virologic	30-40%	10-20%

## TERAPIA COMBINATĂ

Interferon + Ribavirină

Asocierea IFN+Ribavirină reprezintă standardul terapeutic pentru toți pacienții netratați (naivi) și pacienții cu recăderi după monoterapie.

Genotip	Viremie	Durata
2,3	Indiferent de nivel	6 luni
1	< 2 mln copii/ml	6 luni
1	> 2 mln copii/ml	12 luni

	La finele tratamentului	Susținut 6 luni
Răspuns biochimic	54-67%	30-43%
Răspuns virologic	44-57%	32-45%

# TIPURI DE RĂSPUNS LA TRATAMENT ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

CRITERIUL EFICIENȚEI	
Răspuns complet	Normalizare ALT ARN VHC negativ Ameliorare histologică
Răspuns incomplet	ALT < 50% față de valori inițiale ARN VHC pozitiv Ameliorare histologică
Întreruperea efectului	Normalizare ALT urmată de creșterea sa în cursul tratamentului
Lipsa de răspuns	Lipsa modificării ALT ARN VHC pozitiv
CRITERIUL TEMPORAL	
Susținut	Răspuns complet cu durată de 6 luni de la întreruperea tratamentului
Nesusținut	Răspuns complet cu durată sub 6 luni de la întreruperea tratamentului
Recădere	Creșterea ALT $\geq 1,5$ N după obținerea răspunsului complet Creșterea ALT $\geq 3$ ori valorile preterapeutice la răspuns incomplet Repozitivarea ARN VHC

## VIZIUNEA MODERNĂ ASUPRA TRATAMENTULUI ANTIVIRAL AL HEPATITEI CRONICE VIRALE C

- În 2002 în SUA și în Europa (Elveția) s-au petrecut conferințe-consensus, consacrate problemelor hepatitei virale C.
- În vederea optimizării tratamentului bolnavilor cu HCV a fost propusă schema terapiei antivirale, care include **PEG-IFN+Ribavirină**. Rezultatele studiilor efectuate au demonstrat eficacitatea mai mare a acestei combinații de preparate, comparativ cu combinația standard: IFN+Ribavirin sau cu monoterapia cu PEG-IFN.
- Frecvența **răspunsului virologic susținut (RVS)** a fost aceeași la utilizarea ambelor forme de PEG-IFN (atât  $\alpha 2\alpha$ , cât și  $\alpha 2\beta$ ).
- Printre factorii, care determină eficacitatea tratamentului s-au semnalat: genotipul "non-1", încărcătura virală joasă și modificări histologice minimale la biopsia ficatului.
- Studiile efectuate au arătat că RVS la bolnavii infectați cu genotipul 1, a fost obținut în 42-46% la administrarea PEG-IFN+Ribavirină în doze mari timp de 48 săptămâni. La bolnavii cu genotipurile 2 și 3 RVS s-a constatat în 76-82%.
- **Răspunsul virologic precoce (RVP)** este definit ca – reducerea viremiei cu 2 logarime pe parcursul primelor 12-24 săptămâni de tratament. Prezența RVP reprezintă un factor predictiv favorabil. Obținerea RVS la persoanele fără RVP este foarte puțin probabilă, chiar dacă aceștia continuă tratamentul în cură îndelungată (12 luni).

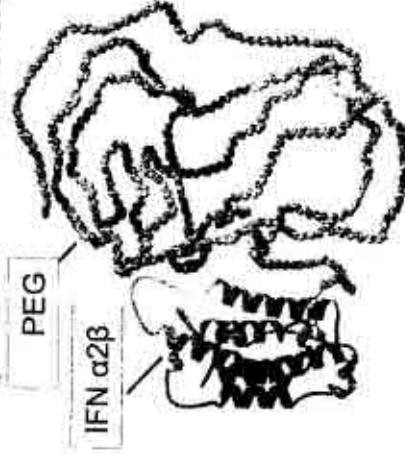
# PEG INTERFERONELE – O NOUĂ ETAPĂ ÎN TRATAMENTUL HEPATITELOR VIRALE C

Pegilarea (atașarea unei molecule de polietilen-glicol la Interferonul standard) este o tehnică de modificare a proteinelor. S-a demonstrat că prin această metodă, clearance-ul proteic poate fi întârziat în condiții sigure. Deoarece proteinele pegilate rămân în circulație, sau în alte compartimente fiziologice, pentru un timp mai îndelungat, PEG-IFN posedă o eficacitate mai amplificată, cu efect terapeutic mai susținut asupra virusului.

Molecula PEG este inertă, hidrosolubilă, netoxică, de dimensiuni mai mici, comparativ cu molecula alfa-IFN.

**Se cunosc două tipuri de interferone pegilate: PEG-IFN  $\alpha 2\alpha$  ramificat (PEGASYS) PEG-IFN  $\alpha 2\beta$  liniar (Pegintron)**

În studii mari a fost demonstrată eficacitatea antivirală markată a ambelor preparate, comparativ cu terapia standard cu alfa-interferone.



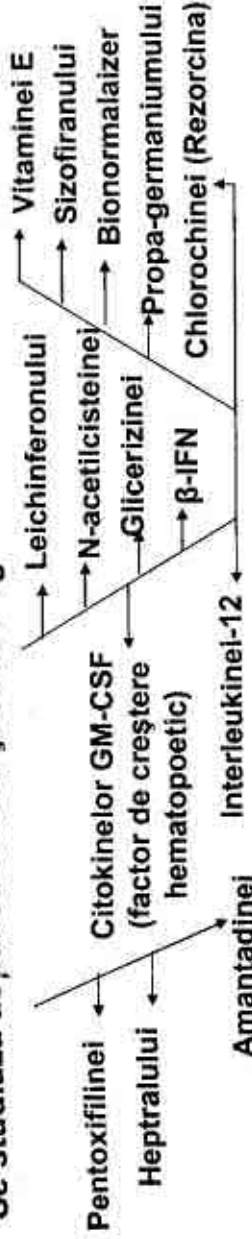
**În prezent, tratamentul cu PEG-IFN combinat cu Ribavirina este considerat ca noul "standard de aur" prin:**

- Eficacitatea mai înaltă;
- Este mai comod pentru pacienți (o singură administrare pe săptămână);
- Toleranță mai bună și efecte adverse mai puțin exprimate comparativ cu alfa-IFN.



# ALTE REMEDII MEDICAMENTOASE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL HC VC VC

Se studiază acțiunea clinică și virusologică a:



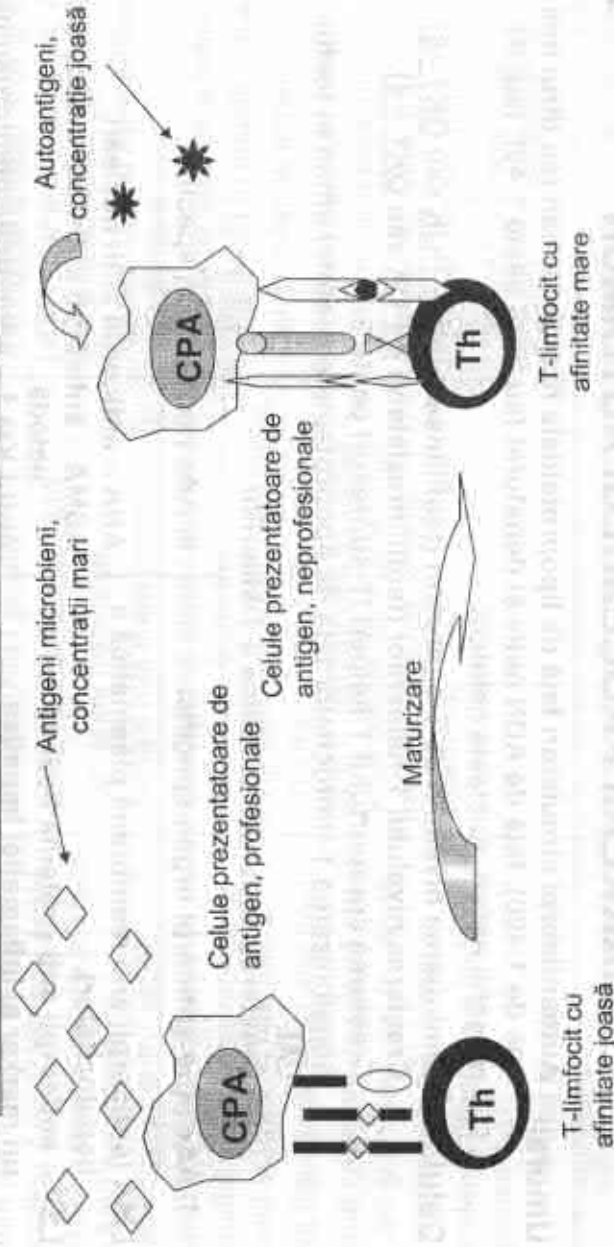
**Direcții noi cu perspectivă în tratamentul HC VC**

- ➔ **Utilizarea blocantelor enzimatic**  
capabile să inhibe activitatea enzimelor codificate de genomul VHC
- ➔ **Strategiile genetice (ribozome și oligonucleotide antisens)**  
au ca scop inhibarea expresiei genelor VHC și replicării virusului C
- ➔ **Terapia moleculară**  
posibilă în viitor va modifica radical strategia terapeutică în HC VC

## HEPATITA AUTOIMUNĂ

Hepatitis autoimună (HAI) este o patologie hepatică cronică inflamatorie de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamație periportală sau mai vastă; hipergamaglobulinemie marcată și apariția de autoanticorpi în serul sanguin.

### Inducerea T-helperilor, cu reacție încrucișată asupra antigenelor





# MARKERII PROCESULUI AUTOIMUN

- Umorali** Autoanticorpi circulatori față de lipoproteidele ficatului uman (cu titrul mai sus de 1:400), față de ADN nativ și denaturat (cu titrul peste 1:40); față de mușchii netezi, nucleeele celulare.
- Celulari** Diminuarea nivelului de T-supresori (teofilinsensibili E-POK sau OKT -8). Creșterea nivelului T-helperilor (teofilinrezistenți E-POK sau OKT -4). Creșterea coraportului T-helperi /T-supresori peste 3. Sensibilizarea T-limfocitelor față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI.
- Creșterea activității citolitice a T-killerilor

<p><b>I. AAc auto-anticorpi organ specifici</b></p> <p>LMA (anticorpii anti membrană plasmatică a hepatocitelor).</p> <p>LSP – anticorpii anti-proteină ficat specifică – un marker al inflamației hepatice.</p> <p>Anti ASGPR – anticorpii anti-asialoglicoprotein receptor sunt implicați în înlăturarea glicoproteinelor serice galactoz-terminale. Ei sunt funcțional și imunochimic ficat-specifici și expuși pe suprafața sinusoidală și bazo-laterală a membranei .</p>	<p><b>II. AAc non – organ specifici</b></p> <p>ANA – anticorpii anti- nucleari.</p> <p>ASMA – anticorpii anti-fibră musculară netedă.</p> <p>Anti-LKM 1 – anticorpii antimicrosomalii hepatici și renali.</p> <p>SLA – anticorpii anti antigen-solubil hepatic.</p> <p>AMA – anticorpii anti-mitocondriali.</p> <p>ANCA – anticorpii anticitoplasmă neutrofilică.</p>
--	---

## TIPURILE DE HEPATITĂ AUTOIMUNĂ

HEPATITA AUTOIMUNĂ TIP 1	HEPATITA AUTOIMUNĂ TIP 2	HEPATITA AUTOIMUNĂ TIP 3
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ANA + și/sau ASMA+ cu titru minim pentru ANA pe celule hepatice 2 de 1/160 sau peste și ASMA pe stomac de șoarece de 1/40 sau peste cu specificitate pentru actină</li> <li>• Anticorpi ASGP-R sunt specifici, titrurile corelează cu gradul activității inflamatorii</li> <li>• Mai frecventă decât alte tipuri</li> <li>• Două categorii de vârstă: 10-20 ani și bolnavi mai în vârstă (postmenopauză), femei</li> <li>• Incidență crescută a histologiei agresive</li> </ul> <p style="text-align: right;">rns mai bun la terapie upresivă</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este tipul pediatric</li> <li>• Ac anti LKM1 pozitivi</li> <li>• Absența Ac ANA și SMA</li> <li>• Mai puțin frecventă</li> <li>• Bolnavi mai tineri (copii)</li> <li>• Subdivizată după statusul anti VHC și ani GOR în:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tip Ila – anti VHC-, anti GOR-</li> <li>- Tip IIb – anti VHC+, anti GOR+</li> </ul> </li> <li>• GOR+ (bărbați mai în vârstă, boală medie, titru LKM1 mai mic, răspuns mai slab la tratament)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ac anti SLA + și/sau anti LP+</li> <li>• De obicei lipsesc ANA și anti-LKM1, dar pot avea SMA, Ac anti-mitochondriali, factor reumatoid, anti Ag-membrană hepatocitară</li> <li>• Vârsta de apariție a bolii – mai mare decât în tipurile 1 și 2</li> <li>• Nai frecvent la femei</li> <li>• Hiperamaglobulinemie, transaminaze crescute</li> <li>• Lipsesc Ac antitiroidieni</li> <li>• În 35% - Ac anti-actină</li> <li>• Tabloul histologic – de hepatită cronică agresivă</li> </ul>

# CLASIFICAREA HEPATITEI AUTOIMUNE ÎN FUNCȚIE DE AUTOANTICORPII CIRCULANȚI

S-au descris următoarele tipuri de hepatită autoimună pe baza markerilor imunoserologici:

Tipul hepatitei autoimune	Anticorpi anti-nucleari ANA	Anti-microsomiali hepato-renali LKM	Anticorpi către antigenul hepatic solubil SLA	Anticorpi către musculatura netedă SMA	Anticorpi antimitocondriali AMA	Anti HCV	Anti GOR
1	+	-	-	+	-	-	-
2 a	-	+	-	-	-	-	-
2 b	-	+	-	-	-	+	+
3	-	-	+	±	±	-	-
4	-	-	-	+	-	-	-

## TIPUL II SE POATE SUBCLASIFICA:

După LKM :

- LKM1 Ac prezenți în majoritatea HAI
- LKM2 Ac prezenți în hepatitele induse de medicamente (acid tienilic) în proporții de 10%
- LKM3 Ac prezenți la bolnavii cu hepatită cronică HBV și coinfecție Delta

După anti GOR și anti VHC :

- Tip IIa cu Ac anti VHC - anti GOR -
- Tip IIb cu Ac anti VHC+ anti GOR+

# SUBCLASIFICAREA HEPATITEI AUTOIMUNE

După autoanticorpi și alte caracteristici:

TIP I

TIP II (IIa, IIb)

TIP III

Auto Ac	Antinucleari (ANA), anti mușchi neted (SMA), anti actină	Anti LKM1 p450 II D6, Sintetic core Motif peptide 254-271, Ac GOR	SLA, Citokeratine 8, 18 ficat /pancreas (LP)
Vârștă, ani	Bimodală 10-20 și 45-75	Pediatrică (2-14), Adulți 4%	Adulți 40-50
Sex, F %	78%	90%	90%
Boli autoimune concomitente	41	34	58
Ac specifici de organ	4	30	Necunoscuți
Gamaglobuline	+++	+	++
IgA	-	+	-
HLA	B8DR3, DR4	B14, DR3, C4ADQ	Incet
Factori de risc alelic	DRB1 - 0301, DRB3 - 0101, DRB4 - 0103	INCERTI	INCERTI
Răspuns la steroizi	+++	++	+++
Progrese spre Ciroză%	45% histologic agresivă	82%	75%

# ANTICORPII ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ DEMONSTRĂ HETEROGENITATEA IMUNOLOGICĂ A BOLII:

ANTICORPI	ANTIGENE	BOALA	Prezenți și în CBP
Anti mușchi neted (SMA)	Actina	HAI tip I	Nespecific + AC la citokeratină
ANA	Histone nucleare	HAI tip I	
C – ANCA; P – ANCA	Actina	HAI tip I	Diverse situații clinice
ANTI – ASGP – R	ASGPR	HAI tip I	
ANTI-LKM1	CY P450 II D6; CY P450 I A2	HAI tip II	Corelează cu inflamația
ANTI- GOR	VHC	HAI tip II, tip IIA, tip IIB	Băieți, Europeni, VHC
ANTI –LC1 (liver citosolic)	Liver citosolic 1, protein	HAI tip II	<b>Adițional VHC</b>
Anti solubil liver antigen (SLA)	Proteina citoplasmatică hepatocitară	HAI tip III	Subgr.2-3 HAI vârsta mică; Activ.↑; tendență la ciroză
Anti LSP	LPS	HAI tip I	
Ani LP	Liver/ pancreas	HAI tip III	La vârste mai mari, fete
Anti LKM2	Citocrom P450 8 (IIC9)	Ticrimfen indus hepatitis Acid tielinic	
Anti LKM3	UDPGT	Virus hepatic Delta	Corelează cu lez.histologică
Alte LKM	CY P450 I A2	Dihidralatina	

# CLASIFICAREA HAI ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL HLA

## FENOTIPUL HLA DR4

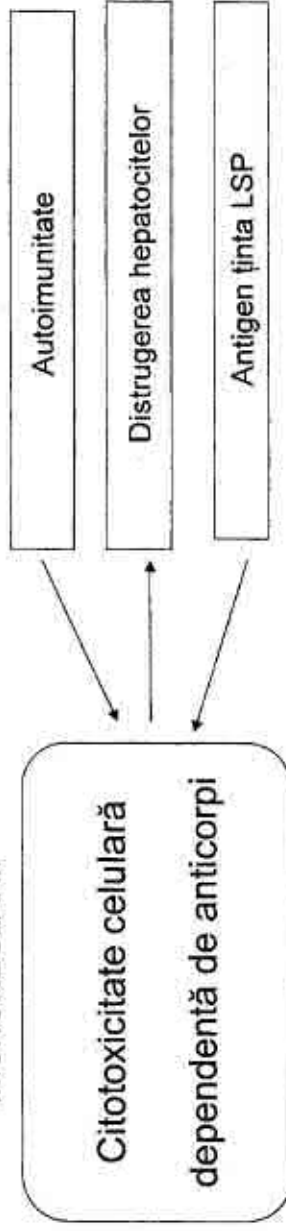
- Frecvent la bolnavi japonezi;
- Predominanță feminină;
- Grup de vârstă mai mare;
- Nivele crescute de Ig serice;
- Incidență crescută a bolilor imune concomitente;
- Răspuns la corticosteroidi;
- Insuficiență hepatică mai rară la cei cu terapie, față de bolnavii cu fenotip HLA DR3..

## FENOTIPUL HLA DR3

- Mai frecvent la caucazieni;
- Bolnavi mai tineri;
- Răspuns mai slab la corticosteroidi.

DEFECT GENETIC AL  
IMUNOREGLĂRII

SCĂDEREA ACTIVITĂȚII  
LIMFOCITELOR Ts



LSP – proteina specifică hepatocitară

## MARKERII PROCESULUI AUTOIMUN:

### UMORALI

Auto-Ac circulanți față de lipoproteidele ficatului uman (titre peste 1:400), față de ADN nativ și denaturat (titre peste 1,1), față de mușchi netezi, nuclee celulare

### CELULARI

- Diminuarea nivelului de T-supresori (teofilinsensibili E-POK sau OKT-8)
- Creșterea nivelului T-helperi (teofilinrezistenți E-POK sau OKT-4)
- Creșterea coraportului T-helperi / T-supresori peste 3
- Sensibilizarea T-limfocitelor față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI
- Creșterea activității citolitice a T-killerilor

# PATOGENEZA HEPATITEI AUTOIMUNE

Ipo-teza cea mai acceptată invocă citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică

Există două defecte distincte ale imunoreglării:

**Un element de risc genetic**, asociat complexului HLA de pe cromozomul 6: } Se transmite autosomal dominant

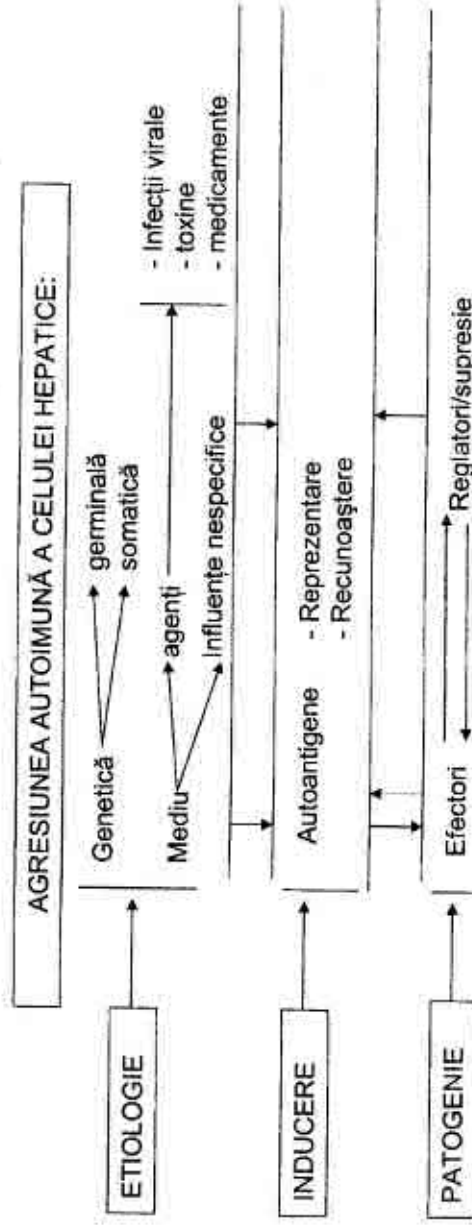
A1, B8, DR4, D1 – ce realizează un mecanism neantigenic;

**Un defect antigen specific**, care implică sensibilizarea limfocitului la: } Implică apariția de auto-anticorpi specifici

- Receptorul asialoglicoproteic (ASGPR)

- citocrom monooxigenaza P45-11D6

- UDG T-aza





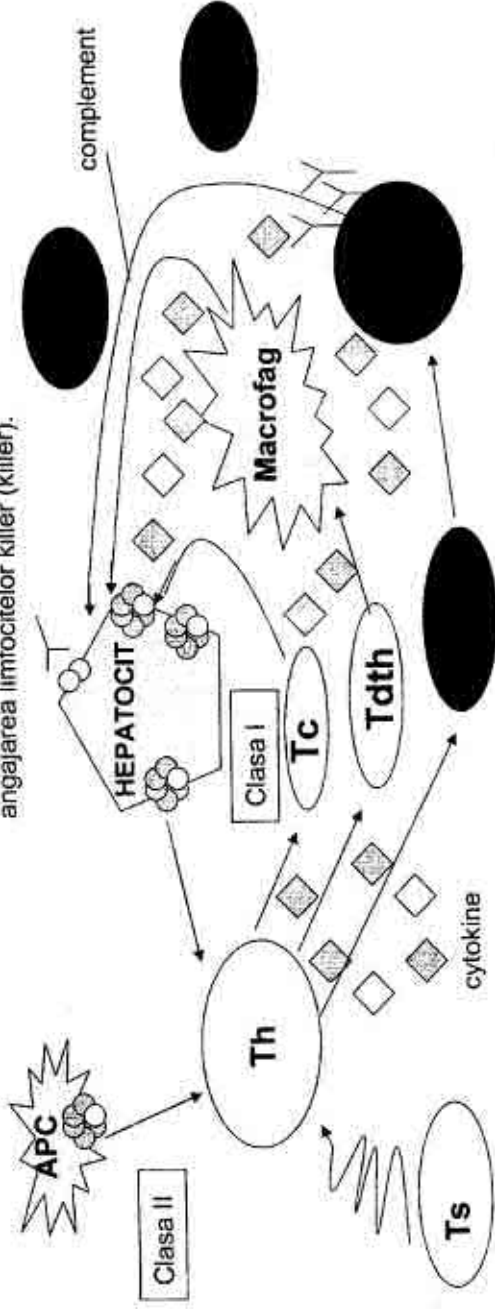
# AGRESIUNEA AUTOIMUNĂ ASUPRA CELULELOR HEPATICE

Leziunea hepatică la bolnavii cu HAI rezultă din interacțiunea limfocitelor T CD4+(helper/inductor) cu un autoantigen (ASGPR).

**Componenta normală a membranei hepatocitului este prezentată limfocitelor Thelper, fie direct, fie printr-o celulă prezentatoare de antigen (APC) în contextul antigenelor clasei II HLA. Dacă limfocitele Tsupresor nu se opun, atunci se declanșează o varietate de mecanisme efectoare.**

**Distrugerea hepatocitului poate deriva din:**

- Acțiunea directă a limfocitelor Tcitotoxice (Tc), care reacționează cu autoantigenul sau autoantigenele din contextul antigenelor clasei I HLA;
- Citokinele produse de Th, limfocitele T de hipersensibilitate întârziată (Tdth) și macrofage (M) recrutate;
- Producția de autoanticorpi de către limfocitele B, care se transformă în plasmocite cu activarea sau angajarea limfocitelor killer (killer).



# PATOGENEZA HEPATITEI AUTOIMUNE

Ipo-teza cea mai acceptată invocă citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică  
Există două defecte distincte ale imunoreglării:

**Un element de risc genetic**, asociat complexului HLA de pe cromozomul 6; Se transmite autosomal dominant

A1, B8, DR4, D1 – ce realizează un mecanism neantigenic;

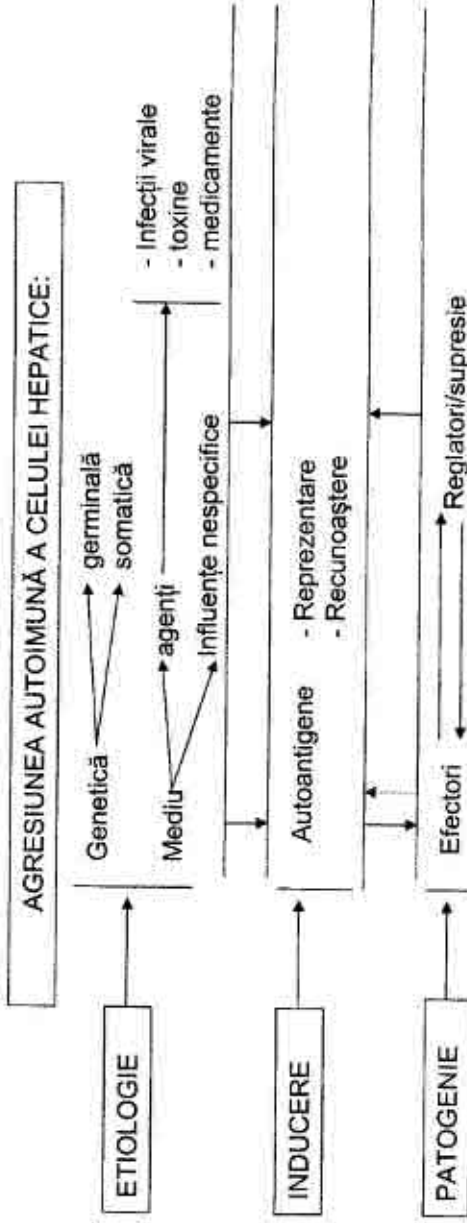
**Un defect antigen specific**, care implică sensibilizarea limfocitului la:

- Receptorul asialoglicoproteinic (ASGPR)

- citocrom monooxigenaza P45-11D6

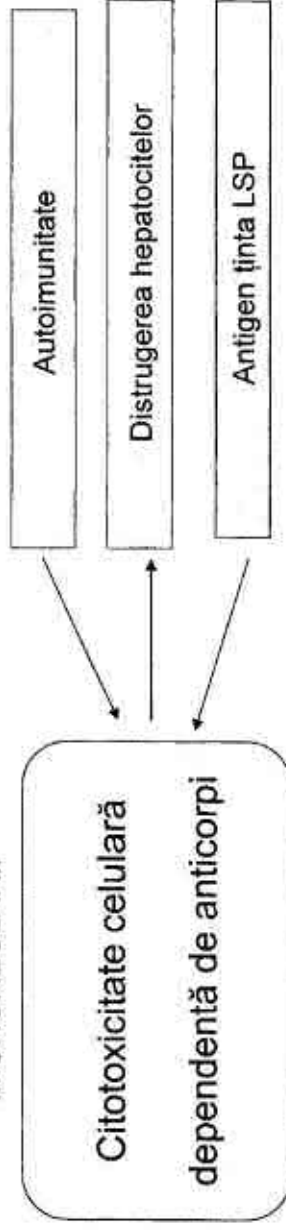
- UDG T-aza

Implică apariția de auto-anticorpi specifici



DEFECT GENETIC AL  
IMUNOREGLĂRII

SCĂDEREA ACTIVITĂȚII  
LIMFOCITELOR Ts



LSP – proteina specifică hepatocitară

## MARKERII PROCESULUI AUTOIMUN:

### UMORALI

Auto-Ac circulanți față de lipoproteidele ficatului uman (titre peste 1:400), față de ADN nativ și denaturat (titre peste 1, 1), față de mușchi netezi, nuclee celulare

### CELULARI

Diminuarea nivelului de T-supresori (teoflinresistenți E-POK sau OKT-8)  
Creșterea nivelului T-helperi (teoflinresistenți E-POK sau OKT-4)  
Creșterea coraportului T-helperi / T-supresori peste 3  
Sensibilizarea T-limfocitelor față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI  
Creșterea activității citolitice a T-killerilor

# CLASIFICAREA HAI ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL HLA

## FENOTIPUL HLA DR4

- Frecvent la bolnavi japonezi;
- Predominanță feminină;
- Grup de vârstă mai mare;
- Nivele crescute de Ig serice;
- Incidență crescută a bolilor imune concomitente;
- Răspuns la corticosteroizi;
- Insuficiență hepatică mai rară la cei cu terapie, față de bolnavii cu fenotip HLA DR3..

## FENOTIPUL HLA DR3

- Mai frecvent la caucazieni;
- Bolnavi mai tineri;
- Răspuns mai slab la corticosteroizi.



# ANTICORPII ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ DEMONSTRĂ HETEROGENITATEA IMUNOLOGICĂ A BOLII:

ANTICORPI	ANTIGENE	BOALA	Prezenți și în CBP
Anti mușchi neted (SMA)	Actina	HAI tip I	Nespecific + Ac la citokeratină
ANA	Histone nucleare	HAI tip I	
C – ANCA; P – ANCA	Actina	HAI tip I	
ANTI – ASGP – R	ASGPR	HAI tip I	Diverse situații clinice
ANTI-LKM1	CY P450 II D6; CY P450 I A2	HAI tip II	Corelează cu inflamația
ANTI-GOR	VHC	HAI tip II, tip IIA, tip IIB	Băieți, Europeni, VHC
ANTI –LC1 (liver citosolic)	Liver citosolic 1, protein	HAI tip II	<b>Adițional VHC</b>
Anti solubil liver antigen (SLA)	Proteina citoplasmatică hepatocitară	HAI tip III	Subgr.2-3 HAI vârsta mică; Activ. ↑; tendență la ciroză
Anti LSP	LPS	HAI tip I	La vârste mai mari, fete
Ani LP	Liver/ pancreas	HAI tip III	
Anti LKM2	Citocrom P450 8 (IIC9)	Ticrimfen indus hepatitis Acid tielinic	Corelează cu lez.histologică
Anti LKM3	UDPGT	Virus hepatic Delta	
Alte LKM	CY P450 I A2	Dihidralatina	

# SUBCLASIFICAREA HEPATITEI AUTOIMUNE

După autoanticorpi și alte caracteristici:

TIP I

TIP II (IIa, IIb)

TIP III

Auto Ac	Antinucleari (ANA), anti mușchi neted (SMA), anti actină	Anti LKM1 p450 II D6, Sintetic core Motif peptide 254-271, Ac GOR	SLA, Citokeratine 8, 18 ficat /pancreas (LP)
Vârștă, ani	Bimodală 10-20 și 45-75	Pediatică (2-14), Adulți 4%	Adulți 40-50
Sex, F %	78%	90%	90%
Boli autoimune concomitente	41	34	58
Ac specifici de organ	4	30	Necunoscuți
Gamaglobuline	+++	+	++
IgA	-	+	-
HLA	B8DR3, DR4	B14, DR3, C4ADQ	Incert
Factori de risc alelic	DRB1 - 0301, DRB1 - 0401 DRB3 - 0101, DRB4 - 0103	INCERTI	INCERTI
Răspuns la steroizi	+++	++	+++
Progrese spre Ciroză%	45% histologic agresivă	82%	75%

# ANTICORPII ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ DEMONSTRĂ HETEROGENITATEA IMUNOLOGICĂ A BOLII:

ANTICORPI	ANTIGENE	BOALA	Prezenți și în CBP
Anti mușchi neted (SMA)	Actina	HAI tip I	Nespecific + AC la citokeratină
ANA	Histone nucleare	HAI tip I	
C – ANCA; P – ANCA	Actina	HAI tip I	
ANTI – ASGP – R	ASGPR	HAI tip I	Diverse situații clinice
ANTI-LKM1	CY P450 II D6; CY P450 I A2	HAI tip II	Corelează cu inflamația
ANTI-GOR	VHC	HAI tip II, tip IIA, tip IIB	Băieți, Europeni, VHC
ANTI –LC1 (liver citosolic)	Liver citosolic 1, protein	HAI tip II	<b>Adițional VHC</b>
Anti solubil liver antigen (SLA)	Proteina citoplasmatică hepatocitară	HAI tip III	Subgr. 2-3 HAI vârsta mică; Activ. ↑; tendință la ciroză
Anti LSP	LPS	HAI tip I	La vârste mai mari, fete
Ani LP	Liver/ pancreas	HAI tip III	
Anti LKM2	Citocrom P450 8 (IIC9)	Ticrimfen indus hepatitis Acid tielinic	Corelează cu lez.histologică
Anti LKM3	UDPGT	Virus hepatic Delta	
Alte LKM	CY P450 I A2	Dihidralatina	

# SUBCLASIFICAREA HEPATITEI AUTOIMUNE

După autoanticorpi și alte caracteristici:

TIP I

TIP II (IIa, IIb)

TIP III

Auto Ac	Antinucleari (ANA), anti mușchi neted (SMA), anti actină	Anti LKM1 p450 II D6, Sintetic core Motif peptide 254-271, Ac GOR	SLA, Citokeratine 8, 18 ficat /pancreas (LP)
Vârștă, ani	Bimodală 10-20 și 45-75	Pediatică (2-14), Adulți 4%	Adulți 40-50
Sex, F %	78%	90%	90%
Boii autoimune concomitente	41	34	58
Ac specifici de organ	4	30	Necunoscuți
Gamaglobuline	+++	+	++
IgA	-	+	-
HLA	B8DR3, DR4	B14, DR3, C4ADQ	Incet
Factori de risc alelic	DRB1 - 0301, DRB1 - 0401 DRB3 - 0101, DRB4 - 0103	INCERTI	INCERTI
Răspuns la steroizi	+++	++	+++
Progrese spre Ciroză%	45% histologic agresivă	82%	75%



# ANTICORPII ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ DEMONSTRĂ HETEROGENITATEA IMUNOLOGICĂ A BOLII:

ANTICORPI	ANTIGENE	BOALA	Prezenți și în CBP
Anti mușchi neted (SMA)	Actina	HAI tip I	Nespecific + Ac la citokeratină
ANA	Histone nucleare	HAI tip I	
C – ANCA; P – ANCA	Actina	HAI tip I	
ANTI – ASGP – R	ASGPR	HAI tip I	Diverse situații clinice
ANTI- LKM1	CY P450 II D6; CY P450 I A2	HAI tip II	Corelează cu inflamația
ANTI- GOR	VHC	HAI tip II, tip IIA, tip IIB	Băieți, Europeni, VHC
ANTI –LC1 (liver citosolic)	Liver citosolic 1, protein	HAI tip II	<b>Adițional VHC</b>
Anti solubil liver antigen (SLA)	Proteina citoplasmatică hepatocitară	HAI tip III	Subgr: 2-3 HAI vârsta mică; Activ. ↑; tendință la ciroză
Anti LSP	LPS	HAI tip I	La vârste mai mari, fete
Ani LP	Liver/ pancreas	HAI tip III	
Anti LKM2	Citocrom P450 8 (IIC9)	Ticrimfen indus hepatitis Acid tielinic	Corelează cu lez.histologică
Anti LKM3	UDPGT	Virus hepatic Delta	
Alte LKM	CY P450 I A2	Dihidralatina	

# CLASIFICAREA HAI ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL HLA

## FENOTIPUL HLA DR4

- Frecvent la bolnavi japonezi;
- Predominanță feminină;
- Grup de vârstă mai mare;
- Nivele crescute de Ig serice;
- Incidență crescută a bolilor imune concomitente;
- Răspuns la corticosteroizi;
- Insuficiență hepatică mai rară la cei cu terapie, față de bolnavii cu fenotip HLA DR3..

## FENOTIPUL HLA DR3

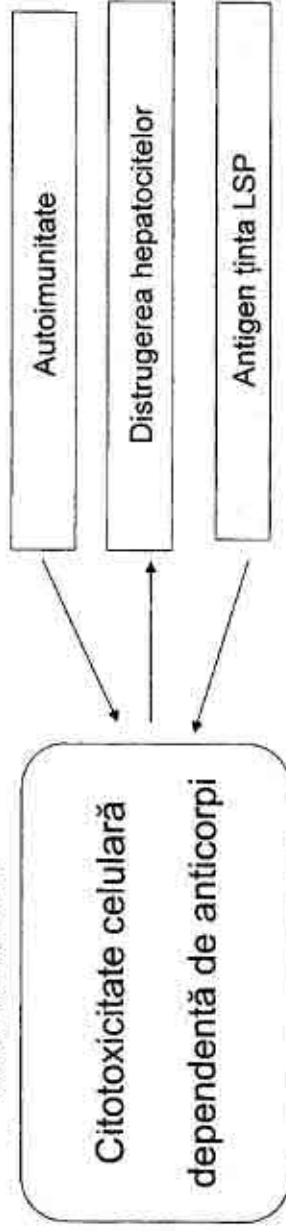
- Mai frecvent la caucazieni;
- Bolnavi mai tineri;
- Răspuns mai slab la corticosteroizi.



# PATOGENEZA IMUNĂ ÎN HCA

DEFECT GENETIC AL  
IMUNOREGLĂRII

SCĂDEREA ACTIVITĂȚII  
LIMFOCITELOR Ts



LSP – proteina specifică hepatocitară

## MARKERII PROCESULUI AUTOIMUN:

### UMORALI

Auto-Ac circulanți față de lipoproteidele ficatului uman (titre peste 1:400), față de ADN nativ și denaturat (titre peste 1, 1), față de mușchi netezi, nuclee celulare

### CELULARI

Diminuarea nivelului de T-supresori (teoflinresistenți E-POK sau OKT-8)  
Creșterea nivelului T-helperi (teoflinrezistenți E-POK sau OKT-4)  
Creșterea coraportului T-helperi / T-supresori peste 3  
Sensibilizarea T-limfocitelor față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI  
Creșterea activității citolitice a T-killerilor

# CLASIFICAREA HAI ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL HLA

## FENOTIPUL HLA DR4

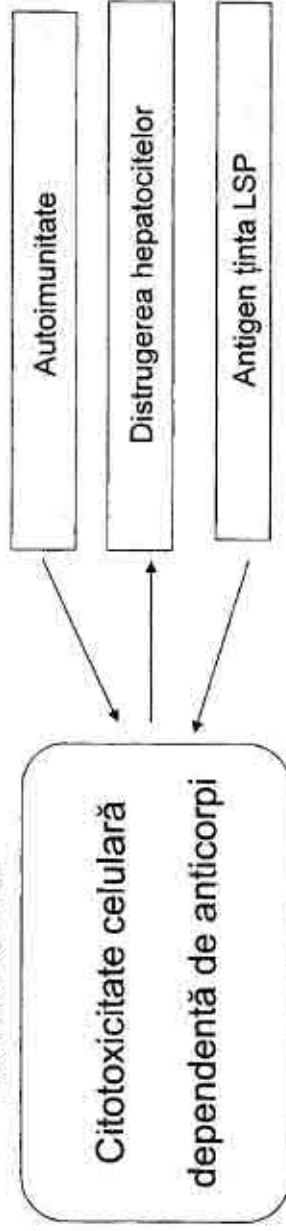
- Frecvent la bolnavi japonezi;
- Predominanță feminină;
- Grup de vârstă mai mare;
- Nivele crescute de Ig serice;
- Incidență crescută a bolilor imune concomitente;
- Răspuns la corticosteroidi;
- Insuficiență hepatică mai rară la cei cu terapie, față de bolnavii cu fenotip HLA DR3..

## FENOTIPUL HLA DR3

- Mai frecvent la caucazieni;
- Bolnavi mai tineri;
- Răspuns mai slab la corticosteroidi.

DEFECT GENETIC AL  
IMUNOREGLĂRII

SCĂDEREA ACTIVITĂȚII  
LIMFOCITELOR Ts



LSP – proteina specifică hepatocitară

## MARKERII PROCESULUI AUTOIMUN:

### UMORALI

Auto-Ac circulanți față de lipoteidele ficatului uman (titre peste 1:400), față de ADN nativ și denaturat (titre peste 1, 1), față de mușchi netezi, nuclee celulare

### CELULARI

Diminuarea nivelului de T-supresori (teoflinresistenți E-POK sau OKT-8)  
Creșterea nivelului T-helperi (teoflinresistenți E-POK sau OKT-4)  
Creșterea coraportului T-helperi / T-supresori peste 3  
Sensibilizarea T-limfocitelor față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI  
Creșterea activității citolitice a T-killerilor

# CLASIFICAREA HAI ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL HLA

## FENOTIPUL HLA DR4

- Frecvent la bolnavi japonezi;
- Predominanță feminină;
- Grup de vârstă mai mare;
- Nivele crescute de Ig serice;
- Incidență crescută a bolilor imune concomitente;
- Răspuns la corticosteroizi;
- Insuficiență hepatică mai rară la cei cu terapie, față de bolnavii cu fenotip HLA DR3..

## FENOTIPUL HLA DR3

- Mai frecvent la caucazieni;
- Bolnavi mai tineri;
- Răspuns mai slab la corticosteroizi.



# ANTICORPII ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ DEMONSTRĂ HETEROGENITATEA IMUNOLOGICĂ A BOLII:

ANTICORPI	ANTIGENE	BOALA	Prezenți și în CBP
Anti mușchi neted (SMA)	Actina	HAI tip I	Nespecific + AC la citokeratină
ANA	Histone nucleare	HAI tip I	
C – ANCA; P – ANCA	Actina	HAI tip I	
ANTI – ASGP – R	ASGPR	HAI tip I	Diverse situații clinice
ANTI-LKM1	CY P450 II D6; CY P450 I A2	HAI tip II	Corelează cu inflamația
ANTI- GOR	VHC	HAI tip II, tip IIA, tip IIB	Băieți, Europeni, VHC
ANTI –LC1 (liver citosolic)	Liver citosolic 1, protein	HAI tip II	<b>Adițional VHC</b>
Anti solubil liver antigen (SLA)	Proteina citoplasmatică hepatocitară	HAI tip III	Subgr.2-3 HAI vârsta mică; Activ.1; tendință la ciroză
Anti LSP	LPS	HAI tip I	La vârste mai mari, fete
Ani LP	Liver/ pancreas	HAI tip III	
Anti LKM2	Citocrom P450 8 (IIC9)	Ticrimfen indus hepatitis Acid tielinic	Corelează cu lez.histologică
Anti LKM3	UDPGT	Virus hepatic Delta	
Alte LKM	CY P450 I A2	Dihidralatina	

# SUBCLASIFICAREA HEPATITEI AUTOIMUNE

După autoanticorpi și alte caracteristici:

TIP I

TIP II (IIa, IIb)

TIP III

Auto Ac	Antinucleari (ANA), anti mușchi neted (SMA), anti actină	Anti LKM1 p450 II D6, Sintetic core Motif peptide 254-271, Ac GOR	SLA, Citokeratine 8, 18 ficat /pancreas (LP)
Vârștă, ani	Bimodală 10-20 și 45-75	Pediatică (2-14), Adulți 4%	Adulți 40-50
Sex, F %	78%	90%	90%
Boli autoimune concomitente	41	34	58
Ac specifici de organ	4	30	Necunoscuți
Gamaglobuline	+++	+	++
IgA	-	+	-
HLA	B8DR3, DR4	B14, DR3, C4ADQ	Incet
Factori de risc alelici	DRB1 - 0301, DRB1 - 0401 DRB3 - 0101, DRB4 - 0103	INCERTI	INCERTI
Răspuns la steroizi	+++	++	+++
Progrese spre Ciroză%	45% histologic agresivă	82%	75%



# ANTICORPII ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ DEMONSTRĂ HETEROGENITATEA IMUNOLOGICĂ A BOLII:

ANTICORPI	ANTIGENE	BOALA	Prezenți și în CBP
Anti mușchi neted (SMA)	Actina	HAI tip I	Nespecific + Ac la citokeratină
ANA	Histone nucleare	HAI tip I	
C – ANCA; P – ANCA	Actina	HAI tip I	
ANTI – ASGP – R	ASGPR	HAI tip I	Diverse situații clinice
ANTI- LKM1	CY P450 II D6; CY P450 I A2	HAI tip II	Corelează cu inflamația
ANTI- GOR	VHC	HAI tip II, tip IIA, tip IIB	Băieți, Europeni, VHC
ANTI –LC1 (liver citosolic)	Liver citosolic 1, protein	HAI tip II	<b>Adițional VHC</b>
Anti solubii liver antigen (SLA)	Proteina citoplasmatică hepatocitară	HAI tip III	Subgr.2-3 HAI vârsta mică; Activ.1; tendință la ciroză
Anti LSP	LPS	HAI tip I	
Ani LP	Liver/ pancreas	HAI tip III	La vârste mai mari, fete
Anti LKM2	Citocrom P450 8 (IIC9)	Ticrimfen indus hepatitis Acid tielinic	
Anti LKM3	UDPGT	Virus hepatic Delta	Corelează cu lez.histologică
Alte LKM	CY P450 I A2	Dihidralatina	

# CLASIFICAREA HAI ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL HLA

## FENOTIPUL HLA DR4

- Frecvent la bolnavi japonezi;
- Predominanță feminină;
- Grup de vârstă mai mare;
- Nivele crescute de Ig serice;
- Incidență crescută a bolilor imune concomitente;
- Răspuns la corticosteroizi;
- Insuficiență hepatică mai rară la cei cu terapie, față de bolnavii cu fenotip HLA DR3..

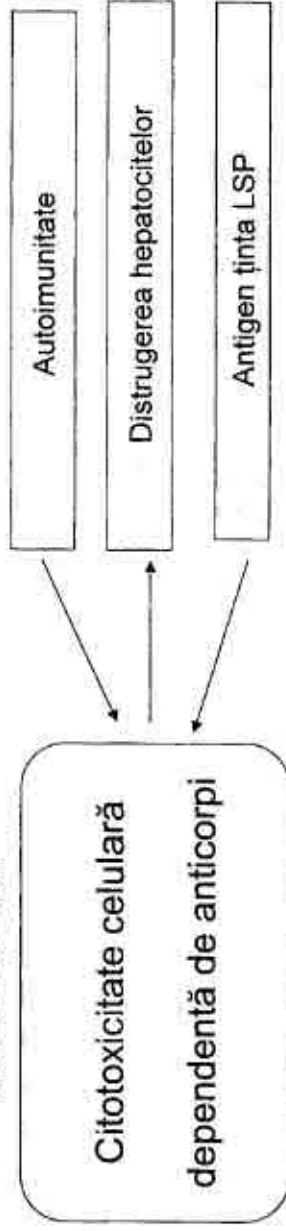
## FENOTIPUL HLA DR3

- Mai frecvent la caucazieni;
- Bolnavi mai tineri;
- Răspuns mai slab la corticosteroizi.



DEFECT GENETIC AL  
IMUNOREGLĂRII

SCĂDEREA ACTIVITĂȚII  
LIMFOCITELOR Ts



LSP – proteina specifică hepatocitară

## MARKERII PROCESULUI AUTOIMUN:

- UMORALI**
- Auto-Ac circulanți față de lipoproteidele ficatului uman (titre peste 1:400), față de ADN nativ și denaturat (titre peste 1, 1), față de mușchi netezi, nuclee celulare
- CELULARI**
- Diminuarea nivelului de T-supresori (teoflinresistenți E-POK sau OKT-8)
  - Creșterea nivelului T-helperi (teoflinresistenți E-POK sau OKT-4)
  - Creșterea coraportului T-helperi / T-supresori peste 3
  - Sensibilizarea T-limfocitelor față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI
  - Creșterea activității citolitice a T-killerilor

# PATOGENEZA HEPATITEI AUTOIMUNE

Ipoieza cea mai acceptată invocă citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică

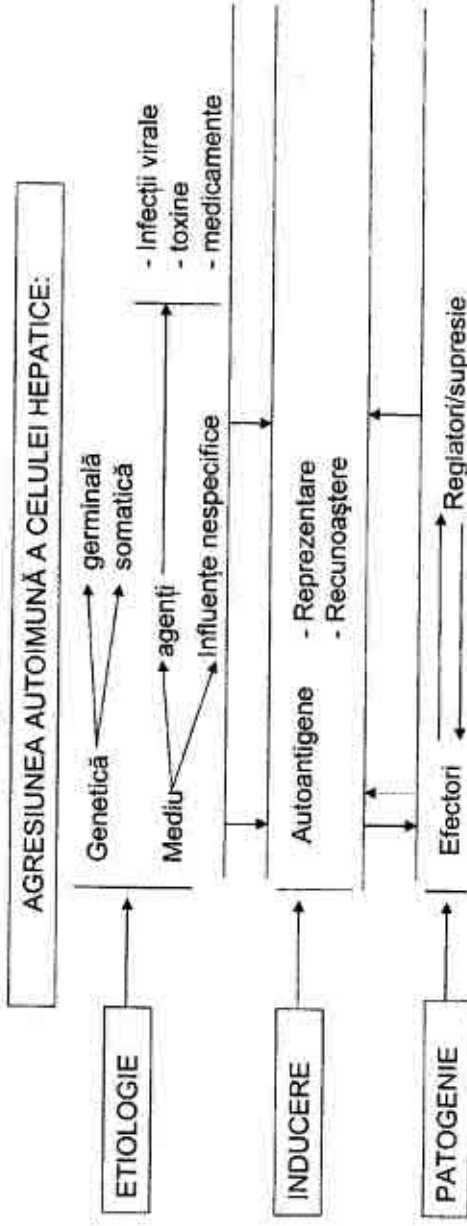
Există două defecte distincte ale imunoreglării:

**Un element de risc genetic**, asociat complexului HLA de pe cromozomul 6: } Se transmite autosomal dominant

A1, B8, DR4, D1 – ce realizează un mecanism neantigenic;

**Un defect antigen specific**, care implică sensibilizarea limfocitului la: } Implică apariția de auto-anticorpi specifici

- Receptorul asialoglicoproteic (ASGPR)
- citocrom monooxigenaza P45-11D6
- UDG-T-aza



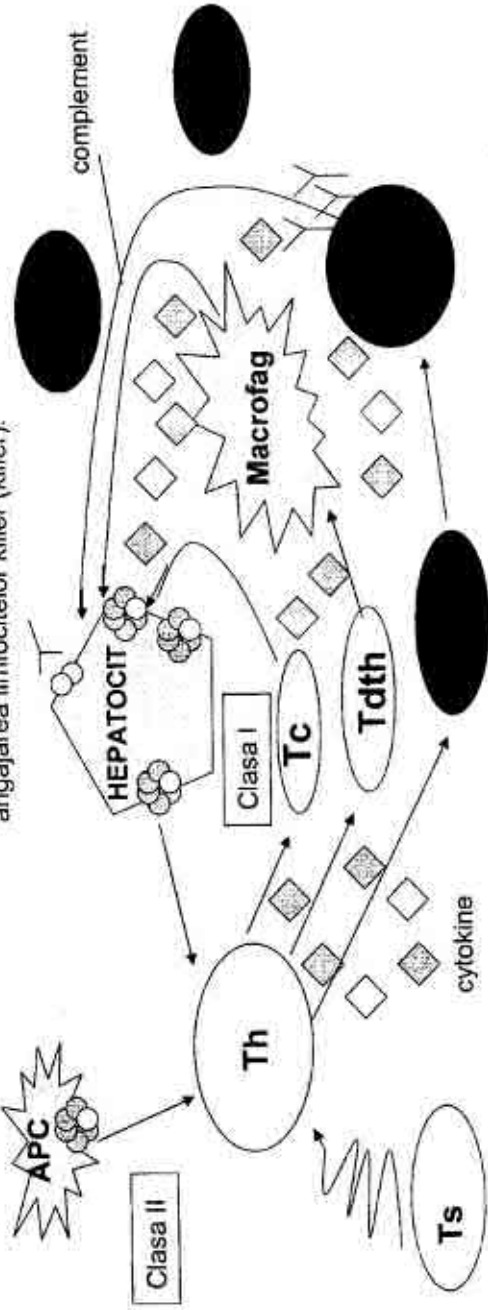
# AGRESIUNEA AUTOIMUNĂ ASUPRA CELULELOR HEPATICE

Leziunea hepatică la bolnavii cu HAI rezultă din interacțiunea limfocitelor T CD4+(helper/inductor) cu un autoantigen (ASGPR).

Componenta normală a membranei hepatocitului este prezentată limfocitelor Thelper, fie direct, fie printr-o celulă prezentatoare de antigen (APC) în contextul antigenelor clasei II HLA. Dacă limfocitele Tsupresor nu se opun, atunci se declanșează o varietate de mecanisme efectoare.

**Distrugerea hepatocitului poate deriva din:**

- Acțiunea directă a limfocitelor Tcitotoxice (Tc), care reacționează cu autoantigenul sau autoantigenele din contextul antigenelor clasei I HLA;
- Citokinele produse de Th, limfocitele T de hipersensibilitate întârziată (Tdth) și macrofage (M) recrutate;
- Producția de autoanticorpi de către limfocitele B, care se transformă în plasmocite cu activarea sau angajarea limfocitelor Killer (killer).



# PATOGENEZA HEPATITEI AUTOIMUNE

Ipo-teza cea mai acceptată invocă citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică Există două defecte distincte ale imunoreglării:

**Un element de risc genetic**, asociat complexului HLA de pe cromozomul 6: Se transmite autosomal dominant

A1, B8, DR4, D1 – ce realizează un mecanism neantigenic;

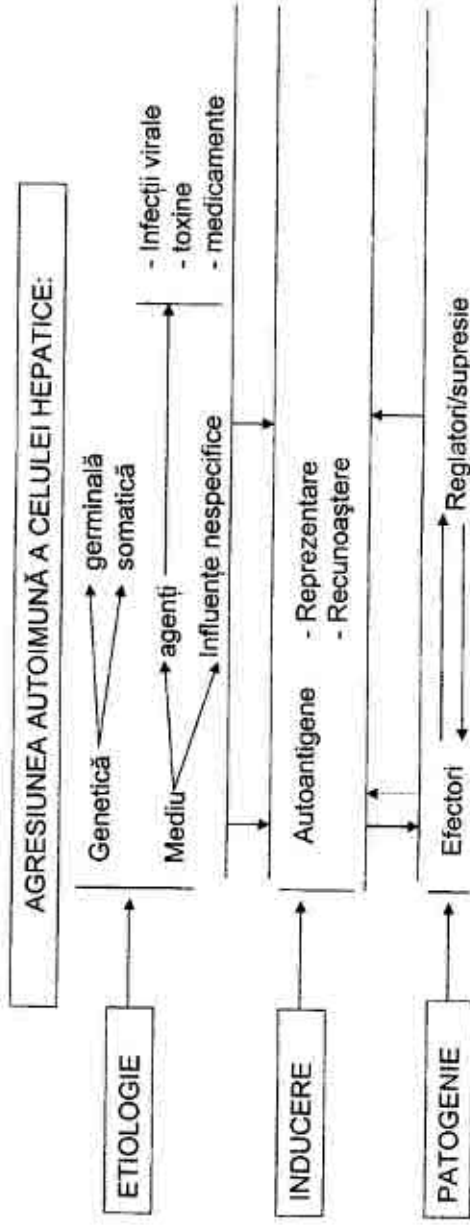
**Un defect antigen specific**, care implică sensibilizarea limfocitului la:

- Receptorul asialoglicoproteinic (ASGPR)

- citocrom monooxigenaza P45-11D6

- UDG-T-aza

Implică apariția de auto-anticorpi specifici



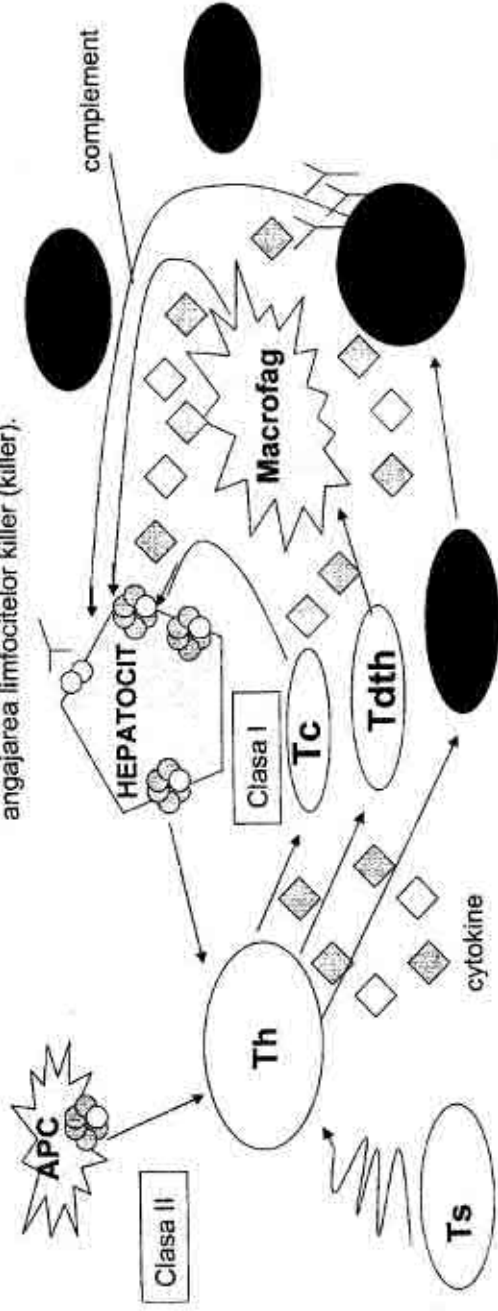
# AGRESIUNEA AUTOIMUNĂ ASUPRA CELULELOR HEPATICE

Leziunea hepatică la bolnavii cu HAI rezultă din interacțiunea limfocitelor T CD4+(helper/inductor) cu un autoantigen (ASGPR).

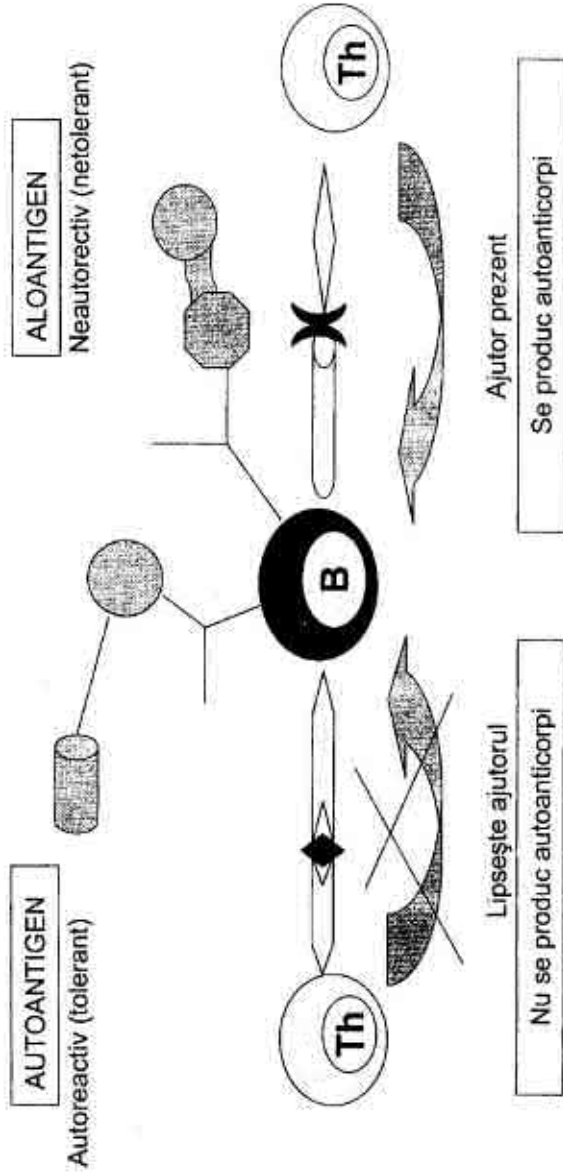
Componenta normală a membranei hepatocitului este prezentată limfocitelor Thelper, fie direct, fie printr-o celulă prezentatoare de antigen (APC) în contextul antigenelor clasei II HLA. Dacă limfocitele Tsupresor nu se opun, atunci se declanșează o varietate de mecanisme efectoare.

**Distrugerea hepatocitului poate deriva din:**

- Acțiunea directă a limfocitelor Tcitotoxice (Tc), care reacționează cu autoantigenul sau autoantigenele din contextul antigenelor clasei I HLA;
- Citokinele produse de Th, limfocitele T de hipersensibilitate întârziată (Tdth) și macrofage (M) recrutate;
- Producția de autoanticorpi de către limfocitele B, care se transformă în plasmocite cu activarea sau angajarea limfocitelor killer (killer).



# INDUCEREA ELABORĂRII DE ANTICORPI PRIN REACȚIE ÎNCRUCIATĂ CU ANTIGENELE



Multe dintre B-limfocitele autoreactive nu pot fi activate, deoarece T-helperii fie că rămân toleranți din cauza concentrației joase a autoantigenului, fie că pot recunoaște doar epitopii "ascunși". Însă aceste B-limfocite se pot cupla cu alți epitopi ai antigenului de încrucișare, prezentându-i celulelor T-helper autoreactive. După eliminarea factorului extern, stimulatorul devine autoepitopul, iar T-h își pierde toleranța și activează B-limfocitele.





# Sistemul de scor pentru diagnosticul hepatitei autoimune "Grupul Internațional al hepatitei autoimune"

SEX		Feminin	0	+2	Absență virus	
		Masculin	0	+2	Boala imună concomitentă	
Raport fosfataza alcalină / aminotransferază		>3	-2	+1	Da	Expunere la medicament, toxic
		<3	+2	+1	Nu	
Globuline totale, gamaglobuline sau nivel IgG		>2 ori nivelul normal	+3	-2	Da	Hemotransfuzii în anamneză
		1,5-2 ori nivelul normal	+2	+1	Nu	
		1-1,5 ori nivelul normal	+1	0	Consum de alcool	
Titru anticorpilor față de nucleu (ANA), mușchi neted (SMA) sau tip 1 microsomi – ficat – rinichi (LKM 1)		>1/80	+3	-2	Puțin sau deloc	
		1/80	+2	0	Moderat	
		1/40	+1	-2	Mult	
		<1/40	0	+1	HLA B8, DR3 (DR4)	
Anticorpi antimitocondriali		Da	+1	+2	Alți auto Ac	
		Nu	0	+3	Aspecte imunologice	
Anticorpi IgM la virus hepatită A, AgHBs, AgHBe		ARN-VHC	-3	+1	Hepatita lobulară și bridging necrosis	
		ARN-VHC	-3	+1	Pielee meal necrosis	
Rezultat pozitiv pentru studiul imunoblot recombinant		Alt virus activ	-2	+1	Plasmocite	
			-2	+1	Rozete	
			-3	-3	Aspecte atipice sau biliare	
			-2	+2	Complet	
			-2	0	Parțial	
			-2	-2	Nu	
			-3	+3	Recădere	

SUMA:

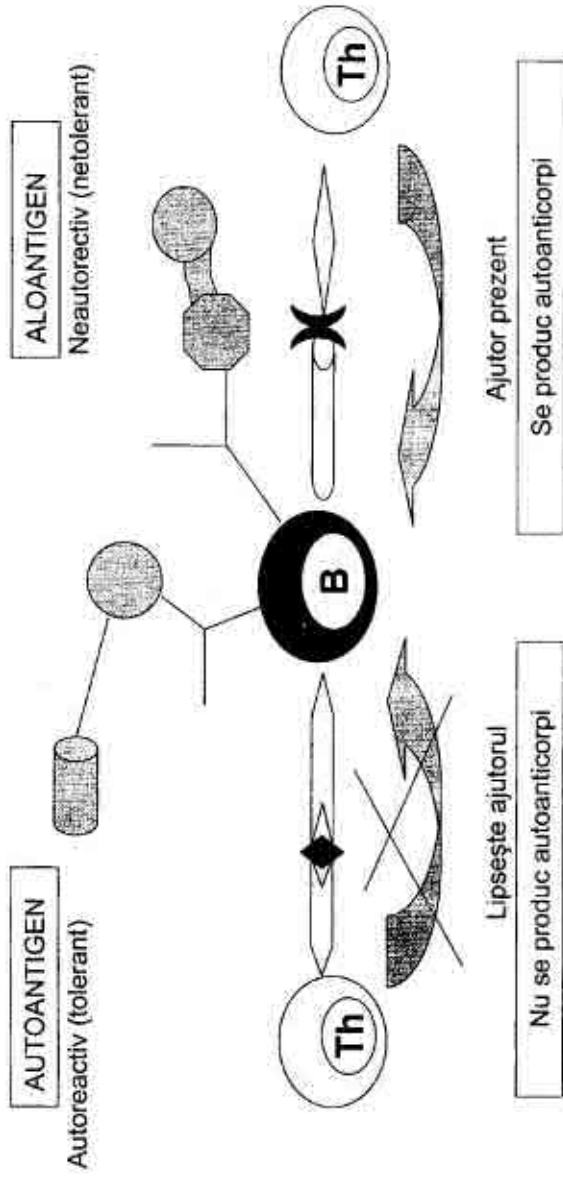
Până la tratament: >15 diagnostic ferm  
10-15 diagnostic probabil

După tratament: >17 diagnostic ferm  
12-17 diagnostic probabil

Date histologice

Răspuns la terapia corticosteroidă

# INDUCEREA ELABORĂRII DE ANTICORPI PRIN REACȚIE ÎNCRUCIATĂ CU ANTIGENELE



Multe dintre B-limfocitele autoreactive nu pot fi activate, deoarece T-helperii fie că rămân toleranți din cauza concentrației joase a autoantigenului, fie că pot recunoaște doar epitopii "ascunși". Însă aceste B-limfocite se pot cupla cu alți epitopi ai antigenului de încrucișare, prezentându-i celulelor T-helper autoreactive. După eliminarea factorului extern, stimulatorul devine autoepitopul, iar T-h își pierde toleranța și activează B-limfocitele.

# Sistemul de scor pentru diagnosticul hepatitei autoimune

## "Grupul Internațional al hepatitei autoimune"

SEX	Feminin Masculin	+2 0	+3 +1	Absență virus Boală imună concomitentă
Raport fosfataza alcalină / aminotransferază	>3 <3	-2 +2	-2 +1	Da Nu toxic Expunere la medicament,
Globuline totale, gamaglobuline sau nivel IgG	>2 ori nivelul normal 1,5-2 ori nivelul normal 1-1,5 ori nivelul normal	+3 +2 +1	-2 +1	Da Nu Hemotransfuzii în anamneză
Titrul anticorpilor față de nucleu (ANA), mușchi neted (SMA) sau tip 1 microsomi – ficat – rinichi (LKM 1)	>1/80 1/80 1/40 <1/40	+3 +2 +1 0	+2 -2 +1 +2	Puțin sau deloc Moderat Mult Consum de alcool
Anticorpi antimitocondriali	Da Nu	-2 0	+1 +2	Aspecte imunologice HLA B8, DR3 (DR4) Alți auto Ac
Anticorpi IgM la virus hepatită A, AgHBs, AgHBe ARN-VHC		-3 -3	+3 .	Hepatita lobulară și bridging necrosis Piece meal necrosis Plasmocite Rozete Aspecte atipice sau biliare
Rezultat pozitiv pentru studiul imunoblot recombinant		-2	+2	Răspuns la terapia corticosteroidă
Alt virus activ		-3	+3	Complet Parțial Nu Recădere

Date histo-  
logice

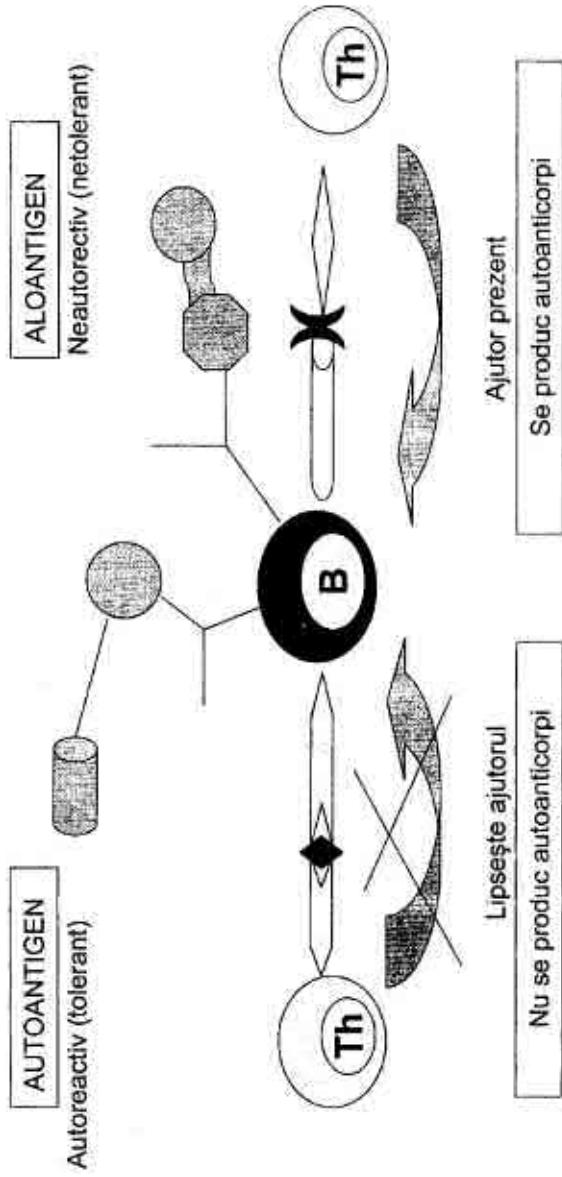
SUMA:

Până la tratament: >15 diagnostic ferm  
10-15 diagnostic probabil

După tratament:

>17 diagnostic ferm  
12-17 diagnostic probabil

# INDUCEREA ELABORĂRII DE ANTICORPI PRIN REACȚIE ÎNCRUCIATĂ CU ANTIGENELE



Multe dintre B-limfocitele autoreactive nu pot fi activate, deoarece T-helperii fie că rămân toleranți din cauza concentrației joase a autoantigenului, fie că pot recunoaște doar epitopii "ascunși". Însă aceste B-limfocite se pot cupla cu alți epitopi ai antigenului de încrucișare, prezentându-i celulelor T-helper autoreactive. După eliminarea factorului extern, stimulatorul devine autoepitopul, iar T-h își pierde toleranța și activează B-limfocitele.



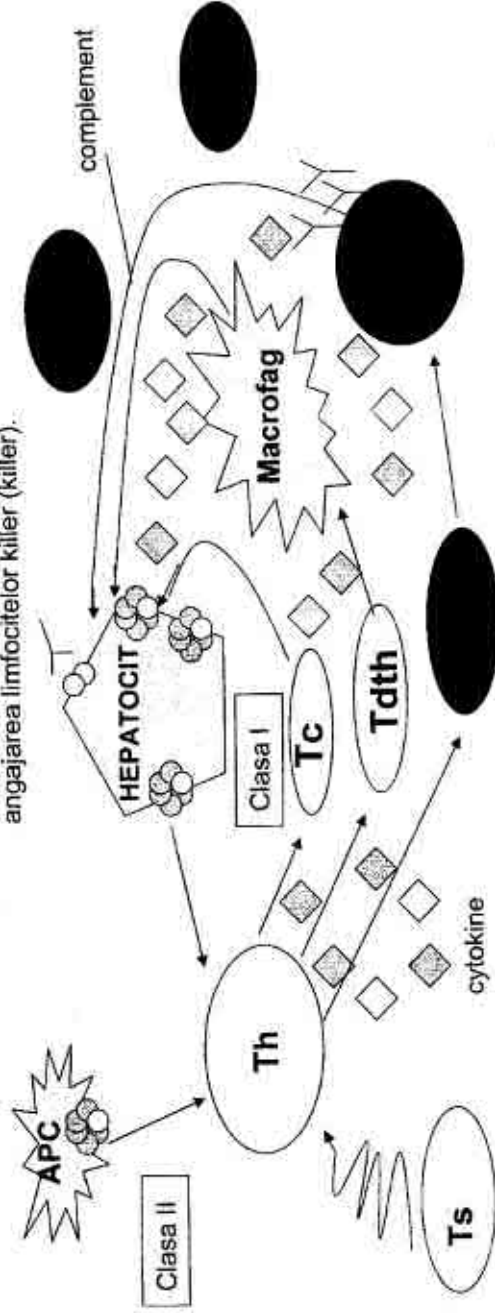
# AGRESIUNEA AUTOIMUNĂ ASUPRA CELULELOR HEPATICE

Leziunea hepatică la bolnavii cu HAI rezultă din interacțiunea limfocitelor T CD4+(helper/inductor) cu un autoantigen (ASGPR).

Componenta normală a membranei hepatocitului este prezentată limfocitelor Thelper, fie direct, fie printr-o celulă prezentatoare de antigen (APC) în contextul antigenelor clasei II HLA. Dacă limfocitele Tsupresor nu se opun, atunci se declanșează o varietate de mecanisme efectoare.

## Distrugerea hepatocitului poate deriva din:

- Acțiunea directă a limfocitelor Tcitotoxice (Tc), care reacționează cu autoantigenul sau autoantigenele din contextul antigenelor clasei I HLA;
- Citokinele produse de Th, limfocitele T de hipersensibilitate întârziată (Tdth) și macrofage (M) recrutate;
- Producția de autoanticorpi de către limfocitele B, care se transformă în plasmocite în activarea sau angajarea limfocitelor killer (killer).



# PATOGENEZA HEPATITEI AUTOIMUNE

Ipo-teza cea mai acceptată invocă citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică

Există două defecte distincte ale imunoreglării:

**Un element de risc genetic**, asociat complexului HLA de pe cromozomul 6: Se transmite autosomal dominant

A1, B8, DR4, D1 – ce realizează un mecanism neantigenic;

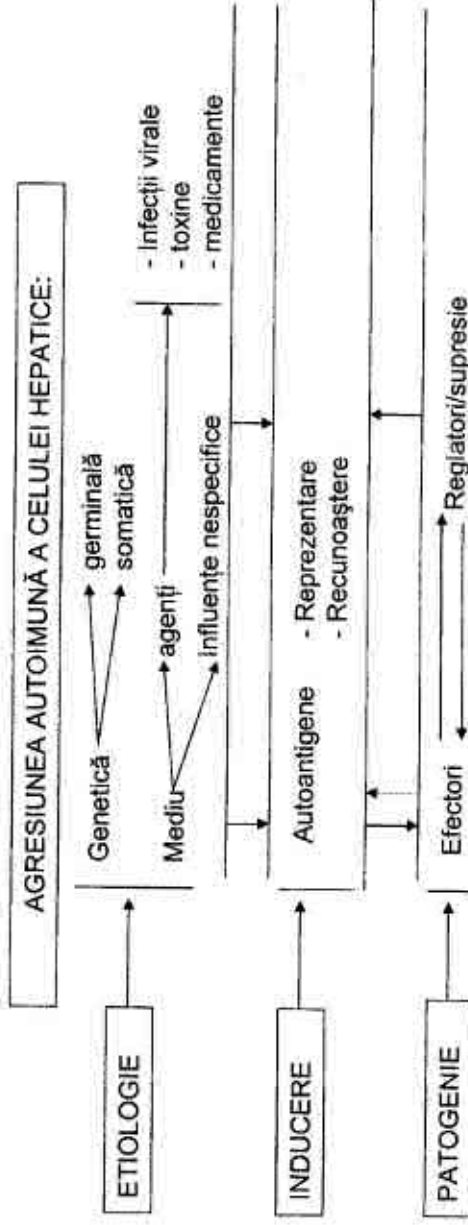
**Un defect antigen specific**, care implică sensibilizarea limfocitului la:

- Receptorul asialoglicoproteinic (ASGPR)

- citocrom monooxigenaza P45-11D6

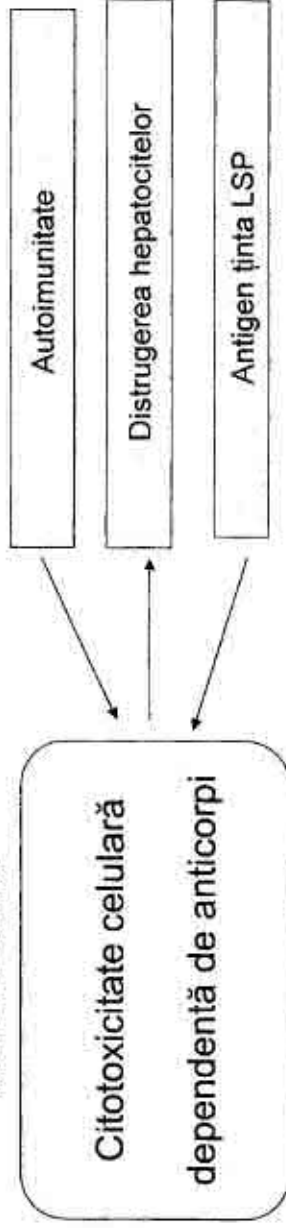
- UDG-T-aza

} Implică apariția de auto-anticorpi specifici



DEFECT GENETIC AL  
IMUNOREGLĂRII

SCĂDEREA ACTIVITĂȚII  
LIMFOCITELOR Ts



LSP – proteina specifică hepatocitară

## MARKERII PROCESULUI AUTOIMUN:

- UMORALI**
- Auto-Ac circulanți față de lipoproteidele ficatului uman (titre peste 1:400), față de ADN nativ și denaturat (titre peste 1, 1), față de mușchi netezi, nuclee celulare
- CELULARI**
- Diminuarea nivelului de T-supresori (teoflinresistenți E-POK sau OKT-8)
  - Creșterea nivelului T-helperi (teoflinrezistenți E-POK sau OKT-4)
  - Creșterea coraportului T-helperi / T-supresori peste 3
  - Sensibilizarea T-limfocitelor față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI
  - Creșterea activității citolitice a T-killerilor

# CLASIFICAREA HAI ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL HLA

## FENOTIPUL HLA DR4

- Frecvent la bolnavi japonezi;
- Predominanță feminină;
- Grup de vârstă mai mare;
- Nivele crescute de Ig serice;
- Incidență crescută a bolilor imune concomitente;
- Răspuns la corticosteroizi;
- Insuficiență hepatică mai rară la cei cu terapie, față de bolnavii cu fenotip HLA DR3..

## FENOTIPUL HLA DR3

- Mai frecvent la caucazieni;
- Bolnavi mai tineri;
- Răspuns mai slab la corticosteroizi.





# ANTICORPII ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ DEMONSTRĂ HETEROGENITATEA IMUNOLOGICĂ A BOLII:

ANTICORPI	ANTIGENE	BOALA	Prezenți și în CBP
Anti mușchi neted (SMA)	Actina	HAI tip I	Nespecific + AC la citokeratină
ANA	Histone nucleare	HAI tip I	
C – ANCA; P – ANCA	Actina	HAI tip I	
ANTI – ASGP – R	ASGPR	HAI tip I	Diverse situații clinice
ANTI- LKM1	CY P450 II D6; CY P450 I A2	HAI tip II	Corelează cu inflamația
ANTI- GOR	VHC	HAI tip II, tip IIA, tip IIB	Băieți, Europeni, VHC
ANTI –LC1 (liver citosolic)	Liver citosolic 1, protein	HAI tip II	<b>Adițional VHC</b>
Anti solubil liver antigen (SLA)	Proteina citoplasmatică hepatocitară	HAI tip III	Subgr.2-3 HAI vârsta mică; Activ.↑; tendință la ciroză
Anti LSP	LPS	HAI tip I	
Ani LP	Liver/ pancreas	HAI tip III	La vârste mai mari, fete
Anti LKM2	Citocrom P450 8 (IIC9)	Ticrimfen indus hepatitis Acid tielinic	
Anti LKM3	UDPGT	Virus hepatic Delta	Corelează cu lez.histologică
Alte LKM	CY P450 I A2	Dihidralatina	

# SUBCLASIFICAREA HEPATITEI AUTOIMUNE

După autoanticorpi și alte caracteristici:

TIP I

TIP II (IIa, IIb)

TIP III

Auto Ac	Antinucleari (ANA), anti mușchi neted (SMA), anti actină	Anti LKM1 p450 II D6, Sintetic core Motif peptide 254-271, Ac GOR	SLA, Citokeratine 8, 18 ficat /pancreas (LP)
Vârștă, ani	Bimodală 10-20 și 45-75	Pediatică (2-14), Adulți 4%	Adulți 40-50
Sex, F %	78%	90%	90%
Boli autoimune concomitente	41	34	58
Ac specifici de organ	4	30	Necunoscuți
Gamaglobuline	+++	+	++
IgA	-	+	-
HLA	B8DR3, DR4	B14, DR3, C4ADQ	Incet
Factori de risc alelici	DRB1 - 0301, DRB1 - 0401 DRB3 - 0101, DRB4 - 0103	INCERTI	INCERTI
Răspuns la steroizi	+++	++	+++
Progrese spre Ciroză%	45% histologic agresivă	82%	75%

# ANTICORPII ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ DEMONSTRAZĂ HETEROGENITATEA IMUNOLOGICĂ A BOLLII:

ANTICORPI	ANTIGENE	BOALA	Prezenți și în CBP
Anti mușchi neted (SMA)	Actina	HA1 tip I	Nespecific + Ac la citokeratină
ANA	Histone nucleare	HA1 tip I	
C – ANCA; P – ANCA	Actina	HA1 tip I	Diverse situații clinice
ANTI – ASGP – R	ASGPR	HA1 tip I	
ANTI- LKM1	CY P450 II D6; CY P450 I A2	HA1 tip II	Corelează cu inflamația
ANTI- GOR	VHC	HA1 tip II, tip IIA, tip IIB	Băieți, Europeni, VHC
ANTI –LC1 (liver citosolic)	Liver citosolic 1, protein	HA1 tip II	<b>Adițional VHC</b>
Anti solubili liver antigen (SLA)	Proteina citoplasmatică hepatocitară	HA1 tip III	Subgr. 2-3 HA1 vârsta mică; Activ. ↑; tendință la ciroză
Anti LSP	LPS	HA1 tip I	La vârste mai mari, fețe
Ani LP	Liver/ pancreas	HA1 tip III	
Anti LKM2	Citocrom P450 8 (IIC9)	Ticrimfen indus hepatitis	Corelează cu lez.histologică
Anti LKM3	UDPGT	Virus hepatic Delta	
Alte LKM	CY P450 I A2	Dihidratatna	

# CLASIFICAREA HAI ÎN FUNCȚIE DE FENOTIPUL HLA

## FENOTIPUL HLA DR4

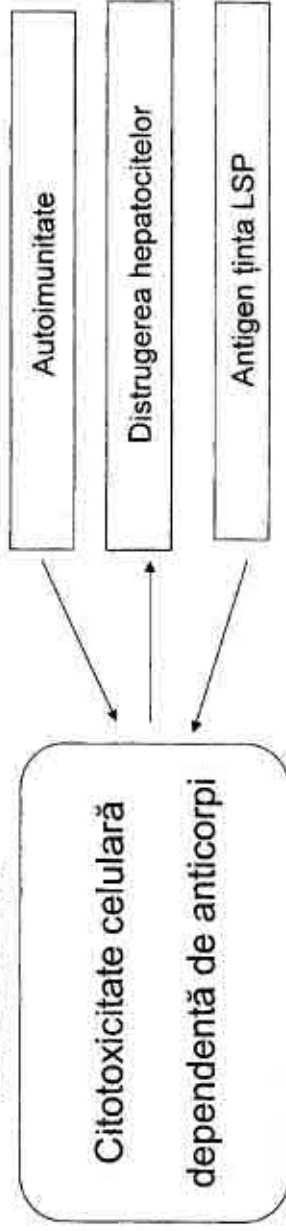
- Frecvent la bolnavi japonezi;
- Predominanță feminină;
- Grup de vârstă mai mare;
- Nivele crescute de Ig serice;
- Incidență crescută a bolilor imune concomitente;
- Răspuns la corticosteroidi;
- Insuficiență hepatică mai rară la cei cu terapie, față de bolnavii cu fenotip HLA DR3..

## FENOTIPUL HLA DR3

- Mai frecvent la caucazieni;
- Bolnavi mai tineri;
- Răspuns mai slab la corticosteroidi.

DEFECT GENETIC AL  
IMUNOREGLĂRII

SCĂDEREA ACTIVITĂȚII  
LIMFOCITELOR Ts



LSP – proteina specifică hepatocitară

## MARKERII PROCESULUI AUTOIMUN:

- UMORALI** Auto-Ac circulanți față de lipoproteidele ficatului uman (titre peste 1:400), față de ADN nativ și denaturat (titre peste 1, 1), față de mușchi netezi, nuclee celulare
- CELULARI** Diminuarea nivelului de T-supresori (teofilinsensibili E-POK sau OKT-8)  
Creșterea nivelului T-helperi (teofilinrezistenți E-POK sau OKT-4)  
Creșterea coraportului T-helperi / T-supresori peste 3  
Sensibilizarea T-limfocitelor față de lipoproteinele ficatului uman în testul LAI  
Creșterea activității citolitice a T-killerilor

# PATOGENEZA HEPATITEI AUTOIMUNE

Ipoieza cea mai acceptată invocă citotoxicitatea mediată celular la o gazdă cu susceptibilitate genetică

Există două defecte distincte ale imunoreglării:

**Un element de risc genetic**, asociat complexului HLA de pe cromozomul 6: } Se transmite autosomal dominant

A1, B8, DR4, D1 – ce realizează un mecanism neantigenic;

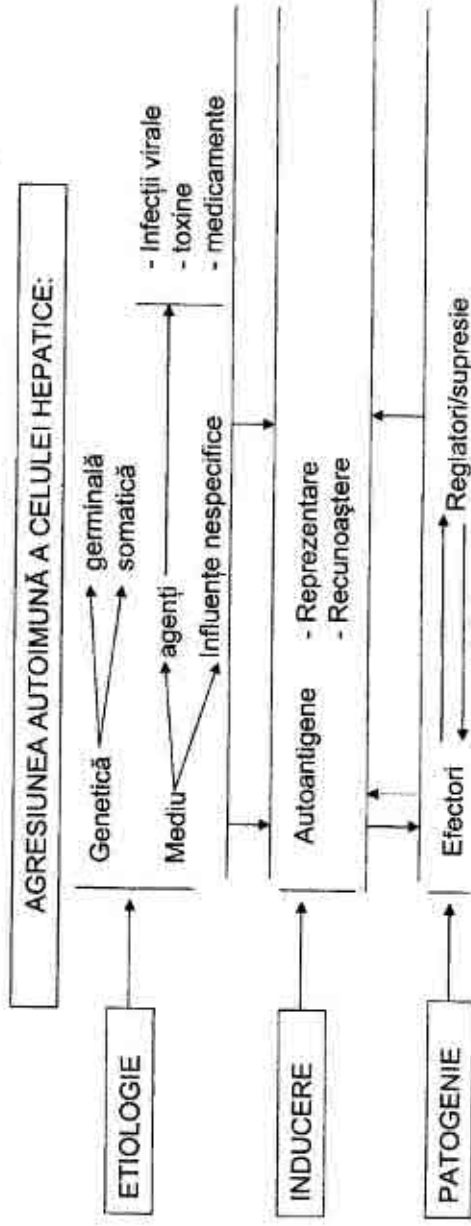
**Un defect antigen specific**, care implică sensibilizarea limfocitului la:

- Receptorul asialoglicoproteinic (ASGPR)

- citocrom monooxigenaza P45-11D6

- UDG T-aza

} Implică apariția de auto-anticorpi specifici



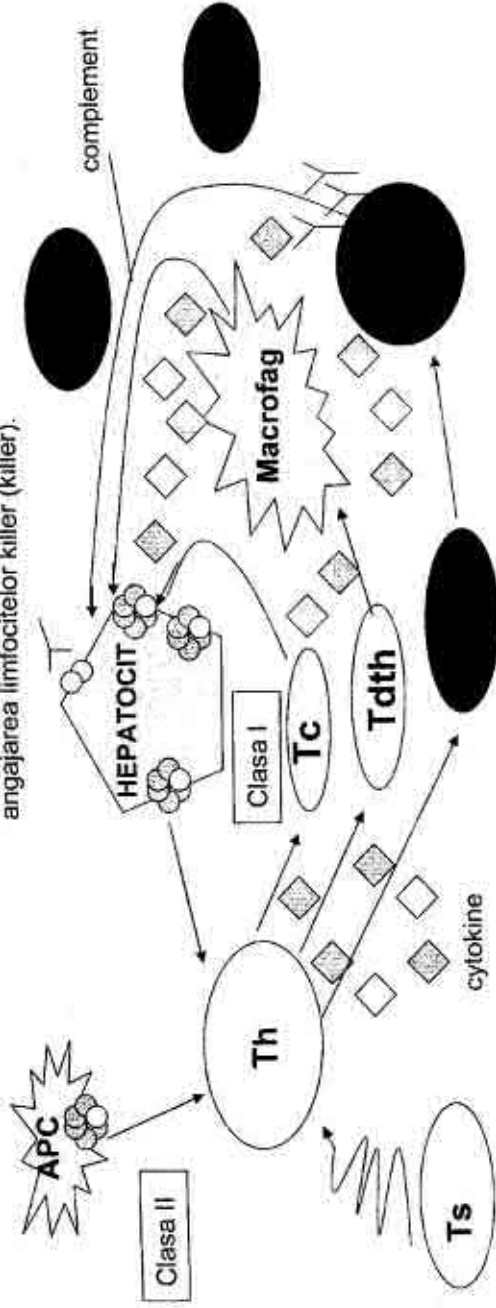
## AGRESIUNEA AUTOIMUNĂ ASUPRA CELULELOR HEPATICE

Leziunea hepatică la bolnavii cu HAI rezultă din interacțiunea limfocitelor T CD4+(helper/inductor) cu un autoantigen (ASGPR).

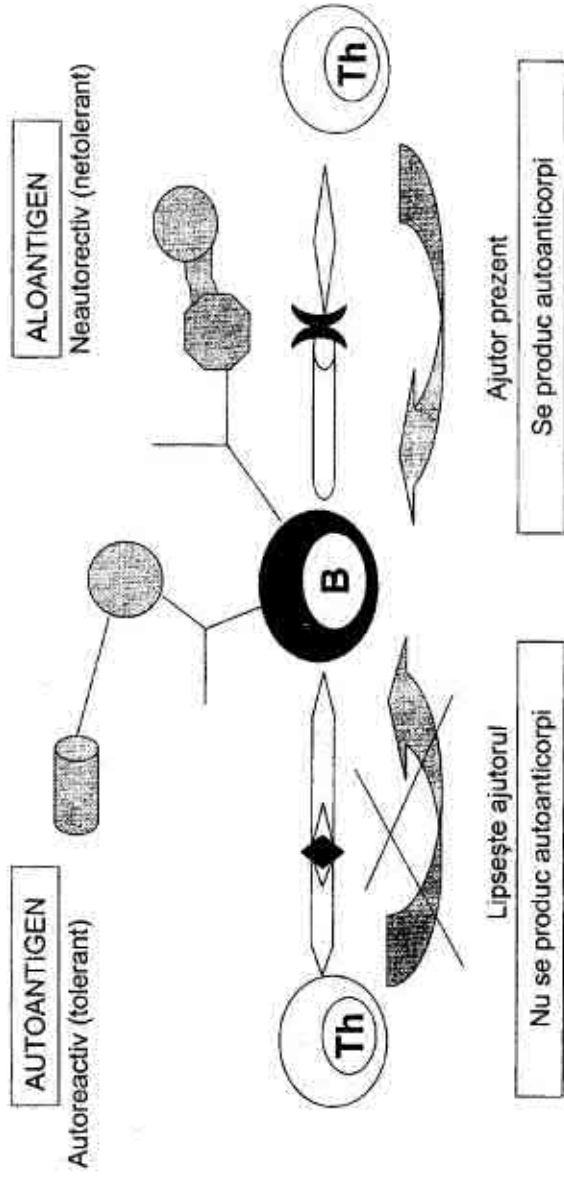
**Componenta normală a membranei hepatocitului este prezentată limfocitelor Thelper, fie direct, fie printr-o celulă prezentatoare de antigen (APC) în contextul antigenelor clasei II HLA. Dacă limfocitele Tsupresor nu se opun, atunci se declanșează o varietate de mecanisme efectoare.**

**Distrugerea hepatocitului poate deriva din:**

- Acțiunea directă a limfocitelor Tcitotoxice (Tc), care reacționează cu autoantigenul sau autoantigenele din contextul antigenelor clasei I HLA;
- Citokinele produse de Th, limfocitele T de hipersensibilitate întârziată (Tdth) și macrofage (M) recrutate;
- Producția de autoanticorpi de către limfocitele B, care se transformă în plasmocite cu activarea sau angajarea limfocitelor killer (killer).



# INDUCEREA ELABORĂRII DE ANTICORPI PRIN REACȚIE ÎNCRUCIATĂ CU ANTIGENELE



Multe dintre B-limfocitele autoreactive nu pot fi activate, deoarece T-helperii fie că rămân toleranți din cauza concentrației joase a autoantigenului, fie că pot recunoaște doar epitopii "ascunși". Însă aceste B-limfocite se pot cupla cu alți epitopi ai antigenului de încrucișare, prezentându-i celulelor T-helper autoreactive. După eliminarea factorului extern, stimulatorul devine autoepitopul, iar T-h își pierd toleranța și activează B-limfocitele.



# Sistemul de scor pentru diagnosticul hepatitei autoimune "Grupul Internațional al hepatitei autoimune"

SEX	Feminin Masculin	+2 0	+3	+2	+3	+1	+2	+3	+2	+1	+2	+3	+2	+1	+1	+3	+2	+1	+1	-3	-3	+2	0	-2	+3	
Raport fosfataza alcalină / aminotransferază	>3 <3																									
Globuline totale, gamaglobuline sau nivel IgG	>2 ori nivelul normal 1,5-2 ori nivelul normal 1-1,5 ori nivelul normal																									
Titru anticorpilor față de nucleu (ANA), mușchi neted (SMA) sau tip 1 microsomi - ficat - rinichi (LKM 1)	>1/80 1/80 1/40 <1/40																									
Anticorpi antimitocondriali	Da Nu																									
Anticorpi IgM la virus hepatită A, AgHBs, AgHBe ARN-VHC																										
Rezultat pozitiv pentru studiul imunoblot recombinant																										
Alt virus activ																										
Absență virus Boală imună concomitentă																										
Da Nu																										
Expunere la medicament, toxic																										
Da Nu																										
Hemotransfuzii în anamneză																										
Puțin sau deloc Moderat Mult																										
Consum de alcool																										
Aspecte imunologice																										
HLA B8, DR3 (DR4) Alți auto Ac																										
Hepatita lobulară și bridging necrosis Piece meal necrosis Plasmocite Rozete Aspecte atipice sau biliare																										
Complet Parțial Nu Recădere																										
Răspuns la terapia corticosteroidă																										

SUMA:

Până la tratament: >15 diagnostic ferm  
10-15 diagnostic probabil

După tratament:

>17 diagnostic ferm  
12-17 diagnostic probabil

Date histo-  
logice

## **SEMNE COMUNE PENTRU HEPATITELE AUTOIMUNE:**

- Se îmbolnăvesc mai frecvent femeile tinere, mai rar femeile în perioada de menopauză
- Debut acut
- Icter tranzitoriu
- Febră (37,5 – 380 C)
- Poliartralgie, mialgie
- Microhemoragii (purpura recidivantă)
- Prurit cutanat frecvent
- Hepatomegalie, frecvent fără splenomegalie
- Particularități de maladii de sistem
- Dereglări endocrine (amenoree, tiroidită)
- Hipergamaglobulinemie
- Determinarea autoanticorpilor către musculatura netedă
- Creșterea ALT
- Determinarea celulelor LE
- Creșterea VSH
- Îmbunătățirea stării pe fon de tratament cu glucocorticoizi

# MANIFESTĂRI CLINICE ÎN HAI

SEMNELE CLINICE		ADULȚI (%)	COPIII (%)
Simptome subiective			
Oboseală		85	+
Icter		77	+
Disconfort abdominal superior		48	-
Prurit (mediu)		36	-
Anorexie		30	+
Polimialgii		30	-
Diaree		28	-
Aspect cușingoid		19	-
Febră		18	-
Artralgii		-	4
Examen fizic			
Hepatomegalie		78	96
Icter		69	51
Splenomegalie		≥32	69
Spider nevi		58	36
Ascită		20	16
Encefalopatie		14	-
Boli imune concomitente		≤48	-

# TABLOUL BIOLOGIC ÎN HEPATITA AUTOIMUNĂ

Este complex și vizează următoarele etape:

## I. INVESTIGAȚIILE INIȚIALE ȘI FUNCȚIA HEPATICĂ

Vor fi făcute în evoluție la 4 săptămâni - interval până la stabilizare, apoi la 3 luni sau lunar

## II. TABLOUL IMUNOLOGIC

Complex în dinamică

## III. PUNCTIA-BIOPSIE HEPATICĂ

Pentru diagnostic

## IV. EVALUAREA ANATOMICĂ

Și altele



# TABLOUL BIOLOGIC ȘI PARACLINIC AL HEPATITEI AUTOIMUNE

## I. INVESTIGAȚII INITIALE ȘI FUNCȚIA HEPATICĂ

### HLTG

Proteine  
Electroforeză  
 $\alpha_1$  AT  
Ceruloplasmina  
Cupruria  
Iontoforeza

### HEPATOPRIV

Vit K TQ  $\uparrow$   
Serine  $\downarrow$   
Colinesteraze  $\downarrow$

### HEPATOCITOLIZA

INFLAMATIA  
ALT /SGPT  $\uparrow\uparrow$   
AST /SGOT  $\uparrow$   
(3-30 N)  
 $\gamma$ -glob  $\uparrow$  2 N

### EXCRETO-

BILIAR  
BD, I  $\uparrow$   
 $\gamma$ -GT  $\uparrow$  discret  
FA  $\uparrow$  discret

## II. IMUNOLOGIC

Autoanticorpi  
SMA+ANA  
LKM1, SLA

Eozinofilie  
COMPLEMENT  
C3 $\downarrow$ , C4 $\downarrow$

Markeri virali (negativi)  
VHA; VHC; VHB;  
VHD; CMV; VHG

ANTICORPI anti:  
E. Coli  
Salmonella  
Rugeola  
Varicela  
CMV

Imunoglobuline  
IgG $\uparrow$ , IgM $\downarrow$ , IgA $\downarrow$ , E

### INVESTIGAȚII SUPPLEMENTARE:

Tipuri HLA  
Ac LSP, Cel.pariet.gastrică, tiroidieni  
AM, AMN, ADN  
ANCA (C-P), test Coombs, Zn  
crioglobuline, factor reumatoid

# TABLOUL BIOLOGIC ȘI PARACLINIC AL HEPATITEI AUTOIMUNE

## III. PUNȚIA BIOPSIE HEPATICĂ

Ideal se face inițial

Sau la 4-10 săptăm., când  
coagularea este  
normală

Se repetă la un an de  
tratament și teste  
normale

Se va interpreta individual

• Scor de activitate important

• Inflamație:

- ▶ Limfocite
- ▶ Plasmocite
- ▶ CD4, CD8
- ▶ Piece meal necrosis
- ▶ PMN limfocitar

• Fibroză extensivă

• Aspecte particulare:

- ▶ Celule gigante
- ▶ Infiltrat eozinofil
- ▶ Hepatită granulomatoasă

## IV. EVALUARE ANATOMICĂ ȘI ALTE INVESTIGAȚII

Ultrasonografie

CT hepatic

Scintigrafie cu Tc99

CPGR endoscopică

Sigmoidoscopie

# ÎNCADRAREA ÎN FORME DE BOALĂ

## BOALA DEFINITĂ

- Gamaglobuline crescute, IgG crescute;
- Histologie pozitivă;
- Autoanticorpi serici pozitivi;
- Au fost excluse alte entități.

## BOALA PROBABILĂ

- Gamaglobuline normale;
- Autoanticorpi pozitivi în titru mici;
- Asocierea altor etiologii;
- Serologie sugestivă (auto Ac anti ASGP, anti; autoantigen solubil hepatic, anti-lipoproteină, anti LC1.

## SINDROM OVERLAP (SUPRAPUNERE)

- Overlap cu colangită sclerozantă primitivă;
- Overlap cu ciroză biliară primitivă
- Overlap cu hepatită virală (C, B, D?):
  - ▶ Predominant autoimună;
  - ▶ Predominant virală.

## OUTLIER VARIANTS (VARIANTE DE GRANIȚĂ)

- Colangita autoimună;
- Hepatita cronică criptogenă.

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎNTRE HEPATITELE CRONICE VIRALE ȘI HEPATITELE CRONICE AUTOIMUNE

Tipul hepatită	Teste de diagnostic	Autoanticorpi
Hepatită cronică B	Ag HBs, anti HBc IgM Ag HBe, ADN-HVB	Necunoscut
Hepatită cronică C	Anti HVC IgM ARN-VHC	Anti LKM 1
Hepatită cronică D	AgHBs, Anti HVD IgM ARN-VHD,	Anti LKM 3
Hepatita cronică autoimună	ANA (omogen) Anti LKM1 (±) Hipergamaglobulin- emie	ANA anti LKM4



# DEOSEBIRILE ÎNTRE HC AUTOIMUNĂ ȘI HC DE ETIOLOGIE VIRALĂ

Semnul	HC autoimună	HC de etiologie virală
Sexul	Mai frecvent femeile	Mai des bărbații
Vârsta	Mai des la 10-25 ani uneori în menopauză	Mai des mai mult de 30 de ani
Factorul etiologic exogen	Lipsește	Infecție virală
Evoluția clinică	Permanent progresantă spre ciroză hepatică cu acutizări icterice frecvente	Des lentă cu înclinație spre remisii spontane
Activitatea aminotransferazelor sanguine	Permanent de 5 ori și mai mult	Deviază de la valori subnormale pînă la cele mărite
Hipergamaglobulinemia	Pronunțată (depășește 20 g/l)	În majoritatea cazurilor moderată
Markerii replicării virusilor în serul sangvin și în țesutul hepatic	Lipsesc	Sunt depistați
Manifestări de sistem	Frecvent	Rar

## DEOSEBIRILE ÎNTRE HC AUTOIMUNĂ ȘI HC DE ETIOLOGIE VIRALĂ

Semnul	HCA autoimună	HCA de etiologie virală
Autoanticorpi organospecifici în serul sanguin	Frecvent	Rar
Autoanticorpi hepatospecifici către componenții membranei	Frecvent	
Raportul dintre activitatea T-celulelor helperi și T-supresori	Exagerată (predomină activitatea helperilor)	Diminuată (predomină activitatea supresorilor)
Caracterul infiltratului inflamator al ficatului	Predominant limfoplasmocitar	Predominant limfocitar
Depistarea genotipurilor HLA-B8 și HLA-A1.	Frecvent	Rar
Efect de pe urma tratamentului cu glucocorticoizi	Pronunțat	Lipsește

# TRATAMENTUL HEPATITEI AUTOIMUNE

Lipsa posibilității efectuării tratamentului etiologic impune rolul primordial al tratamentului patogenetic imunosupresiv, la baza căruia până în prezent se situează glucocorticosteroidii. Mecanismul lor de acțiune în HAI constă în reducerea elaborării de citokine, implicate în interacțiunile dintre celulele imunocompetente.

## INDICAȚII PENTRU TRATAMENTUL HEPATITEI AUTOIMUNE (Albert J. Czaja, 1998)

DATE	ABSOLUTE	RELATIVE	FĂRĂ TRATAMENT
CLINICE	Simptome de incapacitate și progresie clinică gravă	Simptome medii sau absente	<ul style="list-style-type: none"><li>•Asimptomatici cu modificări de laborator medii</li><li>•Intoleranță anterioară la prednison sau azatioprină</li></ul>
LABORATOR	<ul style="list-style-type: none"><li>•AST <math>\geq 10</math> ori normal</li><li>•AST <math>\geq 5</math> ori normal și gamaglobulină <math>\geq 2</math> ori normal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•AST 3-9 ori normal</li><li>•AST <math>\geq 5</math> ori normal și gamaglobulină <math>\geq 2</math> ori normal</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•AST <math>&lt; 3</math> ori normal</li><li>•Citopenie severă</li></ul>
HISTOLOGICE	<ul style="list-style-type: none"><li>•Bridging necrosis</li><li>•Multilobular necrosis</li></ul>	Hepatită periportală	<ul style="list-style-type: none"><li>•Ciroză inactivă hepatică portală</li><li>•Ciroză decompensată cu sângerare variceală</li></ul>

# SCHEMĂ DE TRATAMENT RECOMANDATĂ PENTRU HAI

(Czaja, 1998)

Tratamentul imunosupresiv se poate realiza prin două modalități de terapie:

TERAPIE COMBINATĂ		MONOTERAPIE
PREDNIZOLON	AZATIOPRINĂ (mg/zi)	PREDNIZOLON (mg/zi)
30 mg x 1 săpt	50 mg până la sfârșit	60 mg x 1 săpt
20 mg x 1 săpt.		40 mg x 1 săpt
15 mg x 2 săpt.		30 mg x 2 săpt
10 mg / doză până la sfârșit		20 mg / doză până la sfârșit

Acest regim de tratament va fi continuat cel puțin 2 ani în scopul inducerii remisiei clinice și biochimice

TRATAMENTUL IMUNOSUPRESIV reduce morbiditatea și prelungeste supraviețuirea.  
 TRATAMENTUL HAI SEVERE SAU MODERAT SEVERE a ameliorat aspectele histologice ale bolii, indicatorii biochimici și autoimuni, prognosticul și speranța de viață, scăzând mortalitatea. (Mowat)



# ALGORITM DE OPRIRE A TERAPIEI IMUNOSUPRESIVE

179

(Czaja, 1998)

PREDNISON + AZATIOPRINĂ SAU PREDNISON SINGUR (DOZĂ MARE)

REMISIUNE

- Fără simptome
- AST  $\leq 2 \times$  normal
- $\gamma$  globulină - N
- Activitate histologică N sau minimă

Fără terapie

EȘEC

- Creștere AST și/sau nivel bilirubină  $\geq 67\%$
- Înfrățirea activității histologice

Tratament - doză mare

Decompensare

Terapie cronică

Transplant hepatic

RĂSPUNS INCOMPLET

- Ameliorare în toate aspectele
- Criterii de remisiune satisfăcute insuficient

Terapie continuă

Terapie prelungită ( $\geq 3$  ani)

Doză mică de Prednison timp îndelungat

TOXICITATE DROG

- Simptome intolerabile
- Compresie vertebrală citopenie

Reducerea dozei sau excluderea medicamentelor

Tratament simptomatic

# TRATAMENTE EMPIRICE PENTRU VARIANTELE HEPATITEI AUTOIMUNE (Czaja, 1996)

VARIANTE	TRATAMENT
HAI și ciroza biliară primitivă	Prednisolon 25 mg/zi timp de 3-6 luni; Acid ursodeoxicolic 13-15 mg/kg/zi timp de 3-6 luni, dacă Prednisolonul este ineficient.
HAI și colangita sclerozantă primară	Prednisolon 20 mg/zi 3-6 luni dacă autoimunitatea este predominantă; Protocol investigațional, dacă Prednisolonul este ineficient sau încercare empirică, cu acid ursodeoxicolic 13-15 mg/kg/zi 3-6 luni; Terapie simptomatică.
HAI și hepatita virală cronică	Prednisolon 20 mg/zi sau 10 mg/zi și azatioprină 50 mg/zi pentru 3-6 luni dacă predomină autoimunitatea; Interferon recombinant 3 MU x 3 ori/săpt pentru 6 luni dacă este predominantă virală.
Colangita autoimună	Prednisolon 20 mg/zi 3-6 luni; Acid ursodeoxicolic 13-15 mg/kg/zi 3-6 luni, dacă prednisolonul este ineficient.
Hepatită cronică criptogenă	Prednisolon 20 mg/zi sau 10 mg/zi și azatioprină 50 mg/zi – până la remisiune, tratamentul insuficienței hepatice, al toxicității medicamentoase.

# CIROZA HEPATICĂ

**CIROZA HEPATICĂ** este o boală hepatică difuză, care din punct de vedere morfologic se caracterizează prin:

- **distrucția variabilă a masei hepatocitare prin necroze extensive**
- **formarea septurilor conjunctive**
- **prezența regenerării nodulare**
- **dezorganizarea arhitectonicii ficatului**
- **alterarea vascularizației.**

**Ciroza hepatică** este calea finală comună a numeroaselor cauze în evoluția cărora intervine o inflamație activă a ficatului

# CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ A CH

•Hepatitele virale (B, C, D, G?)

•Alcoolul

•Patologia imună

Hepatita autoimună

Boala „transplantul împotriva gazdei”

•Factori toxici (medicamente, toxice chimice, etc.)

•Patologia biliară

Obstrucția extrahepatică a căilor biliare

Obstrucția intrahepatică a căilor biliare

Ciroza biliară primitivă

Colangita sclerozantă primară

Colangiopatiile la copii

•Tulburări metabolice

Hemocromatoza congenitală

Boala Wilson

Insuficiența de alfa1-antitripsină

Fibroza chistică (mucoviscidoza)

Tirozinemia congenitală

•Dereglaarea circulației venoase din ficat

Sindromul Budd-Chiari

Boala venoocluzivă

Insuficiența severă a ventricolului drept

•Alte cauze

Alte infecții (sifilis, schistosomoza, etc.)

Sarcoidoza

Steatohepatita nealcoolică

Șunt jejun-ileal în obezitate

Hipervitaminoza A

Ciroza criptogenă

Intoleranța congenitală a fructozei

Teleangiectazia hemoragică congenitală

Abeta-lipoproteinemia

Porfirile





# CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ A CH, REVIZIA X (CIB-10)

K 74	Fibroza și ciroza ficatului
K74.0	Fibroza hepatică
K74.1	Scleroza hepatică
K74.2	Fibroza și scleroza hepatică
K74.3	Ciroza biliară primitivă
K74.4	Ciroza biliară secundară
K74.5	Ciroza biliară fără precizare
K74.6	Ciroza ficatului. Alte și neprecizate

K 70	Boala alcoolică a ficatului
K 70.3	Ciroza alcoolică a ficatului

	Ciroza ficatului criptogenă
	De tip mixt
	Macronodulară
	Micronodulară
	Portală
	Postnecrotică

După părerea noastră, această clasificare nu este convenabilă din punct de vedere clinic, deoarece nu corespunde cu clasificarea etiologică a HC, nu reflectă etiologia, activitatea, evoluția și prognosticul.

## ANATOMIA PATOLOGICĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ



**Macroscopic** ficatul are **suprafața neregulată** cu granulații fine sau noduli voluminoși. Dimensiunile ficatului sunt variabile: micșorare de volum până la 1/3 din volumul normal sau hipertrofie cu greutatea cuprinsă între 1500-4000 g.

Pe secțiune, culoarea este galben-aurie, brună-verzuie sau roșcată. Este dependentă de încărcarea grasă, depozite de fier sau bilirubină. Separarea nodulilor este netă prin zone fibroase, retractile.

În **ciroza micronodulară** (noduli sub 3 mm), ficatul are pe secțiune un aspect granular uniform de culoare gălbuie (sau brună în hemocromatoză), pe când în cea **macronodulară** (noduli peste 3 mm) și mixtă, nodulii sunt vizibili, de dimensiuni diferite, înconjurați de țesutul fibros.

## CIROZA MICRONODULARĂ

noduli parenchimoși sub 3-5 mm, cu un strat de țesut conjunctiv în jur, în limitele unui lobul hepatic (noduli monolobulari)

ciroza alcoolică, obstrucția biliară (ciroza biliară primară și secundară), hemocromatoză, congestia venoasă de durată a ficatului, boala Wilson, ciroza copilului indian

## CIROZA MACRONODULARĂ

în consecința hepatitelor virale de tip B și C, în insuficiența de alfa1-antitripsină

nodulii de regenerare au diferite dimensiuni, până la 2-3 cm, care cuprind mai mulți lobuli hepatici (noduli multilobulari). Septurile fibroase între noduli sunt late, includ triadele portale adiacente de vase, tracturi portale, ducte biliare; infiltrate limfohistiocitare limfoplasmocitare



## CIROZA MIXTĂ

include atât micro-, cât și macronoduli în proporție egală. Cirroza micronodulară în final se poate transforma în ciroză macronodulară sau mixtă.

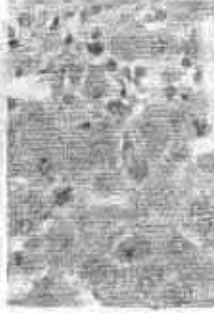
## ASPECTE MORFOLOGICE ÎN CH

Caractere histologice cu semnificație etiologică: ▲

### Hepatocite cu aspect de sticlă mată:

- sunt caracteristice pentru prezența AgHBs care poate fi confirmată prin colorații specifice și pentru coinfecția cu AgHD care poate fi confirmată imunohistochimic.

### Cantitatea crescută de Fe sau Cu:



poate indica hemocromatoza sau respectiv boala Wilson.

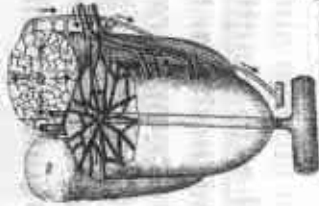
### Din punct de vedere al activității: ▲

CH este inactivă (stationară) când nu există infiltrat inflamator în țesutul conjunctiv, iar la periferia insulelor de parenchim hepatic, placa celulară limitantă este complet refăcută și intactă.

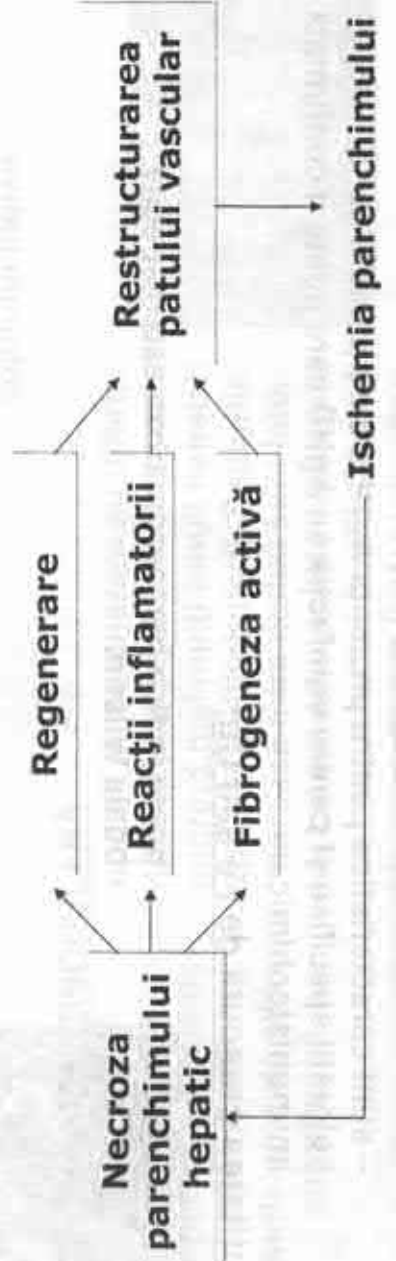
CH este activă – când în țesutul conjunctiv există infiltrat inflamator limfoplasmocitar, iar placa limitantă nu este integră, ci „străpunsă” de fronturi conjunctivo-inflamatorii, care înaintază progresiv, necrozând hepatocitele.

## PATOGENEZA CIROZEI HEPATICE

este determinată de particularitățile factorului etiologic și de mecanismele de autoprogresare a cirozei (comune pentru toate etiologiile).



### MECANISMELE DE PROGRESARE A CIROZEI HEPATICE



În *hepatita autoimună* și cea *virală* fibrogeneza progresează dinspre spații porte spre zona centrolobulară, iar în *hepatita alcoolică* fibroza este inițiată în ariile perivenulare centrolobulare, în urma necrozelor hepatocitare din aceste zone.

## TABLOUL CLINIC AL CIROZEI HEPATICE

Simptomatologia cirozelor hepatice este determinată de două mari consecințe ale restructurării morfologice:

reducerea parenchimului hepatic                      prezența hipertensiunii portale

**Stadiul compensat**    în 40% cazuri bolnavii nu prezintă simptome. CH este descoperită întâmplător, cu ocazia unui examen clinic, ecografic sau de laborator

■ **Hepato-megalie** fermă, nedureroasă, globală sau limitată la un lob, cu marginea inferioară tranșantă.

■ **Splenomegalia** este adesea prezentă, polul inferior al splinei depășind, de obicei, în inspir doar cu 2-3 cm rebordul costal.

■ Pot exista câteva **stelute vasculare** - mai ales spre sfârșitul zilei. Hipertensiunea portală poate coexista cu probe hepatice normale.

■ **Probele curente de laborator** - pot fi normale. Cel mai des, apar mici creșteri ale transaminazelor (îndeosebi AST ori ale gama-GTP), pot fi de asemenea hipergamaglobulinemie, urobilinogenuria.



se manifestă prin semnele insuficienței hepatocelulare și cele ale hipertensiunii portale

**Manifestările clinice ale insuficienței hepatocelulare**

- icter, steluțe vasculare, eritroza palmară și/sau plantară
- manifestări cutaneo-mucoase hemoragipare
- hipocratismul digital, unghii albe
- manifestări endocrine: amenoree, sterilitate la femei, hipogonadism, impotență, ginecomastie
- manifestări cardio-vasculare: tahicardie, hipotonie arterială diastolică, creșterea debitului cardiac
- encefalopatia hepatică cu evoluție în stadii

**Manifestările hipertensiunii portale**

- creșterea presiunii în vena porta peste 15-16 mm Hg
- Splenomegalia
- Circulația colaterală abdominală
- Varice esofagiene și gastrice
- Gastropatia portal-hipertensivă
- Varice ano-rectale
- Șunturi porto-cave în alte teritorii viscerale
- Congestie splanhnică în cadrul hipertensiunii portale

## ÎN CH SE AFECTEAZĂ ȘI ALTE ORGANE DIGESTIVE:

**Pancreasul** – are de suferit, îndeosebi la alcoolici. Pacienții prezintă episoade de pancreatită acută recurentă sau semne de pancreatită cronică manifestă clinic sau doar prin calcifieri pancreatice.

**Esofagita de reflux** – este adesea întâlnită la cirofici. Un mecanism favorizant este prezența ascitei prin creșterea presiunii intraabdominale.

**Gastrita** este frecvent constatată, ca și prezența *H.pylori*. Hipertensiunea portală existentă se reflectă asupra stării stomacului prin dezvoltarea gastropatiei hipertensive, manifestată prin congestie, aspect marmorat al stomacului în pene verde.

**Ulcerul gastric sau duodenal** – apare din cauza dereglărilor de metabolizare a gastrinei, prin reducerea rezistenței mucoasei. Posibilitatea existenței ulcerelor, mai ales la ciroficii cu hemoragii digestive superioare, trebuie luată în considerație și impune explorare endoscopică.

**Steatozele** – este adesea întâlnită chiar în absența pancreatitei cronice sau a enteropatiei alcoolice, probabil prin secreție redusă de acizi biliari sau hipomagneziemie.

**Litiiza biliară** este o constatare frecventă la cirofici. În patogeneza ei intră probabil secreția scăzută de săruri biliare.



## ÎN CH SE AFECTEAZĂ UN ȘIR DE ALTE ORGANE ȘI SISTEME:

**Anemia** poate fi microcitară, hipocromă; normocromă normocitară; sau megaloblastică.

**Sistemul nervos.** În CH se dezvoltă encefalopatia hepatică. La alcoolicii deseori este prezentă neuropatia periferică.

**Afectarea pulmonară** este prezentă sub aspecte diferite, mecanismele prin care plămânul intră în suferință sunt multiple. Această stare se definește ca *sindrom hepato-pulmonar*.

**Colecțiile pleurale ale ciroticilor** (aproape 10% dintre bolnavi). Majoritatea sunt pe dreapta, dar pot fi bilaterale, sau numai pe stânga. Pot exista și în lipsa ascitei.

Este afectat și **sistemul cardiovascular**. Sunt descrise colecții pericardice. Este prezentă hipotensiunea, miocardiodistrofia toxică, circulația hiperkinetică.

**Tulburări în sistemul endocrin** – ca urmare a deficitului de conjugare sau metabolizare a hormonilor. Aici se referă feminizarea, hipogonadismul, hiperaldosteronismul secundar, rezistența crescută la insulină, creșterea hormonului paratiroidian, modificări ale hormonilor tiroidieni circulanți.

## DIAGNOSTICUL CH

**Se stabilește pe baza semnelor clinice și a examenelor de laborator.**

### **Date de laborator:**

**Markerii citolizei:** ALT, AST, LDH și izoenzima LDH5. Aminotransferazele sunt în mică măsură crescute în CH pură. În CH alcoolică AST este crescut preponderent față de ALT, adesea raportul AST/ALT fiind egal cu 2.

**Markerii de colestază:** fosfataza alcalină, bilirubina, gama-GTP, 5-nucleotidaza. Fosfataza alcalină serică este adesea crescută, fără a depăși de obicei valori de 2 ori mai mari decât cele normale. Valorile mai ridicate sunt caracteristice pentru ciroza alcoolică și cea biliară.

**Markerii funcției sintetice a ficatului:** albumina serică, timpul protrombinic, indicele protrombinic. Ureia are o sinteză hepatică afectată, dar nu scade în ser datorită rezervei funcționale a ficatului

**Sindromul imuno-inflamator:**  $\gamma$ -globulinele serice  $\geq 3$  g/100 ml ( $\geq 35\%$ ).

Hipergamaglobulinemia este policlonală, cu creșterea tuturor fracțiilor, dar cu preponderența IgG. Deprimarea funcției limfocitelor T-supr. cu hiperproducția de IgG în sistemul B-limfocitar. În CH autoimună, în CBP și în ciroza alcoolică răspunsul imun are particularități.

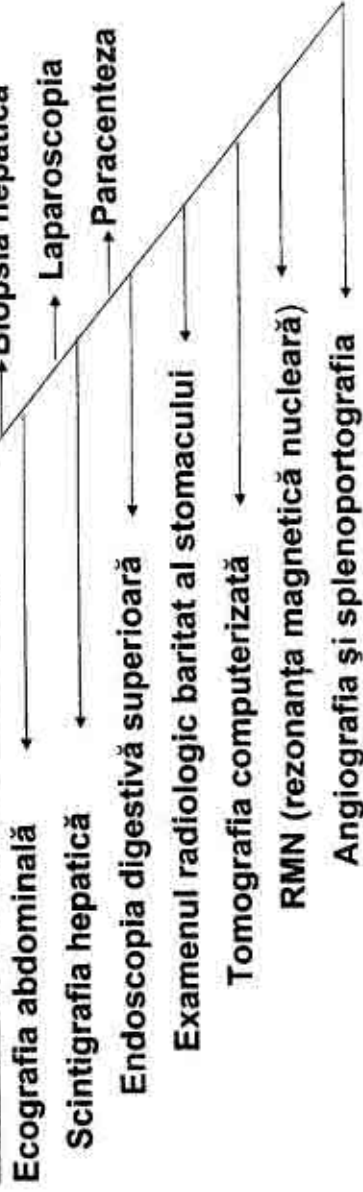
**Dereglarea raportului între aminoacizi:** cresc am/ac aromatici (tirozina, triptofanul, fenilalanina) și metionina; se reduc aminoacizii ramificați alifatici.



## DIAGNOSTICUL CH

- Teste diagnostice speciale:**
- ⊗ Examen serologic pentru depistarea etiologiei virale (B, C, D)
  - ⊗ PCR pentru aprecierea materialului genetic viral
    - ⊗ Ferum seric, feritina
    - ⊗ Cuprum seric, ceruloplasmina
    - ⊗ Nivelul alfa1-antitripsinei și a inhibitorilor proteazici
    - ⊗ Imunoglobulinele serice
  - ⊗ Autoanticorpii (ANA, AMA, SMA, microsomalii hepatici și renali)
  - ⊗ Teste-skrining (alfa-feto-proteina serică)

### EXAMENE INSTRUMENTALE:



## BIOPSIA HEPATICĂ

Biopsia ficatului este „standardul de aur” pentru diagnosticul de ciroză hepatică. Biopsia hepatică transcutanată se caracterizează printr-un nivel minim de complicații.



În cirozele micronodulare PBH oferă siguranță absolută diagnosticului. În cirozele macronodulare înformațiile pot fi parțiale (zona de fibroză extinsă) sau pot lipsi cu desăvârșire, dacă fragmentul este prelevat din centrul unui macronodul. Există situații când PBH nu poate fi executată (ascită abundentă) sau este contraindicată (tulburări de coagulare: indicele de protrombină sub 60%, trombocitele sub 50.000).



PBH oferă date despre:

■ aspectul histologic caracteristic pentru CH;

■ activitatea procesului: inflamație, necroză;

■ aspecte sugestive pentru etiologie: corpii Mallory în cirozele alcoolice, încărcarea grasă în cele alcoolice sau virale C, distrucție de căi biliare în cirozele biliare primitive și în cele virale C.

## SIMPTOMELE DIFERENȚIAL-DIAGNOSTICE LA BOLNAVII CU CH

Simptome	Ciroză		
	Micronodulară	Macronodulară	Biliară
<b>Anamnestice:</b> Hepatita virală acută	Uneori	Frecvent	Foarte rar
Icter	Uneori	Frecvent	Foarte caracteristic
Hepatită cronică	Mai frecvent hepatita cronică persistentă	Hepatită cronică activă	Hepatita cholestatică
Abuz de alcool	Frecvent	Rar	Rar
Capacitatea de muncă	Este păstrată	Frecvent diminuată	Uneori diminuată
Afecțiuni biliare	Pot fi	Pot fi	Fecvent
Hemoragii nazale	Frecvent	Uneori	Rar
Perioada preascitică	Durează ani, zeci de ani	Câțiva ani	Ani, zeci de ani
<b>Clinice:</b>			
Icter	Ca regulă lipsește	caracteristic	Este caracteristic
Cholurie	Periodic poate fi	caracteristic	Este caracteristic
Acholia scaunului	Rar	Frecvent	Frecvent

## SIMPTOMELE DIFERENȚIAL-DIAGNOSTICE LA BOLNAVII CU CH

Simptome	Ciroză		
	Micronodulară	Macronodulară	Biliară
Ficatul	De dimensiuni normale sau puțin micșorat în dimensiuni (la alcoolici, de obicei)	De dimensiuni normale sau mărit	Puțin mărit în dimensiuni
Consistența ficatului	Densă, marginea ascuțită	Densă, marginea ascuțită	Densă, marginea ascuțită
Splenomegalie	Frecvent	Caracteristic	Ca regulă rar
Xantelazme	Rar	Pot fi	Uneori
Hipertensiune portală (steiujе vasculare, colaterale venoase, ascită, eritem palmar)	Pronunțată, în deosebi la alcoolici	Manifeste	Slab pronunțate
Perioada ascitică	Durează ani, zeci de ani	Cîțiva ani	Ani, decenii
Artralgi	Pot fi	Frecvent	Rareori
Prurit cutanat	Poate fi	Poate fi moderat	Este caracteristic

## SIMPTOMELE DIFERENȚIAL-DIAGNOSTICE LA BOLNAVII CU CH

Simptome	Ciroză		
	Micronodulară	Macronodulară	Biliară
Dureri abdominale	Ușoare sau moderate	moderate	Posibile
Hipertermie	Uneori, îndeosebi la alcoolici	Poate fi	Frecvent
Inapetență	Frecvent	Deseori	Uneori
Grețuri	Deseori	Deseori	Rareori
Vomă	Uneori	Deseori	Rar
<b>Semne de laborator</b>			
Bilirubina	Normală	Hiperbilirubinemie	Hiperbilirubinemie
Albuminele	Nivel diminuat	Hipoalbuminemie	Hipoalbuminemie moderată
$\gamma$ - globulinele	Nivel crescut moderat sau însemnat	Creștere moderată sau însemnată	Creșterea neînsemnată sau moderată
Proba cu timol	Nivel crescut moderat	Nivel crescut moderat	Nivel crescut moderat
Proba cu sublimat	Nivel brusc diminuat	Nivel diminuat	Diminuare moderată

## SIMPTOMELE DIFERENȚIAL-DIAGNOSTICE LA BOLNAVII CU CH

Simptome	Ciroză		
	Micronodulară	Macronodulară	Biliară
Activitatea AsAT și AIAT	Ușor crescută	Creștere moderată	Creștere moderată
Activitatea aldolazei	-  -  -  -  -	-  -  -  -  -	-  -  -  -  -
Markerii hepatitei B, D, C.	Uneori se decelează	Deseori sunt decelați	Ca regulă lipsesc
Activitatea fosfatazei alcaline.	Poate fi crescută	Poate fi crescută	Este caracteristică creșterea activității
Nivelul IgA	Crescut, în deosebi la alcoolici	Crescut	Rar crescut
IgG	Crescut	Crescut înalt	Crescut
IgM	Crescut	Crescut	Crescut foarte înalt
Scanarea ficatului cu Tc <sup>99</sup>	Acumulare insuficientă a izotopului cu caracter difuz	Acumulare insuficientă cu caracter difuz	Acumulare insuficientă cu caracter difuz
a splinei	Acumulează considerabil	Deseori acumulează izotopul considerabil	Rareori acumulează



# SEMNELE CLINICE ȘI DE LABORATOR ALE CH

Indicii	Ciroza	
	activă	neactivă
Evoluția bolii	Progresivă	Stabilă
Hipertermie	Frecventă	Lipsește
Icter	Deseori în creștere	Lipsește sau stabil
Manifestări dispeptice	Manifeste	Lipsesc sau slabe
Ascită	Apare sau crește	Lipsește sau descrește
Steluțe vasculare, palme hepatice	Apar sau se amplifică	Lipsesc sau descreșc
Manifestări hemoragice	Deseori prezente	Lipsesc
Pierdere ponderală	Prezentă	Lipsește
Astenie	Accentuată	Ușoară
Prurit cutanat	Apare sau crește	Lipsește sau stabil
Varice esofagiene, hemoroidale, capul meduzei	Apar sau se amplifică	Lipsesc sau stabile

## SEMNELE CLINICE ȘI DE LABORATOR ALE CH

Indicii	Ciroza	
	activă	neactivă
Tulburări neuro-psișice	Pronunțate	Lipsesc sau slabe
VSH	Creștere semnificativă	Normală
$\gamma$ -globulinemia	Crescută	Normală
Ac către țesutul hepatic	Prezenți	Deseori lipsesc
Proteina C-reactivă	Pozitivă	Negativă
Transaminaze serice	Crescute	Normale
Proba sialică	Pozitivă	Normală
Hipersplenism	Prezent, manifest	Lipsește sau ușor
Biopsia hepatică	Focare de necroză, regenerare hepatocitară, celule polinucleare, hipercromatoza nucleelor, ↑ conținutul ADN și ARN, distrofie celulară, infiltrație limfo-histiocitară, proliferarea histiocitelor și fibroblaștilor	Tabloul depinde de forma CH. Lipsește regenerarea și infiltratul inflamator

# EVALUAREA STĂRII FUNCȚIONALE A FICATULUI ÎN CH

Semnele	Funcția celulelor hepatice		
	compensată	subcompensată	decompensată
Starea generală	Satisfăcătoare	Astenie	Apatie
Icter	Lipsește	Moderat	Stabil, în creștere
Manifestări dispeptice	Lipsesc	Prezente	Manifeste
Ascita	Lipsește	Moderată	Evidentă, stabilă
Teleangectazii	Lipsesc	Nepronunțate	Manifeste
Epistaxis, hemoragii GI	Lipsesc	Puțin exprimate	Severe
Tulburări neuropsihice	Lipsesc	Slabe	Manifeste
Proteina totală	Normală	Normală sau puțin crescută	Reducă
Albumina serică	Normală	Reducă	Reducă

## EVALUAREA STĂRII FUNCȚIONALE A FICATULUI ÎN CH

Semnele	Funcția celulelor hepatice		
	compensată	subcompensată	decompensată
$\beta$ -lipoproteine în ser	Normale	Crescute moderat	Crescute semnificativ
$\beta$ -, $\gamma$ - globulinele	Normale	Crescute moderat	Crescute evident
Protrombina	Normal	N sau puțin ↓	Reducă
Hiperbilirubinemia	Lipsește	În funcție de forma cirozei	
Urobilinuria	Slabă	Moderată	Evidentă
Proba cu timol, cu sublimat	N sau slab+	Pozitive	Brusc pozitive
Funcția de captare hepatică (scintigrafic)	Normală sau puțin redusă	Reducă	Reducere severă
Transaminazele serice	Normale	În funcție de activitatea procesului	

## EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL CH

- **Ciroza hepatică** are tendința de a evolua progresiv, până la moarte. CH este, după neoplazme, cea mai frecventă cauză de moarte în gastroenterologie.
- Evoluția CH poate fi însă foarte lentă – CH compensată poate persista chiar 20-30 ani. Ritmul decompensării este de 10% pe an.
- În ciroza hepatică compensată supraviețuirea de 10 ani constituie 47%.
- O terapie corectă poate frâna evoluția cirozei hepatice decompensate.
- În CH decompensată numai 16-21% din bolnavi supraviețuiesc 5-6 ani, iar peste 75% mor în acest interval.

### Indicatorii riscului de moarte și de prognostic nefavorabil

Lipsa ameliorării după 30 zile de tratament, hiponatremia (Na sub 120 mEq/l), când ea nu este secundară diureticelor, ficatul mic, vârsta înaintată, icterul, hipoalbuminemia sub 2,5 g%, echimoze spontane, timpul de protrombină prelungit, encefalopatia, peritonita bacteriană spontană, sepsis, tromboza v. porta, v. lienalis, pneumonia, aspectul morfologic de ciroză activă

## CLASIFICAREA CHILD-PUGH

Au fost propuse diverse scoruri care permit prognosticul de scurtă durată în CH. Cea mai populară este clasificarea Child-Pugh.

Manifestări/ scor	Clasa A (1 punct)	Clasa B (2 puncte)	Clasa C (3 puncte)
Ascită	Absență	Moderată	Importantă
Encefalopatie	Absență	Stadiul I sau II	Stadiul III – coma
Albuminemie	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
Bilirubinemie	< 35 mmol/l	35-50 mmol/l	> 50 mmol/l
Protrombina	> 50%	40-50%	< 40 %

Se apreciază suma:

→

[
   
 clasa A – 5-6;
   
 clasa B – 7-9;
   
 clasa C ≥ 10.

Gravitatea cirozei hepatice după scorul Child-Pugh corelează cu indicii de supraviețuire a bolnavilor. Durata supraviețuirii pentru clasa A în mediu este de 6-7 ani, pentru clasa C – 2 luni.



## SCOR CHILF-PUGH MODIFICAT

Prezența deceselor prin hemoragie din varicele esofagiene la bolnavii din clasa A a condus la revizuirea scorului Child-Pugh

Astfel a fost propusă (A.I.Hazanov, N.N.Necrasova) includerea unor noi indici în acest scor – gradul de dilatare a venelor esofagiene.

Pentru clasa A	Pentru clasa B	Pentru clasa C
Varice esofagiene până la 2 mm	Varice esofagiene 3-4 mm	Varice esofagiene $\geq 5$ mm
+ 1 punct	+ 2 puncte	+3 puncte

În acest caz scorul final se va calcula:

Clasa A – 6-7 puncte; clasa B – 8-11; clasa C – peste 12 puncte.

Utilizarea scorului Child-Pugh modificat a exclus din clasa A decesurile prin hemoragie din varice esofagiene.

## COMPLICAȚIILE MAJORE ALE CIROZELOR HEPATICE:

- Insuficiență hepatică progresivă
- encefalopatie și comă hepatică
- hemoragie digestivă superioară din varicele esofagiene
  - hemoragie din venele hemoroidale
  - tromboză a venei porta
  - infecție bacteriană secundară (pneumonie, sepsis, peritonită bacteriană)
  - sindrom hepato-renal
  - SCID
  - Transformare malignă





## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CH

**Fibroza hepatică și transformarea nodulară parcelară;**

**Hepatita cronică;**

**Steatoza hepatică;**

**Hepatita alcoolică;**

**Neoplasmul hepatic metastatic;**

**Ficatul de stază;**

### **Splenomegalia**

deseori pune probleme de diagnostic diferențial cu alte patologii caracterizate prin splenomegalie.

#### **Alte cauze ale HTP:**

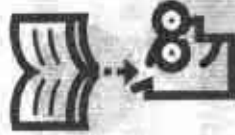
**HTP presinusoidală;**

**Sindromul Budd-Chiari.**

#### **Boli hematologice:**

**Leucemia mieloidă cronică și mielofibroza;**

**Linfomul malign.**



# DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎNTRE HC ȘI CH

Hepatite cronice		Ciroze
<b>Factorul etiologic</b>		
1. infecții virale cu virusuri hepatotrope B; C; D;	2. etiism cronic	3. diverse substanțe toxice, infecții intestinale acute sau cronice; malnutriție, disnutriție cronică, carențe, dezechilibre alimentare; infecții biliare manifeste sau latente; infecții cronice latente (malaria, tbc); dezechilibre endocrinometabolice (tiroidă, diabet).
<b>Caracteristica anatomopatologică</b>		
<p><b>Infiltrate inflamatoare în spațiile portale cu limfocite</b> ± oarecare fibroză portală. Celule neafectate; arhitectura lobulară normală.</p> <p>într-o formă mai avansată:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infiltratul invadează și lobuli, necroze și distrofii celulare la periferia lobulilor, fibroză perilobulară ± intralobular în benzi, dar respectând arhitectonica.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>-noduli parenhimațoși: micro- sau macronoduli cu</li> <li>-celule în regenerare alături de celule necrozate sau steatozice;</li> <li>-septuri conjunctive aparente care înconjoară nodulii de regenerare;</li> <li>-alterarea arhitectonicii hepatice;</li> <li>-infiltrat inflamator discret + neocanalicule biliare.</li> </ul> <p>După etiologie: macronoduli în forme posthepatice. micronoduli în forme etilice, + corpi Mallory în hepatitele alcoolice.</p>
<b>Caracteristica Fiziopatologică biologică la ambele forme sunt aceleași</b>		
<p><u>Semne și teste biologice:</u> de afectare celulară hepatică: citoliză + insuficiența celulară, ± colestaza, ± fenomene de hipersplenism + sermne imuno-inflamatorii.</p>		
Situația rămâne staționară mult timp sau poate evolua spre insuficiență hepatică gravă cu exitus.	Treatat se adaugă fenomene de hipertensiune portală: ascita-varice esofagiene, hemoroizi ± hemoragii digestive.	

# DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL ÎNTRE HC ȘI CH

## Hepatite cronice

## Ciroze

### Clinic

Manifestări variate progresive, conform stadiului evolutiv al procesului:

HCP des asimptomatică sau cu tulburări digestive sau generale necaracteristice ± hepatomegalie teste hepatice normale sau slab pozitive. HCA evoluiază cu tulburări digestive variate, depresiune psiho-fizică, ±tulburări nervoase hepatomegalie, splenomegalie tranzitorie ±, manifestări extrahepatice ± de afectare celulo-hepatică, prurut,

Laborator: teste de afectare celulo-hepatică ± severe

HC autoimună erupții cutanate diverse poliartropații, poliserozite + semne biologice de afectare imunologică  
Evoluție spre insuficiență hepatică severă

-coma cu ± fenomene hemoragice, anemie sau spre ciroză.

### Faza preascitică

Tulburări digestive ±nervoase; manifestări cutanate, hemoragice, urticariene, steluțe vasculare, edeme, cu hepatomegalie, ±sensibil la palpate; ±splenomegalie, ±circulație venoasă superficial-abdominală discretă; ±hipopilozitate abdomino-pubiană; ±meteorism.

### Faza ascitică

Cu sindrom de hipertensiune portală: ascită, hemoroizi, varice esofagiene, vene superficiale + fenomene de insuficiență celulară mai severe:

Cu slăbire accentuată, inapetență cu perioade de hemoragie digestivă, encefalopatie portală – flapping tremor (tremor degetal).

### Evoluție spre:

-insuficiență hepatică, coma ±perioade de encefalopatie portală:

-hemoragii grave, anemie, tromboză portală;

-cancer hepatic, ocluzie, peritonită, septicemie;

-suprainfecție hepato-biliară;

-episoade infecțioase intestinale, pneumonice, cutanate.

## TRATAMENTUL CIROZELOR HEPATICE

Programul de tratament în CH include:

- ↪ **Tratament etiologic**
- ↪ **Regimul**
- ↪ **Alimentația**
- ↪ **Ameliorarea metabolismului hepatocitelor**
- ↪ **Reducerea activității procesului și suprimarea reacțiilor autoimune (tratament patogenetic)**
- ↪ **Inhibarea sintezei țesutului conjunctiv în ficat**
- ↪ **Tratamentul ascitei și edemelor**



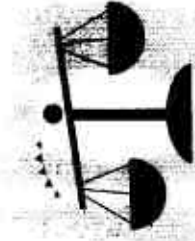
↪ **Tratamentul hemoragiei digestive superioare**

↪ **Tratamentul encefalopatiei hepatice**

↪ **Tratamentul hipersplenismului**

↪ **Tratamentul colestazei**

↪ **Tratament chirurgical**



## MĂSURILE DE ORDIN GENERAL

În stadiul compensat se recomandă munca cu efort minim. Se exclude surmenajul fizic și psihic, se recomandă odihna scurtă în timpul zilei (la amiază).

Repausul la pat – în cazul cirozelor decompensate și complicațiilor.

Se exclud medicamentele hepatotoxice, extractele hepatice, fizioterapie cu încălzirea regiunii ficatului, tratament balnear, ape minerale, foame, coleretice



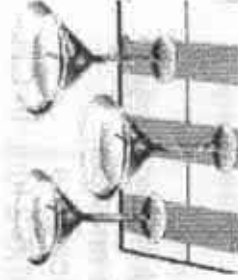
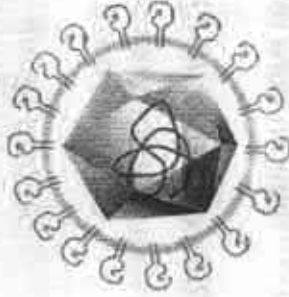
### Alimentația: ▲

evitarea meselor abundente  
prevenirea constipațiilor  
masa 5 (Pevzner), fracționată de 4-5 ori/zi

<b>Proteine</b>	1 g /kg corp/zi	<b>aportul energetic</b>	2000 – 2800 kcal
<b>Lipidele</b>	1 g/kg corp/zi	<b>lichidele</b>	1000 - 1500 ml /zi
<b>Glucidele</b>	4-5 g/kg corp/zi	<b>sarea</b>	2-4 g/zi în ascită în lipsa ascitei 4-6 g/zi

## TRATAMENTUL ETIOLOGIC AL CH

În CH tratamentul etiologic vizează alcoolul, virusurile hepatice sau alți factori etiologici specifici (cuprul, fierul).



Tratamentul antiviral nu realizează eradicarea decât într-un procent redus (în jur de 5%) și poate fi administrat doar în cirozele hepatice compensate (clasa A Child).

Valoarea terapeutică ar consta în „stingerea” procesului patologic hepatic, dacă acesta este prezent.



# AMELIORAREA METABOLISMULUI HEPATOCITELOR

## **Vitaminoterapie**

se recomandă cure polivitaminice echilibrate (Undevit, Duovit, Decamevit, Oligovit, etc), complexe vitaminice antioxidante (TriVPlus = A, E, C). Bolnavii spitalizați pot urma adaosurile vitaminice pe cale parenterală (acidul ascorbic, vitaminele grupului B, acidul nicotinic). Vitaminele se administrează pe o perioadă de 1-2 luni, în cure repetate de 2-3 ori/an, mai ales în perioada toamnă-iarnă.

## **Riboxina (Inozie-F)**

amelioarează sinteza proteinelor în țesuturi, inclusiv și în hepatocite. Se administrează per os sau i/v 1-2 luni.

## **Acidul lipoic**

este un coenzim care participă la decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic și a alfa-cetoacizilor. Joacă un rol important în procesul de formare a energiei, ameliorează metabolismul lipidelor și a glucidelor și starea funcțională a hepatocitelor. Se administrează în doze 0,025 de 4 ori/zi per os 1,5-2 luni. În CH decompensată doza de acid lipoic crește până la 2-3 g/zi 2-3 luni i/v.

## REMEDII HEPATOPROTECTIVE

Sunt substanțele capabile de a proteja și/sau a stabiliza membrana hepatocitară.

Hepatoprotectoarele fosfolipidice:

Esențiale

Preparate hepatoprotectoare din diverse grupuri:

Hepatofalk

Hepatoprotectoarele de natură polifenolică:

Silimarinele

Hepasol A

Heptral



LIV-52

Preparatele acidului nicotinic:

Nicotinamida

Octoliv

Extrakte din ficatul bovinelor:

Sirepar

Acid lipoic

Riboxină

Trofopar

Acțiune hepatoprotectivă mai posedă și preparatele antifermentative, vitaminele etc.

Hepar  
compositum

etc.



## TRATAMENTUL DE DETOXICARE

În cadrul cirozelor hepatice este alterată funcția hepatică de detoxicare.

În cazurile de dezvoltare a insuficienței hepatocelulare, în sindrom colestatic, în stările precomatoase este binevenit tratamentul de detoxicare

### Detoxicare pe cale orală:

- Cărbune activat
- Enterodez
- Polifepan
- Enterosgel
- Pectina

### Detoxicare parenterală:

- Sol. Hepasol A 500 ml i/v
- Sol. Polividon (Hemodez) 300-400 ml i/v
- Sol. Glucoză 5% - 500 ml i/v

# Aminosteril N-hepa

*Fresenius Kabi*

**Soluție de aminoacizi pentru alimentație parenterală în ciroza hepatică cu insuficiență hepatică.**  
Nu conține glucide și electroliți.

**INDICAȚIILE:** Insuficiență hepatică cu sau fără encefalopatie hepatică

**CONTRAINDICAȚIILE:**

Tulburarea metabolismului aminoacizilor, hiperhidratare, hiponatremie, hipokaliemie, insuficiența renală, insuficiența cardiacă avansată.

**PRECAUȚII:**

Administrarea de Aminosteril N-Hepa poate induce creșterea secreției gastrice acide și necesită efectuarea profilaxiei ulcerului gastro-duodenal prin administrare de H<sub>2</sub>-histaminoblocante.

**SE ADMINISTREAZĂ:**

i/v câte 1-1,25 ml/kg/oră. Maximal: 1300 ml/zi (pentru masa corpului de 70 kg)

## TRATAMENTUL PATOGENETIC AL CH

### GLUCOCORTICOIZII:

Sunt eficienți în cirozele alcoolice, în hipersplenism avansat, în cirozele ca urmare a hepatitelor autoimune

Glucocorticoizii posedă efecte:

{ antiinflamator, antitoxic și imunosupresiv; inhibă sinteza prostaglandinelor și a altor mediatori ai inflamației

Dozele se apreciază individual în funcție de activitatea procesului patologic

de la 30 mg/zi până la 90-120 mg/zi, cu reducerea graduală a dozei după stabilizarea procesului

### ACIZII BILIARI:

sunt indicați în cirozele biliare primitive, dar pot aduce ameliorări și în cirozele alcoolice și virale, mai ales în formele colestatice

### TRATAMENTUL ANTIFIBROTIC:

este indicat tuturor cirozelor, deoarece sinteza în exces a țesutului conjunctiv reprezintă un factor patogenetic important în progresarea cirozei.

Colhicina - se administrează 1 mg/zi 5 zile pe săptămână. Tratamentul este bine suportat, dar este de durată (până la 5 ani).

## TRANSPLANTUL HEPATIC

este singurul în stare să vindece ciroza, prin îndepărtarea ficatului bolnav. Este rezervat pacienților care nu beneficiază de celelalte mijloace terapeutice.

### *Indicațiile transplantului hepatic ortotopic:*

- ▶ cirozii alcoolici abstinenți;
- ▶ bolnavii din clasa C (Child-Pugh);
- ▶ ascita refractară la tratament;
- ▶ sindrom hepato-renal, indicație majoră;
- ▶ infecții ale lichidului ascitic;
- ▶ hemoragii digestive recidivante prin ruptura de varice esofagiene, în ciuda tratamentului beta-blocant și a scleroterapiei;
- ▶ carcinom hepato-celular de talie mică (sub 3 cm) descoperit ecografic;
- ▶ insuficiența hepatocelulară gravă – indicație majoră.



## VARIANTE DE FORMULARE A DIAGNOZEI

**Ciroză hepatică de etiologie virală B, faza replicării virale, macronodulară, faza activă, Child-Pugh B. Hipersplenism avansat.**



**Ciroza hepatică etilică, micronodulară, faza activă, Child-Pugh C. Hemoragie din varice esofagiene (data, anul).**

## ASCITA

Reprezintă o acumulare patologică de lichid în cavitatea peritoneală.



Este consecința atât a decompensării vasculare (HTP), cât și a decompensării parenchimatose.

Ascita din CH este de regulă un transudat.

Ascita se poate evidenția clinic de la cantități de cel puțin 1 litru de lichid în cavitatea peritoneală, iar echografic și la TC (tomografia computerizată) de la cantități sub 500 ml.

Ascita se poate instala acut și poate fi însoțită de durere abdominală și este cauzată de reducerea bruscă a funcției hepatice (infecție, hepatită alcoolică, hemoragie) sau de o tromboză a venei porte. În ascita acută factorul determinant este adesea reversibil.

În cazul ascitei care se instalează lent (luni, ani) prognosticul este mai grav.

În 5-6% ascita migrează în cavitatea pleurală dreaptă.

Ascita poate fi însoțită de edeme ale membrilor inferioare și de edem scrotal.

## PATOGENEZA ASCITEI

Ascita apare ca urmare a retenției de sodiu și apă la nivel renal, în prezența hipoalbuminemiei și a HTP. La acești trei factori se adaugă și hiperproducția de limfă în ficat (factorul limfatic).

Pentru a explica retenția de apă și sodiu în CH sunt acceptate trei mecanisme, care intervin concomitent:

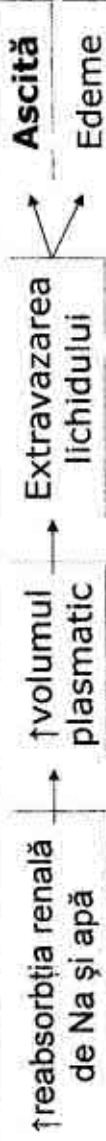
### Teoria umplerii insuficiente a patului arterial



### Teoria vasodilatației arteriale



### Teoria supraumplerii prin retenție primară de Na și apă la nivel renal



## DIAGNOSTICUL ASCITEI

După constatarea prezenței lichidului ascitic în cavitatea peritoneală (clinic sau echografic), este necesar de apreciat cauza acumulării de lichid, mai ales în cazurile de instalare bruscă a ascitei, fără anamnezic de patologie hepatică cronică.

O metodă utilă de diagnostic este paracenteza cu examenul biochimic și citologic al lichidului ascitic.

### INDICAȚIILE PENTRU PARACENTEZA DIAGNOSTICĂ:

- Ascită primar depistată, tensionată, refractară
- Semnele de infectare a lichidului ascitic (dureri abdominale, febră, leucocitoză, apariția bruscă sau accentuarea encefalopatiei hepatice sau a insuficienței renale)
- Suspecția la tumoare malignă.

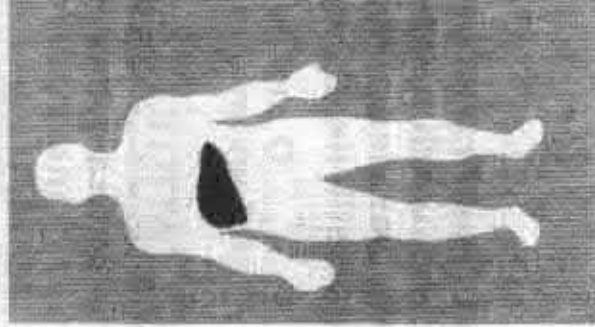
În lichidul ascitic se determină: cantitatea de proteine, albumină, glucoza, amilaza, trigliceridele, bilirubina, numărul de leucocite și eritrocite, prezența celulelor atipice, bacteriile, se face însămânțarea lichidului ascitic



## GRADIENTUL SERIC-ASCITIC AL ALBUMINEI

Un șir de autori propun calcularea gradientului seric-ascitic al albuminei (GSAA):

**GSAA = albumina serică - albumina din lichidul ascitic**



Valorile GSAA mai mari de 1,1 g/dl în 97% ne vorbesc despre originea portală a ascitei.

Valoarea diagnostică a GSAA este mai mare, dacă acesta este evaluat concomitent cu nivelul proteinei totale în lichidul ascitic.

## CAUZELE DEZVOLTĂRII ASCITEI ÎN FUNCȚIE DE COMPONENȚA LICHIDULUI ASCITIC

Cauzele ascitei	GSA g/dl	PTLA, g/dl	Particularități
Ciroză hepatică	$\geq 1,1$	$< 2,5$	-
Insuficiență cardiacă	$\geq 1,1$	$> 2,5$	-
Carcinomatoză peritoneului	$< 1,1$	$> 2,5$	Depistarea celulelor atipice la examenul citologic
Tuberculoză peritoneală	$< 1,1$	$> 2,5$	Leucocitele $> 500/\text{mm}^2$ cu prevalența limfocitelor
Ascită hilioasă	$< 1,1$	$> 2,5$	Nivelul trigliceridelor din lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic (de obicei $> 200$ mg/dl)
Sindrom nefrotic	$< 1,1$	$> 2,5$	-
Ascită pancreatică	$< 1,1$	$> 2,5$	Nivelul amilazei în lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic ( $> 1000$ un/h)

## ASCITA REFRACTARĂ

### A fost definită ca:

■ ascită moderată sau în tensiune (gradul 2-3), care nu poate fi redusă până la cel puțin o ascită ușoară (gradul I)

■ sau ascita recurentă timpuriu (reapariția ascitei de gradul 2-3 până la 4 săptămâni după paracinteza evacuatorie) cu tratamentul adecvat

### Se deosebesc 2 subtipuri de ascită refractară:

*Ascitele rezistente la tratamentul diuretic* (spironolactona 400 mg/zi + Furosemid 160 mg/zi) pe fundalul dietei hiposodate (50 mEq Na/zi), care nu pot fi mobilizate sau ale căror recurențe nu pot fi prevenite.

*Ascite diuretice netratabile* - sunt ascitele care nu pot fi mobilizate sau nu pot fi prevenite recurențele din cauza complicațiilor induse de diuretice (encefalopatie hepatică, insuficiență renală, tulburări hidroelectrolitice) care nu permit un dozaj diuretic eficient.

## TRATAMENTUL ASCITEI

### DIETA:

Dieta în ascită trebuie să conțină proteine 1 g/kg corp/zi, cu valoarea energetică a alimentației 1600-2000 kcal. Sarea se limitează până la 0,5-2 g/zi. *Volumul lichidului* în lipsa insuficienței renale – 1,5 l/zi. Se cere ca diureza să nu fie mai mică de 1,5-2 l/zi.



**Momentul-cheie în tratamentul ascitei este respectarea echilibrului sodic:**

**Echilibrul Na** = aportul de Na – eliminarea Na

**Aportul de Na** = alimentară + iatrogen

**Eliminarea de Na** = eliminarea cu transpirațiile cutanate + prin urină + cu fecaliile

**Pierderile urinare de Na pot fi apreciate în urina nictimerală.**

## TRATAMENTUL DIURETIC AL ASCITEI ÎN CH

**Scopul tratamentului diuretic** este obținerea echilibrului sodic negativ cu reducerea masei corpului câte 0,5 kg/zi.

### Parametrii ce condiționează tratamentul cu diuretice

Indicii	Examenul urinei nictimerale	Indicii de laborator
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Masa corporală</li><li>■ Circumferința abdomenului</li><li>■ Edeme periferice</li><li>■ Encefalopatia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Volumul urinei</li><li>■ Excreția de Na</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Nivelul de Na, K, creatinină</li></ul>

### Complicațiile posibile ale tratamentului diuretic:

- ▶ Azotemia
- ▶ Dereglarea echilibrului de potasiu
- ▶ Alcaloză
- ▶ Hipovolemie
- ▶ Hiponatremie
- ▶ Encefalopatie



# VEROSPIRON

*Substanța activă - Spironolactona*



Preparat diuretic economisitor de potasiu. Este un antagonist specific al aldosteronului. Se leagă competitiv cu receptorii aldosteronici la nivelul tubilor renali contorți distali.

Stimulează secreția ionilor de sodiu și apă în schimbul celor de potasiu, magneziu și hidrogen.

**Este considerat ca preparat de bază în tratamentul ascitei.**

Deoarece timpul de înjumătățire a preparatului și a metaboliților săi este destul de mare, spironolactona poate fi administrată doar o dată pe zi.

**Doza nictimală maximală constituie 400 mg/zi.**

**Efectele secundare:** ▶ greață, vertije, somnolență, ataxie, erupții cutanate, ginecomastie.

## REGIMURI DIURETICE

În caz de lipsă sau efect insuficient al monoterapiei cu spironolacton, se utilizează scheme combinate de diuretice. Una dintre schemele mai acceptate este

### *spironolactona + furosemid*

Într-un raport care permite optimizarea echilibrului electroliților, alterat în ciroza hepatică.

pentru început se propun dozele: spironolacton 100 mg + 40 mg furosemid

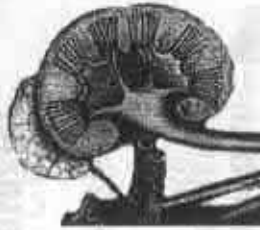
Cel mai des se folosesc dozele: spironolacton 200 mg + furosemid 80 mg

Doza maximă este de:  
spironolacton 400 mg + furosemid 160 mg

În ascita refractară se propun următoarele combinații în doze nocturne:

Furosemid  
80 mg

+ Hipotiazid 100 mg sau Brinaldix 40 mg + Verospiron 200 mg sau Oxodolin 100 mg sau Triamteren 25 mg

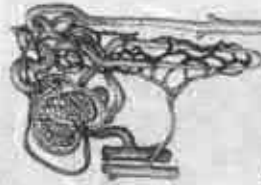


# INDAPAR

PRO.MED.CS

**CONTINE:** Indapamida hemihidrat 2,5 mg  
Preparat diuretic tiazidic cu acțiune diuretică saluretică moderată  
prolongată. Este derivat de benzamidă.

Reduce tonusul musculaturii netede arteriale,  
reduce rezistența vasculară periferică.



Acțiunea diuretică este datorată  
blocării reabsorbției sodiului,  
clorului, hidrogenului și mai puțin a  
potasiului în tubii contorți proximali  
și în segmentul cortical al tubilor  
distali ai nefronului.

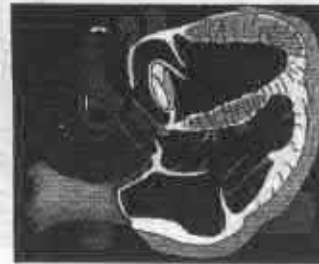
**Efectul vazodilatator se  
realizează prin mecanismele:**

- Scade sensibilitatea peretelui vascular la acțiunea noradrenalinei și angiotenzinei II;
- Crește sinteza prostaglandinelor;  
Reducerea fluxului de Ca spre celulele musculare netede vasculare



# MONOSAN

PRO.MED.CS

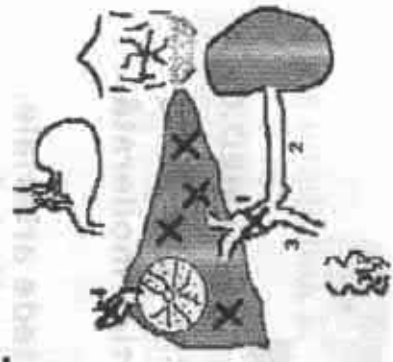


Izosorbid 5-mononitrat

Posedă acțiune vasodilatatoare, îndeosebi venodilatatoare. Reduce volumul sângelui circulant prin depunerea în vene și micșorarea presarcinii, a presiunii diastolice și a lucrului inimii.

În ciroza hepatică se utilizează cu scopul de reducere a hipertensiunii portale.

După administrare orală se absoarbe completamente, înjumătățirea plasmatică este de 4-5 ore și poate fi administrat o dată pe zi. Se excretă renal.

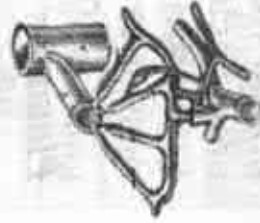




# DIROTON

Substanța activă - *Lisinopril*

Preparat din grupul antihipertensivelor. Își manifestă acțiunea prin inhibarea enzimei de conversie care transformă angiotenzina I în angiotenzină II. Astfel se înlătură acțiunea vasoconstrictorie a angiotenzinei II, precum și sinteza aldosteronului de corticosuprarenale (aldosteronul reține sodiul și apa, favorizează apariția edemelor).



- ➔ **Dirotonul scade rezistența vasculară periferică, nu modifică sau chiar crește circulația renală și rata filtrației glomerulare.**
- ➔ **Dirotonul are acțiune benefică și asupra hemodinamicii portale, reducând presiunea, volumul și fluxul sanguin în vena porta și vena splenică.**



Se utilizează în tratamentul complex al bolnavilor cu ciroză hepatică.

Dozele sunt individuale: 2,5-5-10-20 mg/zi

## PARACENTEZA

Se efectuează la bolnavii cu ascită avansată sau refractară.

Se extrag 4-6 litri de lichid ascitic, cu administrare ulterioară a preparatelor proteice (albumină, plasmă congelată, soluții aminoacide sau alți substituenți plasmatici).

Preparatele proteice ridică nivelul proteinelor plasmactice și normalizează presiunea oncotică a plasmei, fapt care conduce la reducerea ascitei.

Plasma – 125-150 ml (4-5 transfuzii la o cură de tratament)

Albumina 20% - 100 ml la o priză (5-6 transfuzii).

Trebuie de menționat că dintre aceste două preparate proteice, mai preferabilă este Plasma nativă congelată, din cauza prezenței în ea a factorilor de coagulare și a riscului mai redus de reacții alergice față de albumină, de asemenea Plasma conține un nivel mai redus de sodiu.

Paracenteza este contraindicată în:

Protrombina sub 40%

Na urinei < 10 Eq/24 ore

Creatinina > 3 mg%

Trombocitele < 40.000

Bilirubina > 170 mmol/l

## COMPONENTA MEDIILOR DE INFUZIE

	pH	Osmolari tate mOsm/l	Proteine g/l	Gluci de g/l	K <sup>+</sup> mmol/l	Na <sup>+</sup> mmol/l	Cl <sup>-</sup> mmol/l
Sânge	7,5		70-80		4,1-5,0	130-150	96-106
Plasmă	7,0	250-300	70-80		4,0-5,0	130-150	96-106
Reopoligluc ină	6,62	330				182,7	158,4
Poliglucină	6,93	312		55-65		21,7	14,1
Polividon (Hemodez)	7,0					121,8	91,4
Albumină 10%	7,0	325	100		3,6	201,0	126,0
Ringer-Lock	7,11	284			5,0	131,0	111,0
Lactasol					5,0	135,0	108,0

# PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

Conform datelor din literatură, această complicație infecțioasă este depistată la 8-32% din bolnavi. Mortalitatea generală timp de un an după primul episod de peritonită bacteriană constituie 61-78%.

## PATOGENEZA

Infectarea poate avea loc prin două căi:

1. translocational (passajul bacteriilor prin peretele intestinal cu infectarea nodurilor limfatici mezenteriali)
2. hematogen

Factori patogenetici:

→ Însuși lichidul ascitic servește ca mediu pentru contactul factorilor de rezistență nespecifică cu microorganismele.

→ Alterarea rezistenței nespecifice participarea leucocitelor polimorfonucleare, reducerea nivelului de Ig și complement în lichidul ascitic

Macrofagele hepatice  
(celulele Kupfer)  
cooperează cu endoteliocitele sinusoidelor hepatice și cu hepatocitele în procesul de dezintegrare a endotoxinelor de proveniență intestinală.

## FACTORII DE BAZĂ DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA PBS

- ◆Ciroza hepatică (clasa C după Child-Pugh)
- ◆Hemoragie gastrointestinală cu șoc
- ◆PBS în anamnestic
- ◆Proteinele lichidului ascitic reduse sub 1 g/dl
- ◆Hiperbilirubinemie peste 2,5 mg/dl
- ◆Creatinina serică peste 2 ng/dl
- ◆Reducerea Ig A IgG, C3, fibronectina lichidului ascitic.

În 2/3 de cazuri agentul infecțios al peritonitei bacteriene spontane este *Escherichia coli*, mai rar - *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, infecția anaerobă, iar în 10% se depisteză infecție mixtă. Sunt descrise cazuri de PBS tuberculoasă și fungică (Cryptococcus neoformans).



## SEMNELE CLINICE ÎN PBS

Simptomele	Frecvența, %
Durere abdominală	76-82
Febră	69-82
Vomă	10-14
Diaree	10-11
Pareză intestinală	6-8
Șoc	3-10

### Deosebim:

#### PBS propriu-zisă

în caz de rezultat pozitiv la  
însămânțarea lichidului ascitic și  
dacă neutrofilele din lichidul ascitic  
depășesc 250 /mm3

#### Ascită neutrofilă cultivo-negativă

creșterea neutrofilelor din lichidul ascitic  
peste 500 /mm3 și lipsa creșterii la  
însămânțare, în absența tratamentului  
antibacterial pe parcursul ultimelor 30 zile

#### PB secundară

Se dezvoltă secundar unei infecții intraabdominale  
(abces, perforația organelor cavitare)

## TRATAMENTUL PBS

Existența PBS presupune administrarea obligatorie de antibacteriene.

Preparate de elecție sunt cefalosporinele generației III (Cefotaxim), deoarece acestea posedă o hepatotoxicitate redusă și efect antibacterial marcat.

Cefotaxim – 2 g de 3 ori/zi i/v – 7 zile

Alte antibacteriene: Ciprofloxacina, Ofloxacina 200 mg 2 ori/zi i/v  
Amoxicilina (1 g) + Acid clavulonic (0,2 g) la fiecare 6 ore timp de 14 zile  
Metronidazol – în prezența florei anaerobe

Tratamentul antibacterian este ineficace atunci când:

- Lipsește efectul clinic după 3 zile de tratament;
- Se menține nivelul ridicat de neutrofile în lichidul ascitic;
- Însămânțarea lichidului ascitic depistează floră rezistentă la antibioticul administrat.



## PROFILAXIA PBS

Pentru profilaxia PBS sunt binevenite preparatele antibacteriene cu hepatotoxicitate redusă din grupul fluorchinolonelor

Au fost propuse următoarele scheme:

- Ciprofloxacină în doza nictimală de 750 mg per os o dată pe săptămână timp de 6 luni
- Norfloxacină 400 mg de 2 ori/zi

Însă trebuie de ținut cont de anumite circumstanțe:

- ⊗ Administrarea de durată a fluorchinolonelor contribuie la apariția microorganismelor intestinale chinolon-rezistente (Enterococcus, Pseudomonas, etc.);
- ⊗ Profilaxia antibacteriană nu influențează letalitatea generală a pacienților cu ciroză din cauza riscului major de apariție a altor complicații ale cirozei;
- ⊗ Prețul ridicat al fluorchinolonelor;
- ⊗ Posibilitatea dezvoltării reacțiilor alergice, a nefritei interstițiale, pot să apară efecte gastrointestinale (grețuri, vomă, gust neplăcut în gură, etc.), este posibilă dezvoltarea candidozei și a colitei pseudomembranoase.

## ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Noțiunea de „Encefalopatie hepatică” include întreg spectrul de tulburări neuro-psihiice, care se dezvoltă în cadrul insuficienței hepatice și/sau a șuntului porto-sistemic.



Are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral în urma metabolizării insuficiente (insuficiența hepatică) sau occluziei ficatului (șunturi porto-sistemice) de către produșii toxici azotați de origine intestinală.

Faptul că EH este un proces reversibil (lipsa recidivelor EH după transplantul hepatic) ne vorbește despre *caracterul funcțional* al modificărilor din creier.

## PRINCIPALELE CAUZE DE DEZVOLTARE A ENCEFALOPATIEI HEPATICE SUNT:

**Insuficiența hepatică acută**

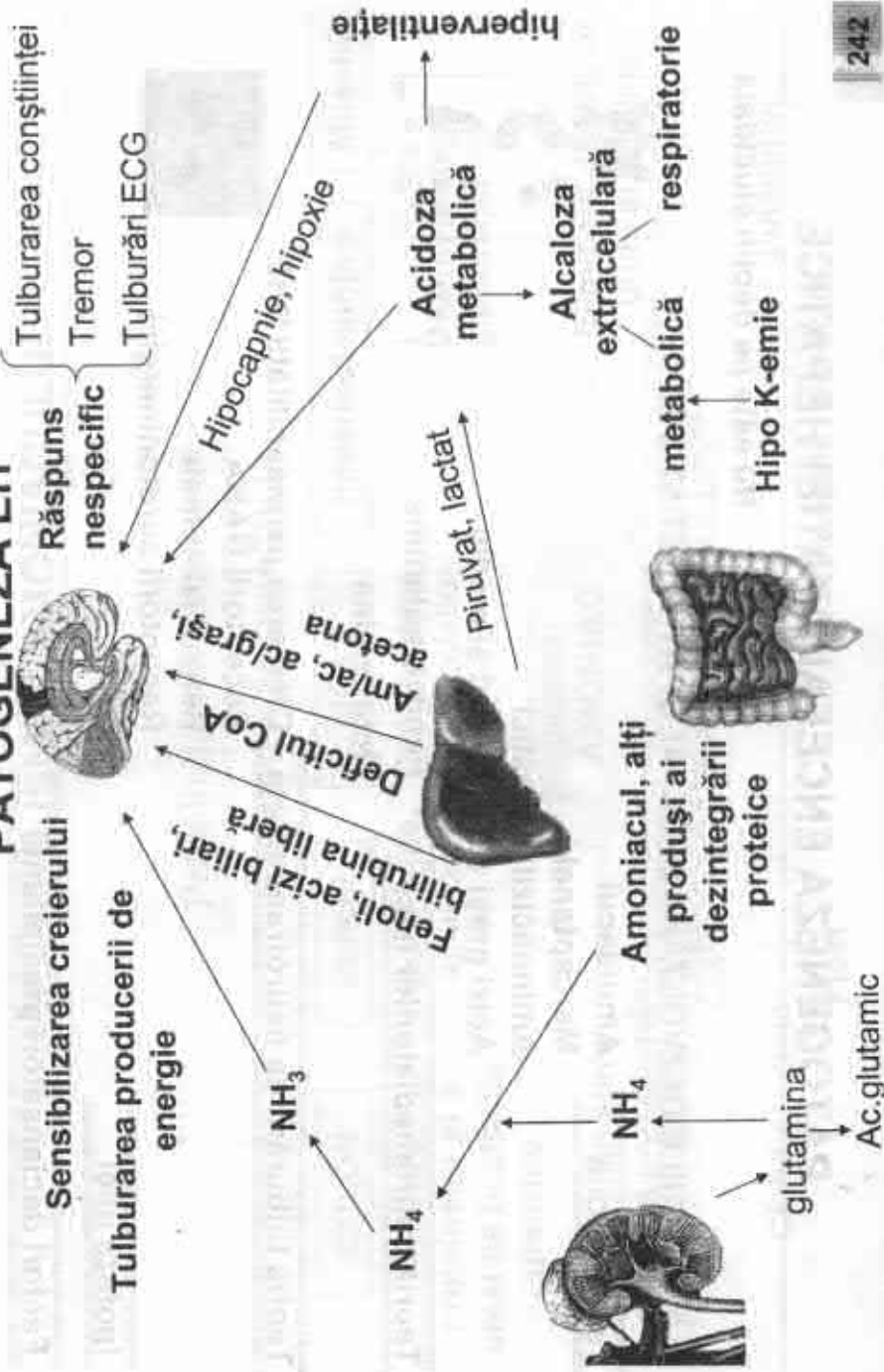
**Ciroza hepatică cu sau fără șunt port-sistemic**

Dezvoltarea EH în ciroza hepatică reprezintă o complicație gravă cu prognostic deosebit de nefavorabil. Dezvoltarea acesteia la majoritatea bolnavilor este condiționată de intervenția factorilor declanșatori, îndepărtarea cărora va conduce la ameliorarea sau chiar la dispariția semnelor de EH.

**Șuntul porto-sistemic în lipsa cirozei hepatice**

Durata mare de existență a șuntării porto-sistemice poate induce o evoluție cronică sau recidivantă a EH, de asemenea și dezvoltarea formelor rare de encefalopatie hepatică (degenerare hepato-cerebrală și parapareza spastică).

# PATOGENEZA EH



## PATOGENEZA ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Nu este pe deplin elucidată

### TEORIILE DEZVOLTĂRII ENCEFALOPATIEI HEPATICE:

#### Teoria toxică

Amoniacul

Mercaptanele

Aminoacizii aromatici

Acizi grași cu lanț scurt și mediu

#### Teoria neuromediatorilor falși

Feniletanolamina

Octopamina

#### Teoria tulburării de neurotransmitere

Creșterea permeabilității BHE

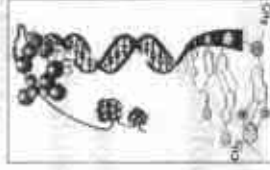
Receptorii GABA

Benzodiazepinele

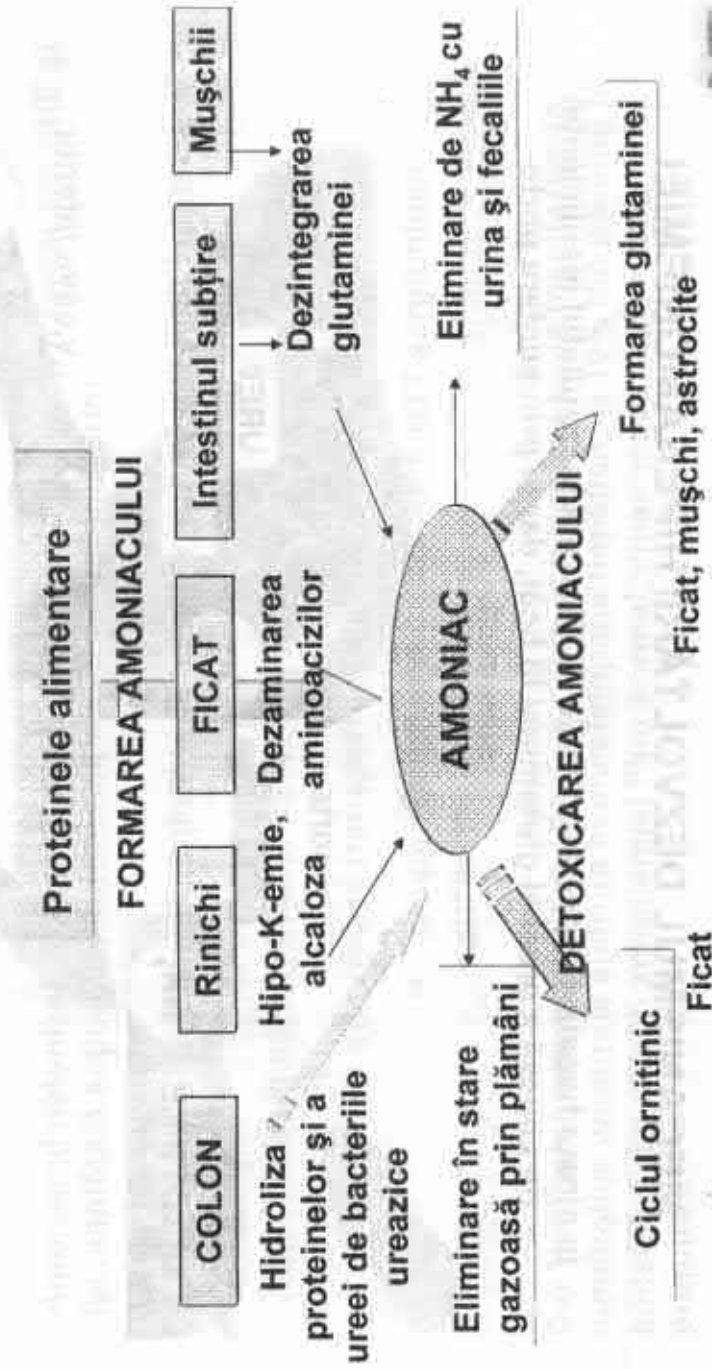
Receptorii serotoninergici

#### Ipoteza gliei

#### Factori declanșatori precipitanți

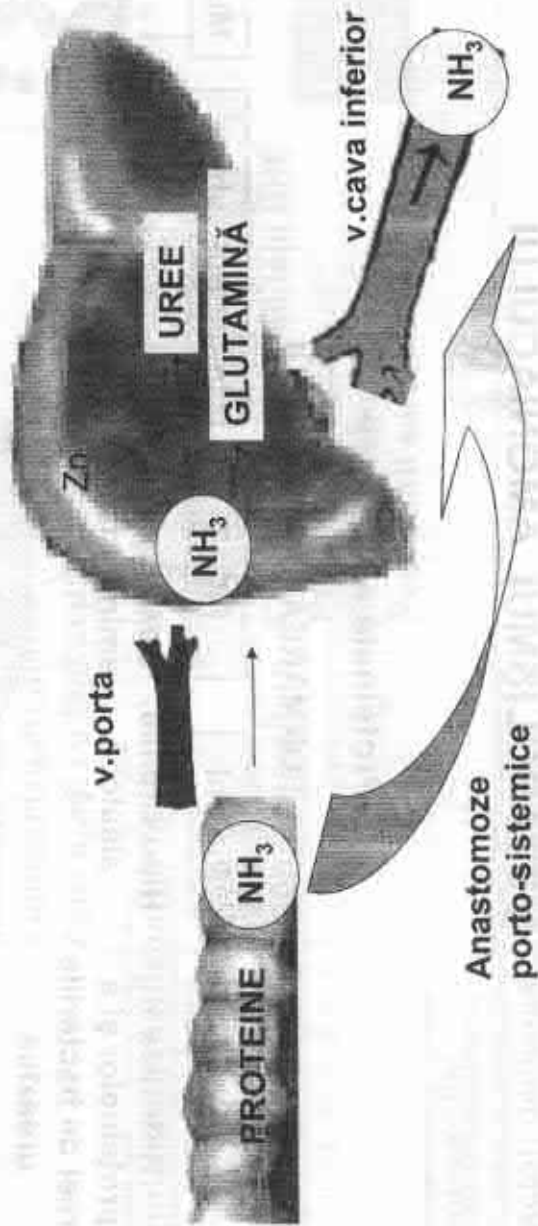


# METABOLISMUL AMONIAACULUI



## MECANISMUL DEZVOLTĂRII HIPERAMONIEI

În ciroza hepatică hiperamoniemia se dezvoltă în rezultatul insuficienței de sinteză a ureei și glutaminei în ficat, dar și prin șuntare porto-sistemică.



## ACȚIUNEA NEUROTOXICĂ A AMONIACULUI

Amoniacul neionizat  $\text{NH}_3$  (1-3% din tot amoniacul sanguin) traversează BHE și își manifestă acțiunea neurotoxică asupra creierului prin:

- ➔ defecte astrocitare funcționale cu captare redusă a acidului glutamic și GABA;
- ➔ reducerea sintezei de ATP;
- ➔ stimulează transportul aminoacizilor aromatici;
- ➔ crește afinitatea receptorilor 5-HT<sub>1</sub>-serotoninici postsinaptici.



Dar toxicitatea amoniacului nu poate explica în întregime toate manifestările metabolice cerebrale apărute în encefalopatia hepatică, la 10% din pacienți în encefalopatie nivelul amoniemiei fiind normal, chiar în starea de comă profundă.



# ALTE NEUROTOXINE

Către neurotoxinele de origine endogenă se referă de asemenea și:

## ■ MERCAPTANELE

cauza de „foetor hepaticus”

## ■ ACIZI GRAȘI CU LANȚ SCURT ȘI MEDIU

## ■ AMINOACIZI AROMATICI

produsele hidrolizei

bacteriene în

intestinul gros a

aminoacizilor ce

conțin sulf (metionina)

și a grăsimilor

alimentare



Efectul neurotoxic principal al mercaptanelor, al acizilor

grași cu lanț scurt și mediu este capacitatea lor de a

inhiba ATP-aza membranelor celulelor nervoase.

La persoanele sănătoase aceste substanțe sunt inactivate de ficat.

## TULBURAREA ECHILIBRULUI AMINOACIZILOR

În ciroza hepatică crește conținutul aminoacizilor aromatici și reducerea nivelului de aminoacizi cu lanț ramificat.

Raportul aminoacizilor se poate calcula prin coeficientul Ficher:

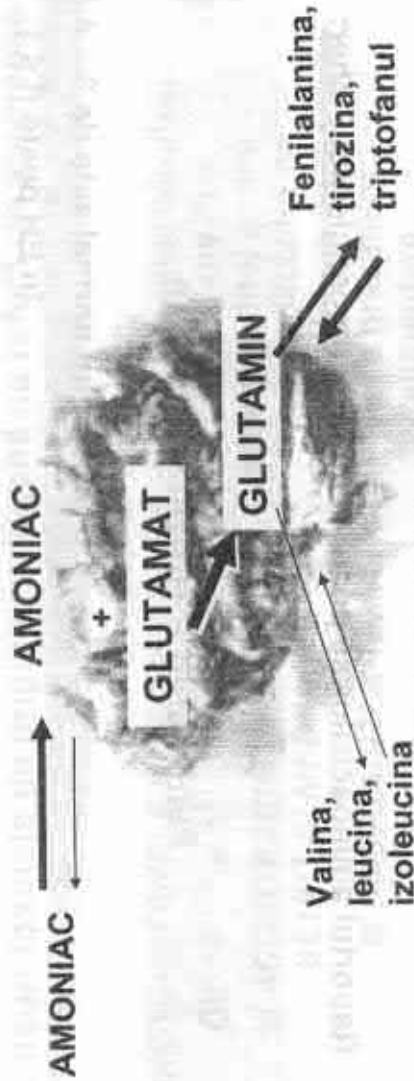
$$CF = \frac{\text{Valin + Leucin + Izoleucin}}{\text{Fenilalanin + Tirozin + Triptofan}}$$

Coeficientul normal este de 3 – 4,5

în EH poate fi  $\leq 1$

Aportul spre creier a aminoacizilor aromatici în exces induce sinteza neurotransmiților falși – substanțe care se aseamănă prin structura lor cu noradrenalina și dopamina, dar sunt mai puțin active.

## TRANSPORTUL AMINOACIZILOR SPRE SNC ÎN EH



Transportul glutaminei din creier se realizează prin schimbul cu aminoacizii. Aminoacizii aromatici și cei ramificați au aceleași sisteme transportoare (concurrentă). Este prezent excesul de glutamină și insuficiența de glutamat.

## TULBURĂRI DE NEUROTRANSMITERE

În EH se modifică neurotransmițătorii și receptorii lor:

- crește cantitatea de serotonină și a receptorilor săi 5-HT<sub>1</sub>;



Serotonina se formează în exces din triptofan; Serotonina reglează procesele de excitație din SNC, dispoziția, mecanismele somnului.

- crește și concentrația GABA și a receptorilor GABA-ergici;

Receptorii GABA-ergici se pot activa de benzodiazepinele endogene și exogene, fapt care explică amplificarea simptomelor EH la administrarea tranchilizanților.

- Substituția neuromediatorilor adevărați de către falșii neuromedatori cu acțiune inhibitorie (b-feniletlenamina, tiramina, octopamina).

## ROLUL TULBURĂRILOR HIFRO-ELECTROLITICE ÎN PATOGENEZA EH

Acid lactic →

Acidoza metabolică

Hiperventilația

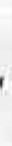
Alcaloza respiratorie

↑ permeabilitatea BHE pentru  
toxine

Pătrunderea amoniacului în creier

Hipopotasiemia

Alcaloza extracelulară



## IPOTEZA GLIEI

Insuficiență hepato-celulară  
Șunt porto-sistemic

Disbalanța aminoacizilor

Neurotoxinele endogene

Edem și tulburări funcționale ale astroglii

Modificări ale  
receptorilor  
postsinaptici

Perturbarea  
neurotransmiterii

Crește  
permeabilitatea  
BHE

Se reduce  
asigurarea  
neuronilor cu  
ATP

Manifestările clinice ale encefalopatiei hepatice

## FACTORI DECLANȘATORI AI EH

- hemoragie gastrointestinală
- administrare de preparate sedative și tranchilizante
- tratament diuretic agresiv
- consum de alcool
- infecții
- operația de anastomoză porto-cavală
- abuz de proteine de origine animală
- intervenții chirurgicale
- paracenteza cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari.



## TABLOUL CLINIC AL EH

Simptomele neuropsihice din cadrul EH pot fi diferite ca gravitate și au fost clasificate în grade (de la gradul I – EH ușoară, până la gradul IV – coma profundă).

Aceste 4 stadii pot trece consecutiv una în alta.

Pe lângă 4 grade de encefalopatie hepatică propriu-zisă mai există și **stadiul 0 (EH latentă)**, când lipsesc semnele clinice pentru EH, dar investigarea specială demonstrează tulburări neuropsihice:

- Încetinirea activității cognitive
- Reducerea preciziei motoricii fine



EHL se consideră ca pre-stadiu al EH manifeste. Frecvența ei este de 30-70% la bolnavii cu ciroză hepatică.

Majoritatea pacienților cu EHL nu trebuie admiși la conducerea transportului și pot fi periculoși la îndeplinirea lucrului care necesită atenție (dispecerat, lucrul cu mecanisme mobile, activitate intelectuală).



Diagnosticul EHL se efectuează pe baza testelor simple de unire a cifrelor.





# CRITERII INTERNAȚIONALE DE EVALUARE A GRADULUI DE EH

(Asociația Internațională în studierea maladiilor hepatice, 1992)

	Status psihic	Tulburări motorii
Subclinic	La un examen obișnuit nu se depistează	Se apreciază prin teste psihomotorii (aliniilor și al numerelor)
I	Apatie ușoară, pare puțin distrat, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie, oboseală precoce, dereglări de somn	Tremor ușor, tulburări de coordonare, asterixis
II	Somnolență, dezorientare, comportament neadecvat	Asterixis, dizartrie, reflexe primitive (de sugere), paratonie atactică
III	Sopor, dezorientare, vorbire nearticulată	Hiperreflexie, reflexe patologice, mioclonie, hiperventilație
IV	Comă	Rigiditate de decerebrare (membrele în extensie); Fenomene oculocefalice Dispariția răspunsului la excitanții dureroși.

## TIPURI DE EVOLUȚIE A EH

Manifestările clinice ale encefalopatiei hepatice depind de stadiu, dar și de tipul evolutiv (acută, subacută, cronică):

### **EH acută**

apare nu numai în cadrul hepatitelor virale acute, a hepatitelor medicamentoase sau toxice, dar și la bolnavii cu ciroze hepatice în caz de dezvoltare a necrozei hepatocelulare acute pe fundalul modificărilor cirotice vechi, în stadiul terminal al bolii. De obicei EH acută la bolnavii cu CH se dezvoltă în rezultatul acțiunii factorilor declanșatori.

EH acută se instalează brusc, are o evoluție extrem de gravă, cu durată de la câteva ore până la câteva zile. Evoluează rapid până la comă. Prognosticul este nefavorabil pentru bolnavii cu maladie hepatică veche și atunci când icterul precede EH cu mai mult de o săptămână.

### **EH subacută**

se deosebește de cea acută doar prin termenii de instalare (mai mult de o săptămână). Poate avea un caracter recidivant.

### **EH cronică**

se întâlnește preponderent la bolnavii cu CH cu HTP. Deosebim EH cronică recidivantă și EH cronică continuă. EH cronică se caracterizează prin modificări neuropsihice permanente de o intensitate variată, care pot periodic să se amplifice.

## TIPURI DE COMĂ HEPATICĂ

**Coma hepatică endogenă (veritabilă)**

se dezvoltă în rezultatul necrozelor masive ale parenchimului hepatic. De obicei, apare în hepatitele virale acute, toxice, medicamentoase

**Coma hepatică porto-sistemică (exogenă)**

este condiționată de prezența șunturilor porto-cave

**Coma hepatică mixtă**

apare în rezultatul necrozelor masive ale parenchimului hepatic la bolnavii cu CH cu anastomozе porto-sistемice; de obicei în prezența procesului patologic hepatic activ

**Coma pseudohepatică (electrolitică)**

se dezvoltă la bolnavii cu CH pe fundalul tulburărilor electrolitice (hipokaliemie, hipochloremie, hiponatriemie), de obicei este prezentă alcaloza metabolică condiționată de hipokaliemie, care favorizează pătrunderea amoniacului în celulele SNC.

## TIPURILE COMELOR HEPATICE

Semnele	Endogenă	Exogenă	Mixtă	Electrolitică
Viteza de dezvoltare	Rapid	Lent	Deseori treptat	Mai des treptat
Dimensiunile ficatului	De obicei reduce	Mărite	Mai des mărite	Mai des mărite
Consistența ficatului	Flască	Dură	Dură	Dură
Splenomegalia	Nesemnificativă	Frecvent – semnificativă	Prezentă	Prezentă, poate lipsi
Stigme hepatice	Deseori lipsesc	Prezente	Prezente	Prezente
Icter	Intens	Slab	Slab, moderat	Slab
Miros hepatic	Miros de ficat proaspăt	Miros de sulf cu aromă de fructe răcoapte	Mai des miros de fructe răcoapte sau de ficat crud	Poate lipsi
Manifestări hemoragice	Deseori prezente	Mai rar	Mai rar	Lipsesc
Enzime de citoliză	Crescutei considerabil	Crescute moderat	Crescute moderat sau semnificativ	Puțin crescute
Hiperamoniemie	Lipsește sau este nesemnificativă	Semnificativă	Moderată sau semnificativă	Nesemnificativă
Nivelul seric al K	Mai des N	N sau scăzut	N sau jos	Foarte jos
Nivelul seric al Na	N	N sau crescut	N	Poate fi scăzut

## DIAGNOSTICUL ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul EH se stabilește pe baza semnelor clinice și a investigațiilor de laborator care caracterizează insuficiența funcției hepatice.

**Nu există teste de laborator specifice numai EH.**

Testele recomandate se împart în două categorii:

### Teste relativ specifice

Se pot modifica și în alte patologii

Amoniemia (monitorizare)

$\alpha$ -cetoglutaratul LCR

EEG

Teste psihometrice

### Teste nespecifice

Ionograma serică  
(K, Na, Mg, Ca, P)

Echilibrul acido-bazic

Teste de coagulare

Albumina

Aminotransferazele

Enzimele de colestază

Bilirubina

Hemograma

Exprimă modificări asociate EH

Diagnosticul diferențial presupune eliminarea altor cauze de come – metabolice, endocrine, neurologice

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL EH ACUTE ÎN CADRUL HEPATITELOR ACUTE ȘI A EH ACUTE CAUZATE DE CIROZA HEPATICĂ

Semnele	EH în hepatita acută	EH în ciroza hepatică
Anamneza	Scurtă	De durată
Ponderea	Normală, obișnuită	Scăzută
Ficatul	Micșorat	De obicei mărit
Splina	Nu se palpează	Mărită
"stelute vasculare"	Lipsesc	Prezente
Encefalopatia (semnele)	Se dezvoltă comparativ repede de la debutul maladiei	Se dezvoltă mai târziu de la debutul maladiei
Icter	Apare pe fundalul maladiei în evoluție	În anamnesic
Ascita	Se dezvoltă în prezența encefalopatiei, târziu	Precede apariția encefalopatiei, devreme.

## TRATAMENTUL EH

Complexul de măsuri curative în cadrul EH include:

### ➤ identificarea și înlăturarea factorilor provocatori

Primul gest terapeutic pentru bolnavul cu EH este identificarea, înlăturarea sau corectarea factorilor precipitanți. În acest mod este posibil să fie întrerupt lanțul patogenetic ce a determinat agravarea evoluției CH, premiză a reversibilității acesteia.

### ➤ măsuri generale

La respectarea regimului la pat scade producerea amoniacului în mușchi. Când se ameliorează starea clinică, regimul la pat nu este bine să fie atât de strict, deoarece are loc atrofia musculară și crește catabolismul proteic al mușchilor.

### ➤ dietă corespunzătoare

### ➤ tratament medicamentos



## MĂSURI IGIENO-DIETETICE

### SCOPUL:

- ⊗ Reducerea aportului de proteine alimentare pentru a inhiba formarea amoniacului în intestinul gros, astfel reducându-se hiperamoniemia;
- ⊗ Asigurarea organismului cu energia necesară – cel puțin 1500 kcal/zi, pentru a reduce procesele catabolice și deci se va reduce și hiperamoniemia;
- ⊗ Evacuarea conținutului colonului.

În EH avansată conținutul de *proteine în alimentație* nu trebuie să depășească 20-30 g/zi. După ameliorarea simptomatologiei, la fiecare 3 zile se adaugă câte 10 g proteine, până la nivelul de 1 g proteine /1 kg masă corp.

Abținerea îndelungată de la proteine astăzi nu este acceptată, deoarece astfel se induce catabolismul proteinelor endogene și creșterea nivelului de compuși azotați în sânge. Excepție fac persoanele cu intoleranță proteică (care se stabilește clinic și psihometric după mărirea proteică).

Pacienților care se află fără cunoștință li se administrează *alimentație parenterală*, care include administrarea *soluțiilor de aminoacizi*, a preparatelor lipidice și a glucozei. De asemenea se cere și suplimentul vitaminic necesar.



## TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

### 1. Remedii care reduc hiperamoniemia:

— Diminuarea producției de amoniac în tubul digestiv:

Lactuloza, Tratament antibacterian

— Stimularea metabolizării tisulare a amoniacului:

Aspartat de ornitină, Ornitin- $\alpha$ -cetoglutarat, Suplimente de zinc

— Acceptorii de amoniu în sânge: Benzoatul de sodiu,

Fenilacetatul de sodiu

2. Preparate, acțiunea cărora este îndreptată asupra proceselor de inhibiție din SNC:

Flumazenilul, Acidul glutamic, L-dopa, Bromocriptina

3. În acest grup de preparate folosite în tratamentul EH sunt incluse medicamente ce au mecanisme diferite de acțiune:

Soluții aminoacide cu lanț ramificat, corticosteroizi.

## PREPARATE CARE REDUC PRODUCȚIA DE AMONIAAC ÎN TUBUL DIGESTIV

### *Lactuloza (Diufalac, Normaza, Portlac)*

Este un dizaharid sintetic, care se dezintegrează în intestin sub acțiunea lactobacteriilor ureazo-negative până la acid lactic și acid acetic.

Mecanismul de acțiune: crește cantitatea de lactobacterii, se reduc bacteriile ureazo- pozitive (mai ales E.Coli), scade pH-ul în intestinul gros, se reduce absorbția amoniacului, se facilitează difuzia amoniacului din vasele sanguine ale mucoasei spre lumenul intestinal. Produsele nemetabolizate ale lactulozei au acțiune laxativă hiperosmolară.

Doza este individuală – de la 30 – până la 120 ml/zi. Se consideră ca optimală aceea doză, la care se obține scaun moale de 2-3 ori/zi. Lactuloza poate fi administrată și prin clistere (300 ml Lactuloza + 700 ml apă de 2 ori/zi).

### *Preparate antibacteriene (Rifaximina, Ciprofloxacina, Metronidazolul)*

Eficacitatea antibioticelor este similară cu cea a Lactulozei, însă antibioticele înălțură mai repede simptomele EH și au o toleranță mai bună. Preparatele antibacteriene se administrează în cure de 5-7-10 zile și nu pot fi utilizate cu scop de profilaxie de durată a EH.

## INACTIVATOARE HEPATICE DE AMONIAK

### *Ornitin-aspartatul (OA) (Hepa-Merz)*

#### Mecanismul de acțiune:

- ◆ ornitina stimulează în hepatocitele periportale enzima carbamoil-fosfat-sintetazal – implicată în sinteza ureei;
- ◆ aspartatul și ornitina stimulează în hepatocitele perivenoase, în mușchi și encefal – glutaminsintetaza.
- ◆ ornitina și aspartatul sunt și ele substraturi în ciclul de sinteză a ureei.

#### Modul de administrare:

La etapa inițială de tratament al EH se administrează în perfuzii i/v 20-40 g/zi, cu viteza până la 5 g/oră. Reacțiile secundare apar rar (grețuri, vomă) și dispar la micșorarea vitezei de perfuzie. La etapa ulterioară, când se reduce gradul de EH, OA se administrează per os în doza medie 18 g/zi.

### *Ornitin- $\alpha$ -cetoglutareatul (Ornicetil)*

se administrează i/v perfuzie 15-25 g/zi cu sol Glucoză 5%. Sau i/m 2-6 g/zi. Doza depinde de gradul insuficienței hepatice

# PREPARATE CU INFLUENȚĂ ASUPRA PROCESELOR DE INHIBIȚIE DIN SNC

## *Flumazenil* (antagonistul receptorilor benzodiazepinici)

Mecanismul de acțiune: înlăturarea proceselor de inhibiție în SNC.

■ După 1-1,5 ore de la administrarea Flumazenilului în doza de 0,4-1 mg se reduce simptomatologia EH și se menține la același nivel pe parcursul a 2 ore după

sistarea medicamentului

■ Lipsa efectului la administrarea intravenoasă a preparatului este considerată ca un indice de prognostic nefavorabil

■ Eficacitatea Flumazenilului este deosebit de mare în tratamentul EH induse de bebdiazepine și preparate sedative

## *Acidul glutamic*

Contribuie la dezințegrarea și eliminarea amoniacului din sânge, crește rezistența la hipoxie, favorizează sinteza de ATP. În plus servește ca neuromediator și stimulează transmiterea excitației în sinapsele SNC. Are un rol principal în metabolismul azotului, reglând sinteza și dezințegrarea proteinelor, este material plastic și energetic pentru celule.

Se administrează i/v perfuzie în doza de 300-500 ml – soluție 1%.

# Aminosteril N-Hepa

*Fresenius Kabi*

- Soluție de aminoacizi pentru compensarea tulburărilor echilibrului aminoacizilor din cadrul maladiilor hepatice cronice
- Mecanismul se realizează prin echilibrarea balanței aminoacizilor în organism (în EH crește conținutul de aminoacizi aromatici).
- Combinații optimale cu soluții de glucide (glucoza) permit asigurarea alimentației parenterale totale a pacienților cu CH cu EH, fără risc neurologic, cu echilibru azotat pozitiv. Nu necesită administrare per-orală a proteinelor.
- La administrarea de Aminosteril N-HEPA nu crește sau chiar se reduce nivelul amoniacului.
- Se utilizează în tratamentul EH ca remediu patogenetic. La administrarea preparatului se reduce simptomatologia neurologică cu normalizarea EEG.



# Aminosteril N-Hepa

Fresenius Kabi

## COMPONENTA (într-un litru):

L-izoleucină	10,40 g	L-histidina	2,80 g
L-leucină	13,09 g	ac.aminoacetic	5,82 g
L-lizin-monoacetat	9,71 g	L-alanina	4,64 g
L-metionină	1,10 g	L-prolina	5,73 g
L-cisteină	0,70 g	L-serina	2,24 g
L-fenilalanină	0,88 g	ac.indolacetic	4,42 g
L-treonină	4,40 g	am.acizi generali	80 g/l
L-triptofan	0,70 g	azot total	12,9 g/l
L-valina	10,08 g	pH	5,7-6,3
Arginina	10,72 g	osmolaritatea teoretică	770 mosm/l

În caz de administrare bolnavilor cu EH a altor soluții aminoacide (cu conținut mare de am/acizi aromatici) – se va amplifica disbalanța existentă a aminoacizilor și va crește hiperamoniemia. Fapt care va majora riscul de dezvoltare a comei hepatice.

# HEPASOLA

**CONTINE:**

**ASPARAGINAT** – un produs necesar pentru sinteza aminoacizilor esențiali, posedă acțiune anabolizantă

**SORBIT** – glucid, sursă de energie pentru sinteza ureei

**VITAMINELE GRUPULUI B** – verigi importante ale proceselor metabolice în ficat

**ARGININĂ** – aminoacid necesar pentru sinteza ureei în ficat, protejează de hiperamoniemie

**ACID MALONIC** – participă la formarea ATP în ciclul Krebs, este precursorul aspartatului (acceptor de amoniu)

Reprezintă o combinație optimă de substanțe, surse nespecifice de azot, care se implică în ciclul acizilor tricarbonici și sinteza ureei.

Este binevenit în tratamentul EH, datorită capacității de detoxicare și de reducere a hiperamoniemiei.

**HEMOFARM**  
*Jugoslavia*

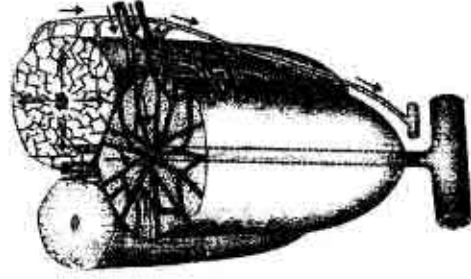
# HEPASOLA

## INDICAȚIILE DE BAZĂ:

- Maladii hepatice acute și cronice, asociate cu tulburarea funcției hepatice de detoxicare;
- Encefalopatie hepatică
- Perioadă postoperatorie după efectuarea anastomozelor porto-cavale;
- Hemoragie din varice esofagiene,
- Hiperamoniemie din combustii.

## Se administrează:

500 ml i/v, cu viteză 40 pic/min. Poate fi repetat la fiecare 12 ore, până la dispariția semnelor neurologice. Maximal – 1,5 g de SORBITOL / kg corp.





# **RG VINPOCETIN**

Este derivat de vincamină, alcaloid din Vinca minor.



Dilată predominant vasele cerebrale prin inhibiția fosfodiesterazei celulelor musculare netezi vasculare și acumulare de AMP ciclic în ele

Are acțiune benefică la pacienții cu EH, inclusiv și în EH latentă prin ameliorarea circulației și a proceselor metabolice cerebrale.

**Modul de administrare:**

Inițial, câte 1-2 comprimate de 3 ori/zi. Doza de întreținere – 1 comprimat de 3 ori/zi – cure îndelungate.

Parenteral se administrează în perfuzii i/v.

Nu se va administra concomitent cu heparina.

## HIPERSPLENISMUL

reprezintă hiperactivitate distructivă a splinei ce se exercită asupra serilor sanguine.

### Funcțiile principale ale splinei:

- filtrarea și supraviețuirea macrofagică a sângelui (în pulpa roșie)
- sinteza anticorpilor (în pulpa albă).

Hipersplenismul apare atunci când aceste funcții sunt exacerbate

### Mecanismele apariției hipersplenismului:

- Staza splenică prelungită
- Anomaliile intrinseci ale trombocitelor
- Anticorpi anti-trombocitari

### Elementele hipersplenismului:

hiperplazie reticuloendotelială cu fibroza ulterioară

leucopenie  
anemie normocitară normoblastică  
trombocitopenie

asociate cu hiperplazia compensatorie a măduvei osoase la etapele inițiale, dar cu timpul este posibilă hipoplazia medulară

Citopenia la pacienții cu hipersplenism poate afecta una, două sau toate trei linii celulare

## CLASIFICAREA HIPERSPLENISMULUI

### HIPERSPLENISM UȘOR ▲

ERITROCITELE – peste 3,5 mln/ml

LEUCOCITELE – peste 4 mii/ml

TROMBOCITELE – peste 180 mii/ml

### HIPERSPLENISM MODERAT ▲

ERITROCITELE – 3 -3,5 mln/ml

LEUCOCITELE – 3-4 mii/ml

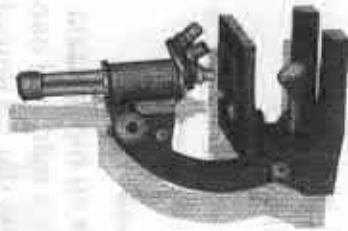
TROMBOCITELE – 100-180 mii/ml

### HIPERSPLENISM SEVER ▲

ERITROCITELE – sub 3 mln/ml

LEUCOCITELE – sub 3 mii/ml

TROMBOCITELE – sub 100 mii/ml



## TRATAMENTUL HIPERSPLENISMULUI

**Nucleinat de sodiu**

0,3 g de 3-4 ori/zi pe o durată de 2 săptămâni - 3 luni

**Pentoxil**

0,2 g de 3 ori pe zi 2-3 săptămâni

**PIMI-stimulina**

i/m sau i/v câte 2-4-6 ml timp de 10-30 zile

**Eritropoetina**

4 mii UI/zi - 7-10 zile

**Prednizolon**

20-40-60 mg timp de 2-3 luni cu reducerea graduală a dozei

**masă eritocitară și  
masă trombocitară**

În cazurile critice cu nivelul Hb mai jos de 50 g/l și trombocitele sub 50x10<sup>9</sup>/

**splenectomia sau  
embolizarea arterei  
splenice**

În cazurile de hipersplenism avansat cu prezența sindromului hemoragic și hemolitic



## SINDROMUL HEPATORENAL

Reprezintă o insuficiență renală cu caracter progresiv, apărută pe fundalul unei maladii hepatice grave cu sindrom de hipertensiune portală.

Aproximativ la 15% din pacienții cu ciroză hepatică spitalizați cu ascită, SHR se dezvoltă timp de 6 luni de la prima spitalizare; la 40% - pe parcursul a 5 ani

### PATOGENEZA

Dezvoltarea ascitei (ciroză hepatică decompensată) și tulburări severe în homeostaza hidro-electrolitică

Dezvoltarea hipovolemiei pe fundalul complicațiilor cirozei

Terapie agresivă cu diuretice

Dezvoltarea sindromului hepato-renal (grad avansat al dereglărilor hidro-electrolitice și a manifestărilor cardio-vasculare pe fundalul cirozei hepatice decompensate)

# SINDROMUL HEPATO-RENAL

## ETIO-PATOGENIE

Volumul sanguin eficace ↓  
 Cauze nedepistabile, dar există HTP  
 Este o anomalie pur funcțională  
 Dovezi: reluarea funcției renale după transplant hepatic  
 Element de reper: scăderea perfuziei renale!  
 Circulația corticală ↓, vasoconstricție activă  
 (arteriografii selectivă, Murray Epstein, Philadelphia)

## FACTORI EFECTORI

Sistem renină-angiotensină ↑  
 Alterarea eicozanoidilor (↓ PGE<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub> ↑  
 SNS ↑ kaliceina ↓  
 Endotoxemia – depuneri de fibrină  
 Glomerulopresina ↑  
 Oxid nitric (via citokine) ↑  
 Dezechilibrul între VD și VC  
 Eliminarea apei depinde de Na ↓ → ADH ↑  
 Acidoza tubulară renală tip I (mechanis, distal)

## CLINIC

Variabilitate mare

Context de ciroză hepatică fulminantă, malignități  
 Debut supraacut (funcția renală anterior normală sau puțin afectată)  
 Cauze precipitante neclare: HDS, EH, TA, diuretice, paracenteze  
 Oligurie, stare confuzională

## BIOLOGIC

PARAMETRI	SHR	AZOTEMIE PRERENALĂ	IRA (NTA)
Na urinar	<10 meQ/L	<10 meQ/L	>30 meQ/L
creatinina U/P	>	>	<
Osmolaritate urinară	>	>	= plasmă
Sumar urină	N	N?	Patologic
TRATAMENT	- Suport IV (status diluțional) - Șunt peritoneo-jugular - Ornipresina - Analozi PG, inhib. TxA <sub>2</sub> - Transplant hepatic	- Umplerea patului vascular	dializă

## FACTORII PATOGENETICI ÎN DEZVOLTAREA SHR

### ▪Echilibrul hidro-electrolitic

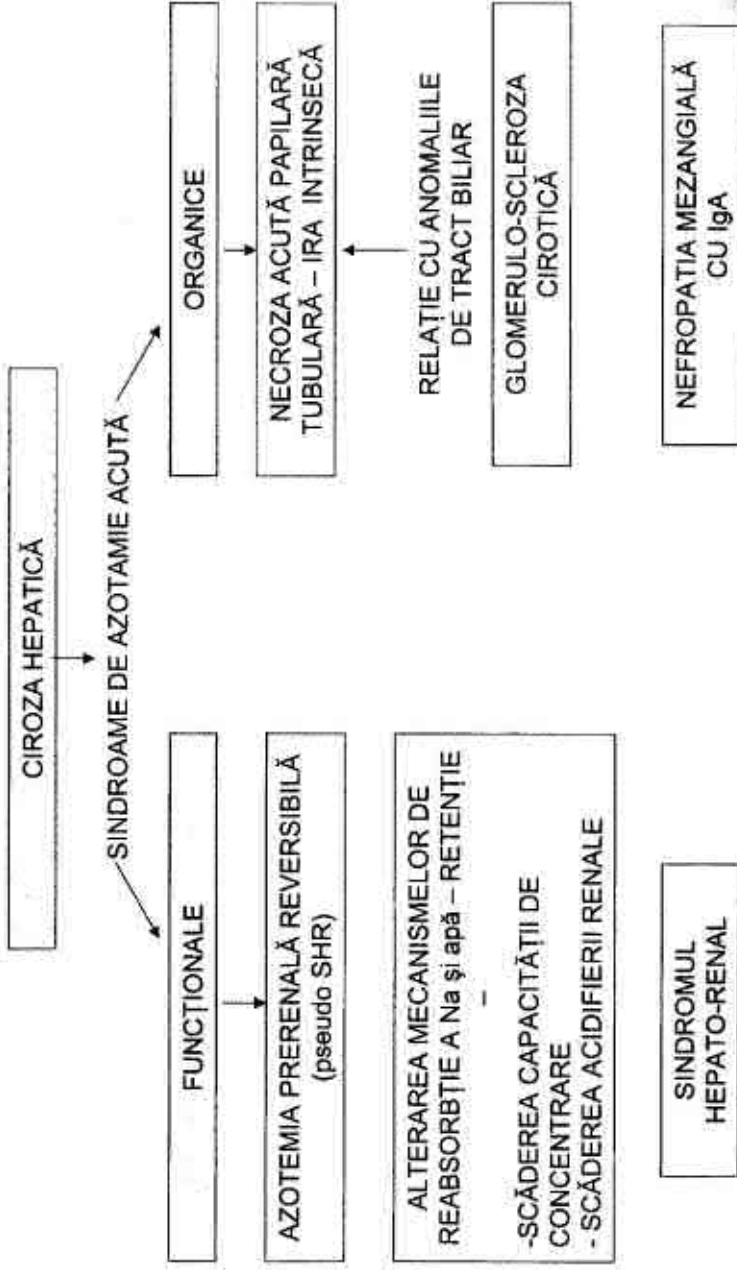
- Retenția de Na ca urmare a reabsorbției sporite în canalicii distali și proximali ai nefronului (se dezvoltă pe fundalul filtrării glomerulare nealterate)
- Retenția de apă ca urmare a retenției de Na (retenție secundară) și în rezultatul reducerii excreției apei libere, concomitent cu hiponatremia de diluare

### ▪Perfuzia renală

spasmul pronunțat al arteriilor în rinichi cu reducerea perfuziei preponderent în substanța corticală conduce la diminuarea filtrației glomerulare.

- Sistemul renin-angiotenzin-aldosteron ↑
  - Oxidul de azot ↑
- Sistemul nervos simpatic ↑
  - Endotelina ↑
  - Endotoxemia
- Vazopresina ↑
  - Leucotrienele ↑
- Prostaglandinele și alți eicozanoi ↓
  - Factorul natriuretic atrial ↑
- Sistemul renal kalikrein-kininic ↓
  - Peptidul, legat cu gena calcitoninei ↑

# MANIFESTĂRILE RENALE FUNCȚIONALE ȘI ORGANICE ÎN CH





# ALTERAREA MECANISMELOR DE REABSORBȚIE A Na ȘI A APEI

Determină un status dinamic care are evoluție imprevizibilă

- Retenție de Na → oligurie, Na↓, ascită, edeme
- Scăderea capacității de concentrare
- Răspuns neadecvat la încărcarea orală cu lichide

## EFECTE

## PATOGENIE

Hiperaldosteronism  
Flux sanguin renal distribuit anormal  
Creșterea ADH  
Creșterea SN simpatic  
Modificarea eicozaminelor (↓PG, VD)  
Alterarea generării kallicreinei  
Scăderea factorului natriuretic atrial  
Factor natriuretic umoral  
Vasodilatație periferică

Scăderea și contracția persistentă a volumului plasmatic efectiv

## MĂSURI DE REȚINUT ȘI ERORI DE EVITAT

Dietă strictă în HTP cu ascită și edeme  
Restricția pentru Na și apă  
Repaus  
Imersia în apă  
Adminstrarea cu prudență a diureticelor  
Dozarea anterioară a Na și monitorizare  
Evitarea asocierii aspirinei sau AINS cu diuretice

## CARACTERISTICA TIPURILOR DE SHR

Indicele	Tip I (SHR acut)	Tip II (SHR cronic)
Dinamica evoluției	Evoluție rapid progresivă (1-14 zile)	Evoluție lentă (săptămâni, luni)
Azotul ureei, mg/dl	60-120	30-80
Creatinina în sânge, mg/dl	2-8	2-4
Na în sânge	Scăzut	Scăzut
Diureza	Oligurie, anurie	Oligurie
Caracteristica patologiei hepatice	Cauzele frecvente: hepatită severă alcoolică și insuficiență hepatică fulminantă. Semne de decompensare (icter, encefalopatie, coagulopatie)	Afectare hepatică severă cu evoluție relativ stabilă, cronică (ciroza de etiologie virală, ciroza biliară primitivă)
Factorii predispozanți pentru SHR	În 50% cazuri se dezvoltă în complicații: infecții, hemoragii G-I, iatrogenii (paracenteză, abuz de diuretice)	Ascita rezistentă la diuretice
Prognosticul	Nefavorabil (supraviețuirea în mediu – 2 săptămâni)	Nefavorabil, dar mai bun decât în SHE tip I

## CRITERIILE DIAGNOSTICE ALE SHR

### Criteriaile de bază

- Prezența unei maladii cronice difuze a ficatului cu insuficiență hepatică severă și hipertensiune portală
- Creatinina serică peste 1,5 mg/dl
- Filtrația glomerulară sub 40 ml/min
- Lipsa altor cauze pentru dezvoltarea insuficienței renale
- Lipsa ameliorării funcției renale (creatinina redusă până la 1,5 mg/dl sau creșterea filtrației glomerulare până la 40 ml/min) după anularea diureticilor și restituiră volumului de plasmă cu ser fiziologic 1,5 litri.
- Proteinurie sub 500 mg/dl și lipsa semnelor ecografice de afectare a parenchimului renal.

### Criteriaii suplimentare

- Oligurie sub 500 ml/zi
- Na în urină sub 10 meq/l
- Osmolaritatea urinei mai mare decât cea a plasmelor
- Eritrociturie sub 50 în câmpul de vedere
- Hiponatremie (sub 130 meq/l)
- Prezența altor factori asociați cu riscul apariției SHR.



## FACTORII ASOCIAȚI CU RISCUL DEZVOLTĂRII SHR

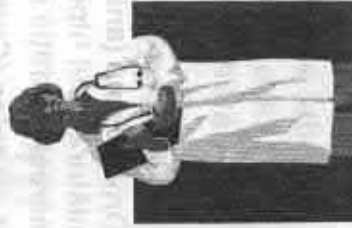
Semnul patologic	Oglindește
Hiponatriemie sub 134 meq/l	„Hiponatriemia de diluare” și reducerea excreției de apă
Hepatomegalia	Indirect – gradul hipertensiunii portale
Activitatea reninei în plasmă peste 3,5 ng/ml/oră	Activarea SRAA
Nivelul creatininei în ser peste 0,9 mg/dl	Reducerea perfuziei renale și filtrației glomerulare
Pierdere ponderală	Gradul tulburărilor de metabolism general
TA medie sub 86 mmHg	Gradul vasodilatației periferice
Osmolaritatea plasmiei sub 280 mOsm/kg	„Hiponatriemia de diluare” și reducerea excreției de apă

## DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SHR

Patologia	Particularitățile de evoluție și criteriile de diferențiere
Necroza caniculară acută cauzele: ischemie renală, hipotensiune, infecție generalizată, afectare medicamentoasă	Cilindri granuloși în sedimentul urinar Concentrația Na în urină >10 meq/l Cresțe nivelul GGTP în urină, a leucin- aminopeptidazei sau $\beta_2$ -microglobulinei
Nefropatia medicamentoasă: Antiinflamatoarele nesteroidiene Antibacteriene, Preparate de contrast (i/v), Diuretice	Datele anamnestice
Glomerulopatii	Proteinurie Sediment urinar patologic Proba Zimnițki schimbată Hipertensiune arterială
Insuficiență renală, forma prerenală (pe fundalul reducerii VSC și a filtrației glomerulare)	Probă ortostatică (Ps și TA) Cresțe hematocritul Date anamnestice (vome, diaree, paracinteză fără restituiră VSC, abuz de diuretice)

## TRATAMENTUL SHR

### Măsuri generale:



- > Dietă hiposodată până la 2 g/zi;
- > În hiponatremie severă (Na sub 125 meq/l) – reducerea aportului de lichide până la 1500 ml/zi;
- > Diagnosticarea și tratamentul infecțiilor, a hemoragiilor gastrointestinale;
- > Infuzie i/v de ser fiziologic 1,5 l (pentru excluderea cauzelor prerenale);
- > Informarea pacientului și a rudelor despre prognosticul nefavorabil;
- > Soluționarea problemei de transplant hepatic (după posibilitate).

### Proceduri preterapeutice:

- ✓ **Paracenteza exploratorie** – permite diagnosticarea unei eventuale peritonite bacteriene spontane. Nu se recomandă paracenteze masive evacuatorii dacă abdomenul nu este în tensiune, deoarece depleția volemică ar pute duce la agravarea SHR. Dacă totuși acestea sunt necesare, se vor administra substituenți plasmatici.
- ✓ **Cateferizare urinară** – pentru excluderea unei cauze obstructive a insuficienței renale și pentru monitorizarea diurezei. Risc – infecții.

## METODE DE TRATAMENT A SHR

Metode, care necesită să fie discutate pentru fiecare pacient cu SHR:

- Încercare de îmbunătățire a funcției hepatice prin tratament etiologic și hepatoprotector
- Transplant hepatic
- Dializă MARS

Metode, aprobate în unele studii, dar care încă nu sunt acceptate ca standarde în tratamentul SHR: (discutabile)

- Ornipresină (analogul vazopresinei), care înlătură tipul hiperdinamic de circulație, mărește filtrația glomerulară și excreția de Na
- Aprotinina (Conritical, Gordox) i/v, ca inhibitor al sistemului kailrein-kinic, mărește perfuzia renală.
- Șunt porto-sistemic transjugular

Metode, care sunt recunoscute ca ineficiente în tratamentul SHR

- Hemodializă, dializă peritoneală
- Eritropoetina umană 4 mii UI/zi – 7-10 zile
- Simpactomie lombară
- Vasopresina 0,2-1 U/min
- Clonidina 0,1 mg 1-2 ori/zi
- Inhibitorii oxidului nitric (N-mono-metil-L-arginina)
- Substituenții plasmatici
- Vasodilatatori intrarenali (PGA1 și pGE1, mizoprostol 400 mg 4 ori/zi,  $\alpha$ -adrenoblocanților,  $\beta$ -adrenomimeticele, papaverinei)
- Șunturi portosistemice intraperitoneale, peritoneo-venoase
- Paracenteză
- Inhibitorii sintezei Tromboxanului A (dazoxiben)
- Perfuzia sângelui prin ficat xenogen.

## PROGNOSTICUL ÎN SINDROMUL HEPATO-RENAL

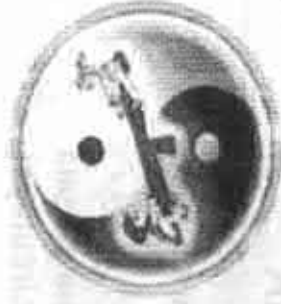


**Este extrem de nefavorabil**

**Supraviețuirea medie – 10-14 zile, puțin mai mare în SHR tip II**

**Din momentul primelor manifestări 75% din bolnavi decedează în 3 săptămâni, 90% - pe parcursul a 8 săptămâni**

**În 4-10% cazuri este posibilă ameliorarea funcției renale și supraviețuirea.**





## SINDROMUL HEPATOPULMONAR

SHP este o complicație a cirozelor hepatice avansate, care reprezintă o triadă clinică:



- disfuncție hepatică și/sau hipertensiune portală
- prezența unei dilatații la nivelul microcirculației intrapulmonare
- alterări ale schimburilor de gaze, exprimate prin creșterea gradientului alveolo-capilar de oxigen, cu sau fără hipoxemie <70 mmHg.

De obicei sindromul hepatopulmonar este asociat cirozei, dar poate fi prezent și în condițiile de hipertensiune portală non-cirotică. Factorii de risc pentru sindromul hepato-pulmonar încă nu au fost identificați.

La 45% dintre cirofici au fost depistate anomalii ale gazelor în sângele arterial și la 55% - modificări ale testelor respiratorii funcționale.

## PATOGENEZA SHP

vasodilatația difuză precapilară și capilară pulmonară

↑ NO

↓ raportul ventilație/perfuzie + supraprefuzia unităților alveolare

alterarea difuziunii O<sub>2</sub>

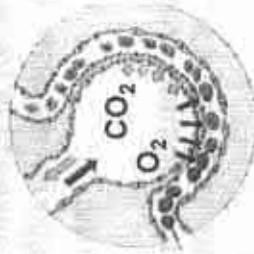
↓ saturarea eritrocitelor cu oxigen

↑ gradientul alveolo-capilar

pasajului accelerat al eritrocitelor la nivelul alveolelor

starea hiperdinamică circulatorie specifică ciroticului

șunturi arterio-venoase intrapulmonare dreapta-stânga



## DIAGNOSTICUL SHP

**TABLOUL CLINIC** este compus din:

- ↗ semnele clinice ale afecțiunii hepatice cronice (CH), cu dezvoltarea HT portale;
- ↗ semnele pulmonare.

Dispnea apare treptat, cu 4-5 ani înainte de stabilirea diagnosticului de SHP. La început apare în timpul efortului, dar are aspect de platipnee (se declanșează la trecerea din cîinostatism în ortostatism).

● **Cianoza extremităților, hipocratismul digital și angioamele stelate sunt semnele hipoxiei cronice și ale insuficienței hepatoceleulare.**

### INVESTIGAȚII SPECIALE:

Alterarea schimburilor de gaze pulmonare

- Hipoxemia < 70 mm Hg a PaO<sub>2</sub>;
- Gradient alveo-arterial de O<sub>2</sub> > de 20 mm Hg;
- Puls oximetrie cu valori < 97%.

Vasodilatația intra-pulmonară

- Echo-CG de contrast transtoracică;
- Angiografia pulmonară;
- Radlografia pulmonară;
- Scintigrafia pulmonară de perfuzie.

## TRATAMENTUL SHP

Oxygenoterapia continuă cu debit crescut prin sondă nazală sau mască poate reduce hipoxemia.

### Tratamentul farmacologic:

În literatură sunt relatări despre administrarea:

almitrinei, octreotidului, indometacinei, tamoxifenului, corticosteroizilor, beta-blocanțelor, aspirinei, prostacilinei, albastru de metilen sau a inhalării de NO (la copii).

În general, eficiența tratamentului farmacologic rămâne încă discutabilă și nu a fost confirmată prin studii mari și de durată.

Mijloace de pregătire în așteptarea transplantului hepatic:

Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular  
Embolizarea selectivă

Transplantul hepatic este considerat ca singura măsură terapeutică eficientă în sindromul hepato-pulmonar

# NIVELUL ȘI MECANISMUL COLESTAZEI ÎN ASPECT BIOCHIMIC

## INTERPRETAREA CLINICĂ

	INDICII BIOCHIMICI					
	γ-globuline	ALT	Bilirubin conj.	colestero	GGTP	FA
Obstrucția căilor biliare subhepatice (icter mecanic); atrezia înăscută a căilor biliare	N	↑	↑	↑	↑	↑
Destrucția autoimună a căilor biliare (CBP, CPS etc.), stadiul desfășurat	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Destrucția autoimună a căilor biliare, stadiul precoce	↑	N sau ↑ < 2,5	N	↑	↑	↑
Destrucția autoimună a căilor biliare, stadiul final, CBsecundară	↑	↑	↑	N sau ↑	↑	↑
Colestază intracelulară cu dereglarea citoscheletului și necroza hepatocitelor (hepatite de etiologie diversă, sepsis, infecții bacteriene)	N	↑ < 2,5	↑ sau N	N	↑	↑
Tulburarea metabolismului și a componentei acizilor biliari (colestaze idiopatică, colestază intrahepatică benignă reversibilă, colestaza gravidelor)	N	↑ sau N	↑ sau N	↑	N	↑
Orice variantă a colestazei intra- și extrahepatice, combinată cu hipofosfatazia congenitală sau hipotireoză, sau anemie pernicioasă	↑ sau N	↑ sau N	↑ sau N	↑ sau N	↑	N
Colestaza lipsește. Atenție asupra patologiilor osoase, hipertireozei, tumorilor maligne, insuficienței cardiace, gravidității, organismului în creștere, ș. a.	N sau ↑	N	N	N	N	↑

## CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

Colestază cronică granulomatoasă și boală inflamatorie distructivă a canalelor biliare interlobulare și septale, probabil produsă prin autoimunitate cu potențial progresiv spre ciroză, sau asociată cu ciroza.

### Aspecte clinice

În mod obișnuit afecțiunea apare la femeii de vârstă mijlocie. Ea poate rămâne asimptomatică mulți ani, fiind descoperită întâmplător cu ocazia apariției unor teste de laborator normale. Îndată ce pacienții devin simptomatici, adesea se plâng de prurit și oboseală. Icterusul, ascita și hemoragiile prin rupturi de varice, apar după o evoluție de lungă durată, dar pot să fie și primele semne de boală. Progresia afecțiunii variază, supraviețuirea fiind între 5 și 20 de ani.

## COLANGITA PRIMARĂ SCLEROZANTĂ

Inflamație cronică fibrozantă progresivă a canalelor biliare extrahepatice și intrahepatice, ducând la ciroza biliară și insuficiență hepatică, cauza este necunoscută.

### Aspecte clinice

Boala afectează cel mai adesea bărbați tineri și se manifestă cu o oboseală accentuată, prurit și, eventual icter, hepatosplenomegalie adeseori). Colangiografia retrogradă pune în evidență stricturi circulare incomplete distribuite difuz în canalele biliare intra- și extrahepatice

# CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

- ✓ CBP din punct de vedere clinic reprezintă o patologie colestatică cronică, care afectează mai frecvent femeile de vârstă medie și este asociată cu prezența anticorpilor antimitocondriali (AMA).
- ✓ Altă caracteristică a CBP este combinarea frecventă cu diverse patologii și sindroame autoimune și o combinație aproape unică de complicații, condiționate de colestază.
- ✓ Din punct de vedere histologic, CBP se caracterizează prin distrucția ducturilor biliare interlobulare și septale, inflamație portală și periportală cu dezvoltarea fibrozei, și în final – a cirozei.

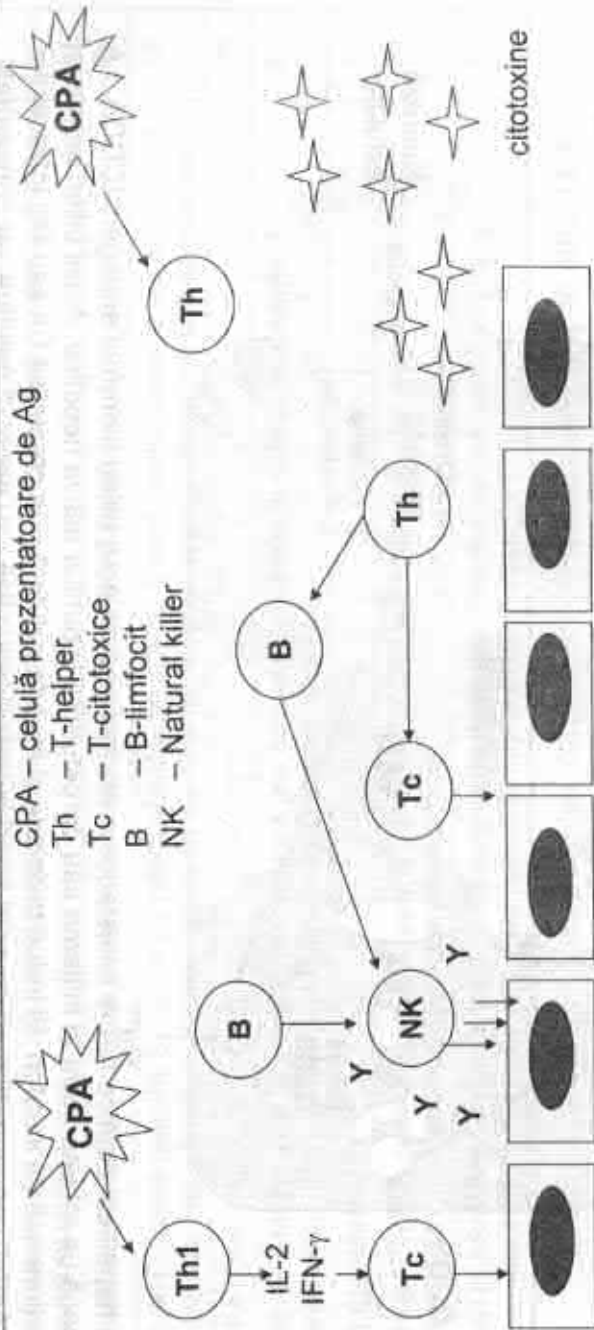
## Epidemiologie

- 90% dintre toți pacienții sunt femei de vârstă medie;
- CBP a fost descrisă în toate zonele geografice;
- Răspândirea medie a CBP este de 40-150 cazuri la 1 mln populație;
- Posibilitatea dezvoltării CBP la rudele apropiate este de 570 ori mai mare decât în populație;
- A fost stabilită asocierea CBP cu haplotipurile HLA B8, DR3, DR4, DR2, caracteristice pentru diferite patologii autoimune.

## ETIOPATOGENIE

Fenomenul imunopatogenic de bază în CBP este formarea AMA (însă titrele lor nu corelează cu gravitatea, cu stadiul și cu viteza progresării maladiei). Antigenele, recunoscute de AMA, se localizează preponderent pe membrana internă a mitocondriilor, dar s-a demonstrat posibilitatea expresiei lor și pe suprafața luminală a celulelor epitelului biliar. În calitate de țintă imunodominantă se prezintă subunitatea E2 a complexului piruvat-dehidrogenazei (E2-PDH).

# MECANISMELE POSIBILE ALE DISTRUCȚIEI IMUNE A EPITELIULUI BILIAR ÎN CBP



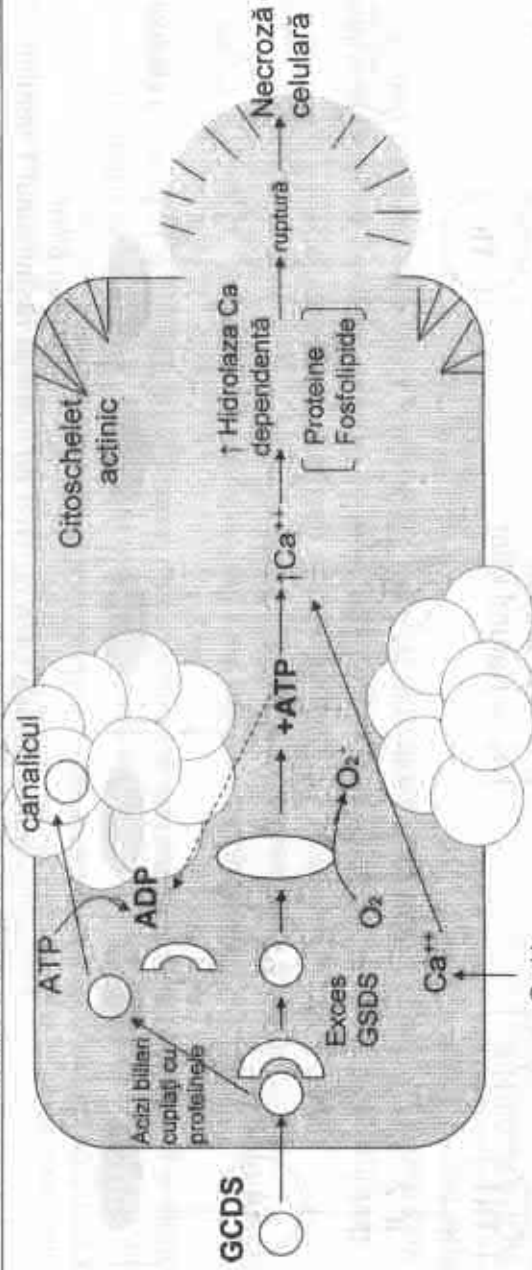
Mecanismele posibile ale distrucției epitelului biliar în CBP:

- Interacțiunea CPA cu Th-1 cu inducția răspunsului T-celular;
- Interacțiunea Th cu antigenele HLA cl.II exprimate pe colangiocit (distrucția de către Tc sau NK);
- Lezarea celulei de către citokinele inflamatorii, secretate în rezultatul interacțiunii CPA cu Th.



## MECANISMELE INCRIMINATE ÎN NECROZA HEPATOCITARĂ DE CĂTRE SĂRURILE BILIARE TOXICE

(chenodeoxicolat conjugat – GCDC) (Balisteri)



În hepatitele cronice forme colestactice – acumularea de acizi biliari hidrofobi endogeni (CDCA, LA) joacă un rol important în inițierea sau perpetuarea leziunilor active hepatice. Acizii biliari acumulați acționează ca ionofori. Ei induc toxicitate și moarte celulară prin creșterea Ca sau Mg intracelular.

Astfel, concentrații mari de acizi biliari hidrofobi induc liză sau necroză celulară, iar concentrații scăzute duc la apoptoza hepatocitelor. Retenția acizilor biliari în colestază duce la disfuncție mitocondrială și scăderea fosforilării oxidative ce determină depleție de ATP.

Acidul UDC are efect hepatoprotector, exercitat prin înlocuirea acizilor biliari hidrofobi.

## SEMNELE CLINICE ÎN CBP

SIMPTOMELE		%
ASIMPTOMATIC		25
ASTENIE GENERALĂ	– din cauza lipsei de specificitate este puțin informativă	65
PRURIT	– poate precede cu câțiva ani tabloul desfășurat al bolii. Uneori pruritul apare la etape mai târzii ale bolii. La etapa finală, cu semne majore de insuficiență hepatică, pruritul devine mai slab sau dispare.	55
HEPATOMEGALIA		25
HIPERPIGMENTAȚIE tegumentară	– regiunea mai frecvent pigmentată în cafeniu este spațiul interscapular, dar se poate răspândi pe toată suprafața corpului.	25
SPLENOMEGALIE		15
ICTER	– un icter care progresează rapid la un bolnav cu CBP are semnificație de prognostic nefavorabil și denotă progresarea insuficienței hepatice.	10
XANTELASME	– sunt condiționate de depunerile de lipide. Mai frecvent se localizează pe pleoape. Rar se formează xantome tendinoase, care împiedică mișcările în articulații.	10

În stadiul desfășurat deseori tabloul clinic este dominat de **complicațiile colestazei:**

**Osteoporoza (50%)** – Se dezvoltă ca consecință a tulburărilor de absorbție a vitaminei D și a calciului. Se manifestă prin osalgii, fracturi patologice, căderea dinților.

**Sindromul hemoragic** – Survine în rezultatul reducerii funcției hepatice, dar și a tulburărilor de absorbție a vitaminei K.

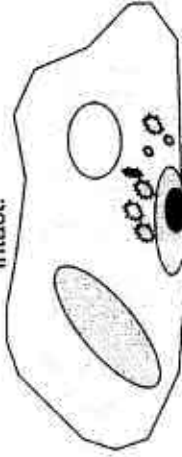
Sunt posibile și semnele hipovitaminozei A, uneori are loc steatoza, poate fi malabsorbția. Frecvent se semnalează pruritul cutanat (50%), hipercolesterolemia (85%).

## TABLOUL HISTOLOGIC AL CBP

Din punct de vedere histologic, CBP reprezintă o colangită nesupurativă destructivă, evoluția căreia poate fi împărțită în 4 stadii:

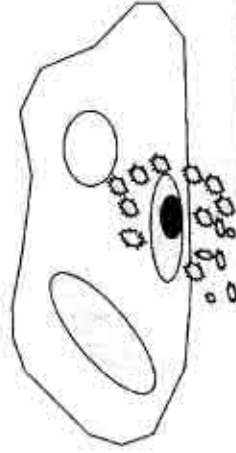
**stadiul 1** – portal, stadiul lezării ducturilor biliare. Se caracterizează prin destrucție inflamatorie a ducturilor interlobulari și septali, cu diametrul sub 100 mcm.

Caracter de focar. Poate fi necroză a regiunii periductale. Infiltratele tracturilor portale sunt prezentate de limfocite, cu incluziuni nesemnificative de neutrofile și eozinofile. Parenchimul hepatic este intact.



**Stadiul 2** – proliferare ductală, stadiul periportal. Infiltratul inflamator se extinde de la tractul portal spre centrul lobulului (hepatită interstițială), apar necroze în trape.

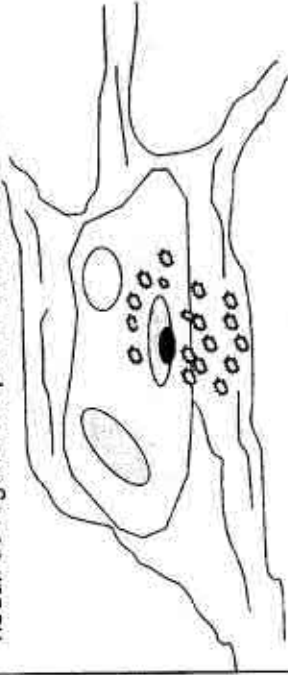
Are loc distrucția ductelor biliare cu proliferare.



**Stadiul 3** – modificări fibrotice fără noduli de regenerare. Se păstrează infiltratele portale și centrolobulare.



**Stadiul 4** – ciroză. Se dereglează structura lobulară, apar noduli de regenerare pe fundalul modificărilor fibrotice.



## DIAGNOSTICUL CBP

### s. colestază

- Creșterea **fosfatazei alcaline** (semn caracteristic) – de obicei peste valori de 3 ori supra normă. Dar pot fi și pacienți cu FA normală, dar cu prezența AMA și histologie tipică. Nivelul FA nu are semnificație de prognostic, dar scăderea lui în dinamică dovedește răspunsu pozitiv la tratament.
- Creșterea **GGTP** și a altor **enzime de colestază** (leucin-aminopeptidazei, 5'-nucleotidazei).
- **Hiperbilirubinemia** severă nu este caracteristică, cu excepția stadiilor terminale. Creșterea nivelului de bilirubină reflectă decompensarea funcțiilor hepatice și este un indice de prognostic nefavorabil.
- **Hipercolesterolemia** e caracteristică sindromului de colestază.

### s. citoliză

- De obicei **ALT și AST** cresc moderat. În cazurile cu creșteri marcate, de 5-6 ori supra normă, este necesar de exclus alte cauze de afectare hepatică, cum ar fi virusurile hepatice, medicație toxică, sindroame încrucișate HAI/CBP.

### s. Imuno-inflamator

- **Hipergamaglobulinemia**, cu predominarea fracției IgM.
- Markerul serologic de bază este **AMA în titre 1:40 și mai mult**. Uzual se determină AMA sumar, dar pentru CBP este elaborarea Ac către Ag membranei interne a mitocondriilor M2, care reprezintă subunitatea E2 a complexului piruvat dehidrogenazei. Ac către M4 dau dovadă de sindrom overlap cu HAI, către M8 – de forma CBP cu evoluție rapid-progredientă.
- Apariția AMA este posibilă și în alte patologii: Ac către M3 apar în hepatita medicamentoasă, AMA M5 – în colagenoze.

### INSTRUMENTALE

Prin USG și CTG se apreciază existența unei suferințe hepatice, gradul HTP, semnele de obstrucție biliară, vizualizarea tumorilor cu localizare hepatică și extrahepatică. La 15% dintre pacienții CBP se apreciază ganglionii limfatici în hilul hepatic mărit și moderat. Dar dimensiunile lor rămân stabile timp îndelungat. Informație utilă este furnizată de **PBH** cu efectuarea analizei histologice a biopsatului.

## OBSTRUCȚIA BILIARĂ EXTRAHEPATICĂ

Concremenți  
Stricturi  
Tumori

Se folosesc metode instrumentale (USG, CTG, RMN, colangiografie). Important – lipsa AMA și tabloul histologic necaracteristic pentru CBP.

## COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMARĂ

Deseori se combină cu colita ulcerosă nespecifică, AMA – rar în titru diagnostic. La biopsie – fibroză concentrică. Informativă – CPGR, care depistează stricturi caracteristice ale ductelor biliare.

## HEPATITA MEDICAMENTOASĂ

Cauze frecvente ale colestatiei medicamentoase cu formare de granuleme pot fi estrogenii, anabolizantele steroidiene, fenotiazinele, sulfanilamidele, acidul clavulanic, narcoticele.

## HEPATITA AUTOIMUNĂ

La 1/4 dintre bolnavii cu HAI se depistează AMA, dar într-un titru redus. În 20% cazuri de HAI infiltratul inflamator cuprinde ductele biliare – dificultăți de diferențiere histologică. Uneori CBP nu poate fi separată net de HAI și vorbim atunci despre overlap sindrom.

## HEPATITA CRONICĂ VHC

HCV poate avea semne histologice comune cu CBP – inflamație granulomatoasă cu implicarea ductulelor biliare. AMA de obicei sunt negative.

## COLANGITA AUTOIMUNĂ

Tabloul clinic, biochimic și histologic este similar CBP, dar lipsesc AMA.

## SARCOIDOZA

Diagnosticul diferențial este dictat de modificările granulomatoase din CBP. În sarcoidoză la R-grafie toracică se depistează schimbări caracteristice, nodulii limfatici în hilurile pulmonare. Nu se exclude posibilitatea de combinația CBP cu sarcoidoza.

## TRATAMENTUL CBP

Deoarece cauza dezvoltării CBP încă nu este elucidată, tratamentul etiologic nu este posibil de efectuat. Tratamentul patogenetic are ca scop încetinirea progresării maladiei, creșterea longevității și a calității vieții bolnavilor.

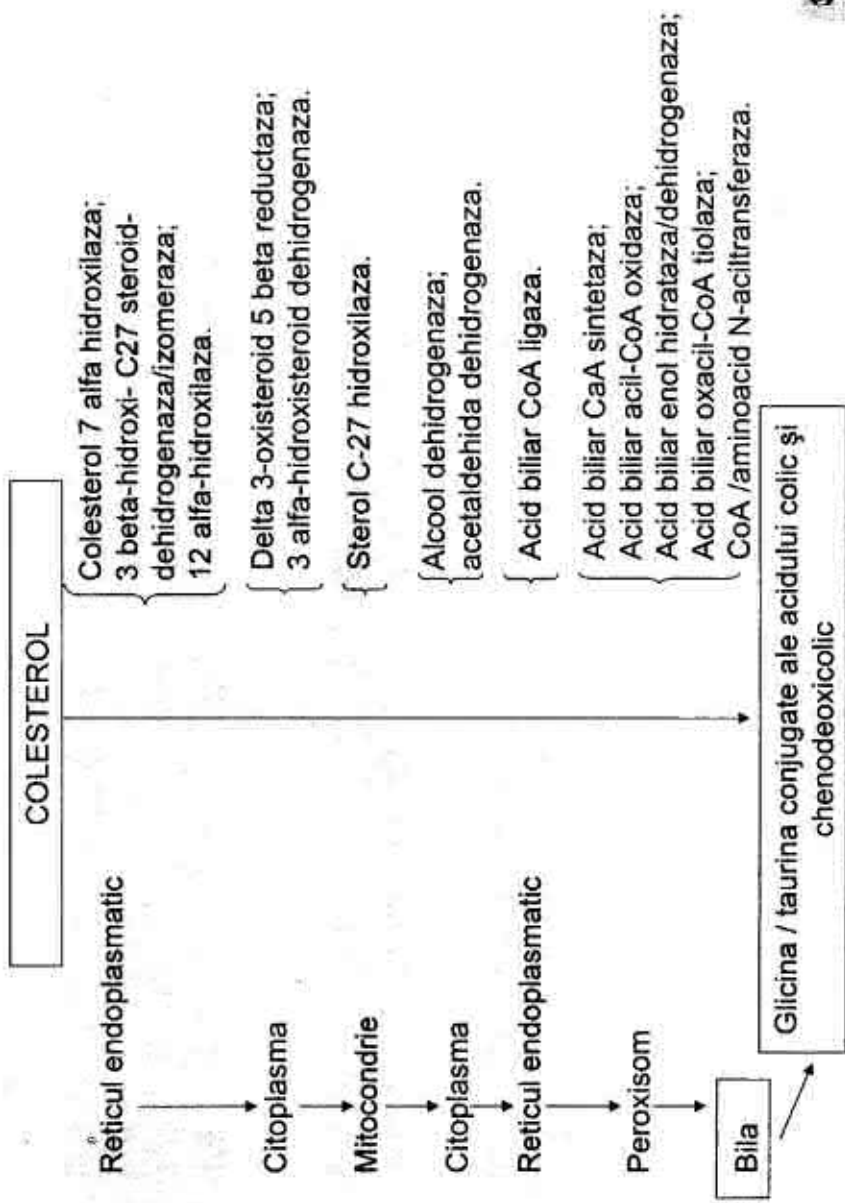
### REMEDIILE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL PATOGENETIC AL CBP

PREPARATUL	EFICACITATEA	EFECTELE SECUNDARE
Corticosteroidii	Posibilă	+
Azatioprina	Minimală	±
Ciclosporina	0	++
D-penicilamina	0	++
Metotrexat	În studiu	+
Colhicina	Minimală	0
Chlorambucil	Minimală	++
Malotilat	0	0
Talidonid	0	++
<b>AUDC</b>	Demonstrată	0

# ASPECTELE TRATAMENTULUI PATOGENETIC ÎN COLESTAZA INTRAHEPATICĂ

MECANISMUL COLESTAZEI	ETIOLOGIA	PREPARATUL DE ELECTIE
1. Reducerea permeabilității (fluidității) membranei hepatocitare bazolaterale și/sau canaliculare	Afectarea alcoolică și medicamentoasă a ficatului, graviditate	Heptral (ademetionin-1,4-butan-disulfonat)
2. Inhibiția Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATP-azei și a altor transportori membranari	Leziuni hepatice medicamentoase, infecții bacteriene (mai ales endotoxinele)	Heptral
3. Destrugerea citoscheletului hepatocitar, tulburarea transportului vezicular	Hepatitele virale, alcoolice, medicamentoase, cirozele hepatice, endotoxemiile, sepsisul, colestaza reversibilă benignă	Heptral
4. Tulburarea formării micelilor de bilă, modificarea componentei acizilor biliari	Colestazele idiopatice, patologii intestinale cu dereglarea componentei normale a florei microbiene intestinale, alimentație parenterală, sindromul Cellveger	AUDC
5. Tulburarea integrității canaliculare (membrane, microfilamente, joncțiuni intercelulare)	Medicamente, contracepție orală, infecții bacteriene, boala Beiler	Heptral
6. Lezarea integrității epitelului căilor biliare și a permeabilității lor	CBP, CPS, colangita sclerozantă secundară, stare după transplant hepatic, ductopenie idiopatică, atrezie biliară, boala Hodgkin	AUDC, poate fi combinat cu Heptral

# METABOLISMUL ACIDULUI URSODEOIXICOLIC

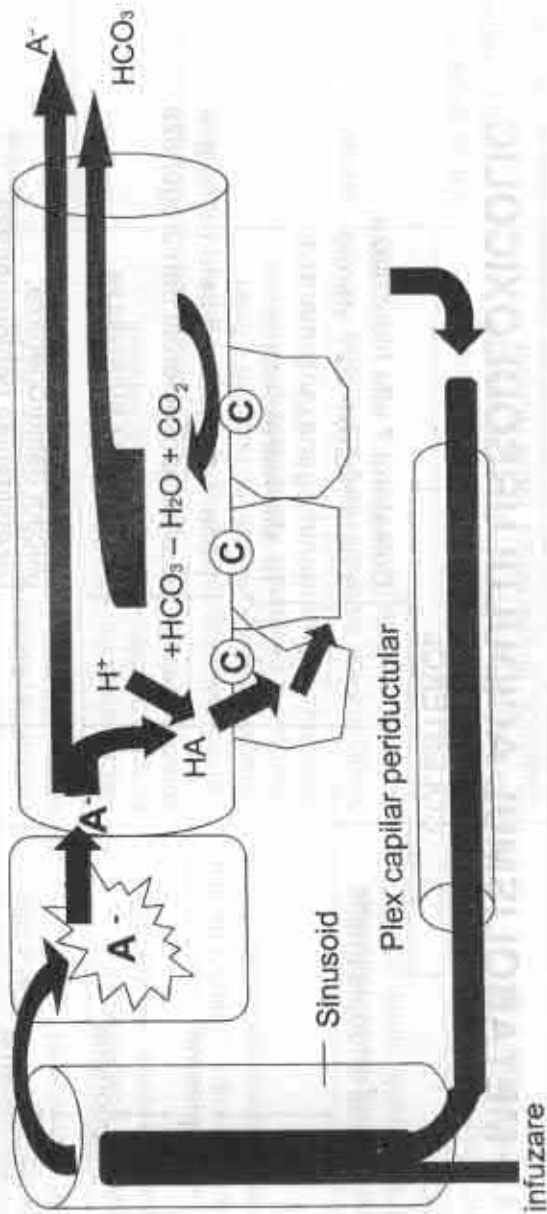




## IPOTEZA ȘUNTULUI COLEHEPATIC AL UDCA (după Balistrieri)

Absorbția UDCA se produce în jejunul proximal și ileon prin difuzie pasivă, cu sângele venos portal este transportat spre ficat și aici se conjugă cu glicina sau taurina. UDCA conjugat este secretat în bilă, pentru ca apoi, în ileonul terminal, să fie reabsorbit prin transport pasiv și să ajungă din nou la ficat.

Datorită faptului că distribuția lui este limitată în teritoriul circulator enterohepatic, el poate fi considerat un medicament specific acestui teritoriu "enterohepatic".



## MECANISMELE ACȚIUNII AUDC

### EFFECT COLERETIC

- Eliminarea acizilor biliari hidrofobi prin concurrentă cuplare de către receptorii ileonului;
- Stimularea excitozei în hepatocite prin activarea  $\alpha$ -proteinkinazei dependente de Ca, cu reducerea concentrației de acizi biliari hidrofobi;
- Inducerea colerezei bicarbonate, stimulatoare a eliminării acizilor biliari hidrofobi în intestin.

### EFFECT CITOPROTECTOR

AUDC se integrează în stratul fosfolipidic al membranei celulare, cu stabilizarea acesteia și rezistența mai mare față de factorii agresivi.

### EFFECT ANTIAPOPTOZĂ

Reducerea concentrației de Ca ionizat în celule preîntâmpină eliberarea citocromului C din mitocondrii și blochează activarea caspazelor și apoptoza colangiocitelor.

**ACȚIUNE**  
**IMUNOMODULATORIE**  
Reduce expresia moleculelor HLA cl.I pe hepatocite și a HLA cl.II pe colangiocite, reduce producerea de citokine inflamatorii (IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ ).

**EFFECT**  
**HIPOCOLESTEROLEMIANT**  
Reduce absorbția colesterolului din intestin, inhibă sinteza colesterolului în ficat și excreția lui în bilă.

### EFFECT LITOLITIC

Reducerea calităților litogene ale bilei prin formarea de cristale lichide cu molecule colesteroice, preîntâmpină formarea și dizolvă calculii biliari colesterinici.

# TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR CBP

## Pruritul cutanat

Antihistaminice;  
Cholestiramina;  
AUDC (Ursfolk);  
Inductorii oxidării microsomale hepatice (Fenobarbital, Rifampicina, Flumecinol);  
Antagoniști opiacei (Naloxona, Nalmefena);  
Iradieră cu raze UF;  
Metode extracorporale (hemosorbție, plasmafereza).

## Osteopenia – osteoporoza, osteomalacia

În patogeneza reducerii densității osoase, rolul primordial îl revine tulburării de formare a țesutului osos și mai puțin – resorbției exagerate.

Bolnavii cu CBP necesită determinarea periodică a nivelului de vitamină D, cu substituția farmacologică în caz de necesitate. Dozele recomandate: 25-50 mii UI per os 3 ori/săptămână.

Este importantă optimizarea efortului fizic, aportul alimentar de calciu.

Calcitonina (inhibă resorbția osoasă) nu este eficientă în osteoporoza colestatică.

Sunt relații despre administrarea Fluoridului de sodiu.

Hormonii estrogeni sunt bineveniți în colestaza postmenopauză.

Bifosfonatele (Alendronat, Etidronat) – sunt preparate cu perspectivă în tratamentul osteoporozei colestatice, dar la administrarea lor crește riscul ulcerelor esofagiene la bolnavii cu HTP.

## Deficitul de vitamine liposolubile

Vitaminele A, D, E, K se vor administra în funcție de gradul deficienței.

## Hipercolesterolemia, hiperlipidemia

AUDC  
Prevastin – inhibitorul sintezei colesterolului

## Steatoarea

Tratamentul se efectuează în funcție de mecanismul dezvoltării acesteia: insuficiența funcției exocrine a pancreasului, celiakia, disbioza intestinală.

## COLANGITA PRIMARĂ SCLEROZANTĂ

Este o patologie cronică colestatică, caracterizată prin inflamație difuză și fibroza ductelor biliare intra- și extrahepatice, cu dezvoltare în final a cirozei biliare secundare.

**ETIOPATOGENEZA** Etiologia CSP nu este cunoscută. Există un șur de factori cu rol etiopatogenic: infecțiile bacteriene și cele virale, predispoziția genetică, reacțiile autoimune.

### **Infecția bacteriană:**

Au fost formulate ipoteze privind rolul patogenic al penetrării bacteriilor, toxinelor bacteriene sau a acizilor biliari toxici prin peretele intestinal în circulația portală. Bacteriemia sau toxinemia cronică pot iniția sau menține inflamația tractului biliar, care la rândul său va produce fibroză. Însă lipsesc date convingătoare pentru rolul-cheie al bacteriemiei sau toxinemiei în etiopatogeneza CPS.

### **Infecția virală:**

Prin numeroase studii au fost excluse virusurile hepatice A, B, C, ca factori etiologici. Pentru rolul citomegalovirusului de asemenea nu sunt destule rezultate convingătoare – pentru CMV nu este caracteristică afectarea ductelor biliare mari cu fibrozare, în plus la pacienții cu CPS nu se depistează modificări histologice caracteristice pentru infecție CMV. Sunt date precum că retrovirusul tip-3 este capabil să inducă colangită și atrezie biliară la șoareci și primare.

### **Predispoziția genetică:**

S-a demonstrat asocierea CPS cu haplotipurile HLA A1, B8, DR3, DR2, DRw52a. De asemenea este o legătură cu alelele HLA DRB1\*1301, DQA1\*0103, DQB1\*0603. Progresarea mai rapidă a maladiei a fost observată la pacienții cu haplotipul DR4.

## MECANISMELE AUTOIMUNE ÎN CPS

Majoritatea autorilor susțin ipoteza priorității mecanismelor imune în patogeniza CPS.

### Tulburările imunității umorale în CPS:

- Hipermaglobulinemia cu predominarea fracției IgM;
- Titre crescute ale autoanticorpilor (ANA, SMA, pANCA etc.);
- Nivel crescut al CIC-urilor și al complexelor imune biliare;
- Perturbarea clearance-ului complexelor imune;
- Activarea sistemului complementului.

Prezintă interes existența epitopilor comuni pentru epiteliul colonului și al ductelor biliare. Iar pANCA poate fi considerat marker al CPS asociată sau neasociată cu CUN.

### Modificări ale imunității celulare în CPS:

- ↓ numărului total de T-limfocite circulante, cu reducerea neproportională a celulelor CD8+ (citotoxice), creșterea raportului CD4+/CD8+;
- ↑ cantității relative a CD4+ în sânge la stadiul de ciroză;
- ↑ cantități absolute și relative a B-limfocitelor periferice;
- ↑ cantități absolute și relative a γδ-T-limfocitelor în sângele periferic și în zona tracturilor portale;
- dominarea segmentului Vβ3 al receptorului T-celular al T-limfocitelor, care infiltrază ficatul.

## CLINICA CPS

Mai frecvent CPS se dezvoltă la bărbați de vârstă medie (2/3 cazuri).

Diagnosticul deseori este suspectat la depistarea cifrelor înalte ale fosfatazei alcaline într-un examen biochimic ocazional. În alte cazuri – după decompensarea cirozei. Deseori apar suspexții în privința CPS la bolnavii cu CUN în prezența modificărilor biochimice.

Tabloul clinic al CPS include icter, prurit, dureri abdominale, slăbiciuni generale, febră, pierderi în greutate (în diverse combinații).

Un semn frecvent este hepatomegalia (55%), icterul (45%), splenomegalia (35%), hiperpigmentația (25%), excoriații (21%). Xantelasmaele sunt rare.

## DIAGNOSTICUL

**Metode biochimice** Pentru CPS este caracteristic sindromul de colestază. Fosfataza alcalină depășește norma mai mult de 2 ori. Transaminazele serice cresc la 90% din bolnavi. Crește nivelul bilirubinei. A fost constatată creșterea cuprului seric și hepatic, a ceruloplasminei serice și a eliminării cuprului cu urina.

### Metode serologice

Frecvent are loc hipergamaglobulinemia (30%) cu predominarea fracției IgM (40-50%). Este posibilă eozinofilia (5%). Rar – autoanticorpi: antinucleari (6%), anti-mușchi netezi (11%), antimitocondriali în titru scăzut (5%), iar **PANCA se depistează la 80% bolnavi.**

### Metode instrumentale

CPGR permite vizualizarea tractului biliar. Pentru CPS sunt caracteristice stricturi inelare multifocale intra și extraductelor biliare, alternante cu sectoare normale sau puțin dilatate – semnul mătăniilor.

Modificările ductelor biliare extra- și intrahepatice se caracterizează prin îngroșarea și fibrozarea pereților, combinată cu infiltrate inflamatorii. Însă acest tablou nu este specific și nu diferențiază CPS de stricturnile benigne postoperatorii.

În stadiile precoce ductulii de calibru mic, intrahepatic prezintă proliferare și edem în unele dintre tracturile portale și dispariția în altele, deseori combinată cu pericolangită fibrozantă. În cazurile de depistare a semnelor caracteristice și pentru obstrucția biliară extrahepatică, diagnosticul de CPS se stabilește prin complianța criteriilor de diagnostic.



Ductul biliar în CPS: este înconjurat de țesut conjunctiv.



Această microfotografie demonstrează fibroză portală în CPS. Hepatocitele sunt normale.

În stadiile avansate ale bolii progresează fibroza, care transformă ductele biliare în benzi de țesut conjunctiv. Modificările parenchimului hepatic nu au valoare diagnostică pentru CPS, dar reprezintă criterii de prognostic. Din aceste considerente, clasificarea pe stadii a CPS se bazează pe modificările parenchimului hepatic. Histologic se deosebesc 4 stadii ale CPS (similar celor din CBP): portală, periportală, septală și cirotică.

## STADIILE HISTOLOGICE ALE CPS

<p><b>STADIUL 1</b> (portal)</p>	<p>Hepatita portală și/sau modificarea ductelor biliare. Inflamația periportală lipsește sau este minimală. Tracturile portale nu sunt dilatate.</p>
<p><b>STADIUL 2</b> (periportal)</p>	<p>Fibroză și/sau inflamație periportală (necrozele pot lipsi). Tracturile portale dilatate. Semne secundare: edem și fibroză a tracturilor portale, proliferarea ductelor biliare, colangită fibrozantă, limfocitară sau polimorfă.</p>
<p><b>STADIUL 3</b> (septal)</p>	<p>Fibroză septală cu necroze în punte sau fără necroză. Semne secundare: modificări avansate ale ductelor biliare sau dispariția lor, necroze în trepte, acumulări de cupru.</p>
<p><b>STADIUL 4</b> (cirotic)</p>	<p>Ciroză biliară. Semne secundare: aceleași (stadiul 3); deseori – lipsa ductelor biliare de calibrul mic.</p>



## CRITERIILE DIAGNOSTICE ALE CPS

- Modificări tipice colangiografice; —————→
- Semne clinice pentru CUN sau BC în anamneză, semne de coleastăz;
- Semne biochimice (markerii colestazel peste 3 ori de la normă timp de 6 luni și mai mult);
- Semne histologice (pericolangita fibrozantă);
- Excluderea cauzelor colangitei sclerozante secundare:

- Tumori ale ductelor biliare (cu excepția cazurilor de diagnostic CPS anticipat);
- Intervenții chirurgicale asupra căilor biliare;
- Coledocolitiază;
- Anomalii înăscute ale căilor biliare;
- Colangiopatia HIV;
- Structura ischemică a ductelor biliare;

- Structura toxică a ductelor biliare ca urmare a introducerii intraarteriale de Fluoxuridină.

**CPS a ductelor mici** – reprezintă o formă rară (până la 20% dintre pacienți). La acești bolnavi lipsește criteriul diagnostic de bază al CPS – modificările tractului biliar pe colangiogramă. Aceasta impune necesitatea efectuării biopsiei hepatice și excluderea altor cauze de coleastăz intrahepatică.

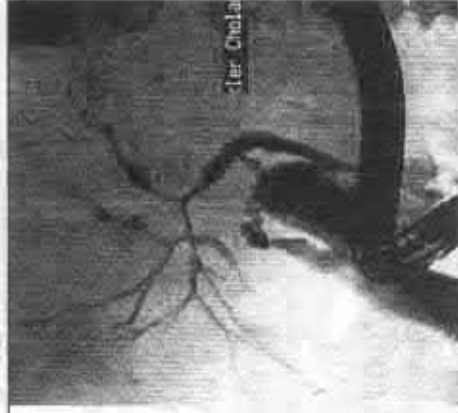


Fig. 10.10.1

CPGR – Semnul "mătăniilor"

## Complicațiile colestazei

## COMPLICAȚIILE CPS

## Complicațiile cirozei

Sunt analoge celor din CBP: osteoporoză (hipovitaminoză D, hipocalcemie), hipovitaminoză A, K, steatoze, malabsorbție.

Pentru stadiul final al CPS sunt caracteristice toate complicațiile cirozei hepatice decompensate: hemoragii din varicele esofagiene, ascita, encefalopatia hepatică, infecții bacteriene.

### Complicații specifice

#### Colelitiaza

Se dezvoltă la circa 30% bolnavi CPS. După componența sa calculii pot fi colesterolici (din cauza colestazei cronice) și pigmentari (din cauza infecției bacteriene recidivante a căilor biliare). Calculii la rândul său favorizează dezvoltarea colangitelor. Deoarece calculii ductelor biliare nu sunt întotdeauna detectabili echografic, primul episod de colangită bacteriană servește ca indicație pentru CPGR. Tratamentul include colecistectomie sau extracție de calculi sau terapia cu preparatele AUDC.

#### Stricturele căilor biliare

Se întâlnesc la 15-20% din bolnavi. Locul de preferință este joncțiunea ductelor biliare drept și stâng, dar poate fi afectat și ductul hepatic comun, coledocul. Stricturele se manifestă prin episoade de colangită bacteriană. În prezența unei stricturi importante, este necesar examenul citologic pentru a exclude colangiocarcinomul. Tratamentul stricturilor benigne include dilatarea cu balonul, stenturi biliare, reconstrucția chirurgicală a căilor biliare. Tratamentul chirurgical al stricturilor este indicat numai în stadiile precirolice CPS.

#### Angiololita bacteriană

Se tratează cu antibiotice cu spectru larg. Se relatează despre eficiența ciprofloxacinei.

#### Varice peristomale

Este o complicație specifică a HTP în regiunea ileostomei la bolnavii cu portocolonectomie în CUN. Hemoragia este de obicei masivă. Sclerozarea este ineficientă.

#### Colangiocarcinom

Se dezvoltă la 5-20% dintre bolnavii CPS în stadiul cirotic. Nu este asociată cu vârsta, sexul și forma CPS. Diagnosticul precoce este dificil.

## TRATAMENTUL CPS

Tratament etiologic lipsește. Se recurge la terapie patogenetică.

În acest scop sunt utilizate preparatele:

-Imunosupresoare (corticosteroidii, azatioprina, metotrexat, ciclosporina, tacrolimus);

-Complexoni (D-penicilamina);

-Antifibrozante (colhicina);

-**AUDC (Ursofalk)** 13-15 mg/kg corp timp de un an și mai mult.

Însă efectul terapeutic al majorității preparatelor se limitează la unele ameliorări ale indicilor biochimici, fără o influență marcată asupra longevității. AUDC reduce semnificativ pruritul cutanat, fapt care ameliorează mult calitatea vieții bolnavilor cu CPS.

Transplantul de ficat ortopic a permis un prognostic mai favorabil pentru bolnavii cu CPS. Rezultatele nesatisfăcătoare s-au semnalat printre bolnavii cu CUN și cu nivel înalt al creatininei serice.

### Tratamentul chirurgical:

Proctocolectomia – la bolnavii cu CPS asociată cu CUN nu a obținut rezultate pozitive în vederea stopării progresării CPS nici în aspect clinic, biochimic, histologic al modificărilor hepatice, dar nici nu a influențat longevitatea acestor bolnavi (J.R.Cangemi, 1989). Indicațiile către această operație se limitează la ineficacitatea tratamentului terapeutic al CUN cu risc înalt de malignizare.

## TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR CPS

COLESTAZA CRONICĂ	PRURIT CUTANAT	Colectiramina, fenobarbital, <b>AUDC</b> , antihistaminice, rifampicina, antagoniștii receptorilor opiacei, fototerapia, plasmafereza, transplant hepatic
	STEATOREA	Excluderea insuficienței pancreatice, celiachiei, reducerea lipidelor în alimentație, trigliceridele cu lanț mediu, vitamine liposolubile
	OSTEOPOROZA	Calciu, vitamina D, estrogeni, bifosonați, fluorid de sodiu
CIROZA DECOMPENSATĂ ȘI HIPERTENSIUNE PORTALĂ	ENCEFALOPATIA HEPATICĂ	Lactuloza, limitarea proteinelor, transplant hepatic
	ASCITA, PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ	Reducere de sodiu, paracenteza, diuretice, antibacteriene, transplant hepatic
	HEMORAGIE DIN VARICE ESOFAGIENE	Beta-blocante, sclerozarea și ligaturarea venelor, TIPS, transplant hepatic
COLELITIAZA		Colecistectomia, extragerea calculilor din ducturi
STRICTURI BILIARE, COLANGITA BACTERIANĂ		Dilatație endoscopică, stenturi, lavaj biliar, antibacteriene, operații de reconstrucție
COLANGIOCARCINOM		?rezezie ?transplant de ficat
VARICOZA VENELOR PERISTOMALE		Revizia ileostomei, scleroterapia, TIPS

**Bibliografie:**

1. **Aduji S., Dumbrava V., Procopișin V.** Utilizarea rațională a medicamentelor în tratamentul hepatitelor (recomandări metodice pentru medici și farmaciști). – Chișinău, 2002: 64
2. **Agarwal N., Handa R., Acharya S.K. et al.** A study of autoimmune markers in hepatitis C infection. // *Indian J Med Res* 2001 May; 113: 170-4
3. **Ahmad S. Abdulkarim, Hong Cao, Bing Huang and Mark A. McNiven.** The large GTPase dynamin is required for hepatitis B virus protein secretion from hepatocytes.// *Journal of Hepatology*, 2003, 38 (1): 76-83
4. **Alessandria C., Wilma Debernardi Venon; Marzano A., Barletti C., Fadda M., Rizzetto M.** Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2 // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (12): 1363-1369
5. **Andreani T., Serfaty L., Chazouillères O., Poupon R.** Combination therapy of chronic viral hepatitis B with lamivudine and interferon: better than what? // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (4): 572-573
6. **Arrese M., J. Karpen S.J.** HNF-1 alpha: have bile acid transport genes found their "master"? // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (1): 142-145
7. **Baluyut A.R., Sherman S., Lehman G., Hoen H., Chalasani N.** Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis.// *Gastrointest. Endosc.*, 2001, 53: 308-312
8. **Boisvert J., Kunkel E.J., Campbell J.J.** Liver-infiltrating lymphocytes in end-stage hepatitis C virus: Subsets, activation status, and chemokine receptor phenotypes.// *Journal of Hepatology*, 2003, 38 (1): 67-75
9. **Bondari A., Popescu M.** Rezonanța magnetică în explorarea bolnavului hepatic. // *Revista Română de hepatologie*. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 45
10. **Buligescu L., Ceaușu E., Anghel M.** Tratamentul antiviral în hepatite. // *Revista Română de hepatologie*. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 59
11. **Buligescu L.** *Tratat de hepatogastroenterologie*. Vol. II. – București, 1999: 991
12. **Brunetto M.R. et al.** Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 263-270
13. **Butur G., Ceaușu M., Ardeleanu C., și al.** Particularitățile răspunsului imun celular în infecțiile cronice cu virusuri hepatice. //

- Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 48
14. **Byung Chul Yoo, Joong-Won Park, Hyung Joon Kim, et al.** Precore and core promoter mutations of hepatitis B virus and hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B in Korea.// *Journal of Hepatology*, 2003, 38 (1): 98-103
  15. **Camplo B.** Cirrhose et infections.// *Hépato-Gastro*, 2002, 9 (4): 267-72
  16. **Carrascal C.G.** Falla hepática fulminante.// *Revista colombiana de gastroenterología*, 2002, 16: xxx
  17. **Carreno V.** Present treatment expectations and risks of chronic hepatitis C. // *Clin Microbiol Infect* 2002 Feb; 8(2): 74-9.
  18. **Cassiman D., Libbrecht L., Desmet V., Deneef C., Roskams T.** Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 200-209
  19. **Ciotaru D., Ursaciuc C., Surcel M., Barac D.** Teste de imunitate umorală în hepatitele cronice postvirale și hepatitele autoimune. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 48-49*
  20. **Clerici C., Distrutti E., Gentili G., et al.** Interferon plus ursodeoxycholic acid versus interferon in the treatment.// *Minerva med*, 1997, 88(5): 219-225
  21. **Cojocaru C.** Semnificația fierului în hepatopatiile cronice.// *Revista pentru educație medicală continuă. Gastroenterologie*, 2001, 1(2): 91-95
  22. Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C// *Hépato-Gastro*, 2002, 9(4): 297-307,
  23. **Constantinescu I.** Evaluarea virusologică a pacientului hepatic. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 47*
  24. **Córdoba J.** Solving hemochromatosis with knock-out mice. // *Journal of Hepatology*, 2003,38 (1):121-123
  25. **Crowley S., Tognarini D., Desmond P. et al.** Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: Expected clinical and economic outcomes based 4-year clinical trial data.// *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Feb; 17(2): 153-164.
  26. Despre intensificarea activităților de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. Ordinul MS RM Nr 264 din 21.09.1998 – Chișinău, 1998: 93
  27. **Di Sario A., et al.** Rearrangement of the cytoskeletal network induced by platelet-derived growth factor in rat hepatic stellate cells: role of different intracellular signalling pathways // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 179-190

28. **Duclos-Vallee J.C., Yamamoto A., Arotcarena R., Pariente A.** Hepatite chronique C avec anticorps anti LKM1. // *Hepato-Gastro*, 2000, 7 (3): 217-220
29. **Dumbrava V-T., Turcan S.** Dereglările imune în bolile ficatului și corecția lor. – Chișinău, 2001: 30
30. **Dupont-Gossart A-C., Bresson-Hadni S., Hillon P.** Place du shunt intra-hépatique porto-systémique dans l'ascite réfractaire du patient cirrhotique.// *Hépatologie*, 2002, 9(4): 259-65
31. **Durmaz R., Oflu B., Direkel S.** Effect of multiple freezing and thawing of serum on TT virus and hepatitis B virus DNA positivity. // *Arch Virol* 2002 Mar; 147 (3): 515-8.
32. **Gheorghe L.** Adecțiuni autoimune hepatice: sindroame de overlap. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002*, 2 (3): 42-44
33. **Gherasim L.** Medicina internă. Vol 3. Bolile digestive hepatice și pancreatice. – București, 2000: 639-1013
34. **Gilca R.** Tratamentul etiologic în hepatitele virale cronice. Chișinău, 2001: 184
35. **Grasset D., Metivier S., Borders C., Busato F., Seigneuric C.** Multi-thérapies anti-VIH et anti-VHC: des liaisons dangereuses avec la mitochondrie.// *Hépatologie*, 2002, 9(2): 137-9
36. **Grigorescu M., Pascu O.** *Tratat de gastroenterologie clinică, vol II*, București, 1997: 879
37. **Groeneweg M., Quero J., De Bruijn I., et al.** Хроническая печеночная недостаточность. Влияние субклинической печеночной энцефалопатии на качество жизни.// *From Hepatology*, 1998, 28: 45-49
38. **Guido M., Fagioli S., Tessari G. et al.** Histology predicts cirrhotic evolution of post transplant hepatitis C. // *Gut* 2002 May; 50(5): 697-700.
39. **Hadziyannis S.J.** Interferon alpha therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B: new data in support of long-term efficacy // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 280-282
40. **Harrison P., Karani J.** Secondary prophylaxis of oesophageal variceal haemorrhage: a role for transjugular intrahepatic portosystemic shunt?// *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (6): 591-595
41. **Harnois D.M., Angulo P., Jorgensen R.A., La Russo N.F., Lindor K.D.** High-dose ursodeoxycholic acid as therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. // *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, 96: 1558-1562
42. **He X.S., Greenberg H.B.** CD8+ T-cell response against hepatitis C virus.// *Viral Immunol* 2002; 15(1): 121-31.

43. **Heathcote E.J., Shiffman M.L., Cooksley G.E., et al.** Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis.// *N.Engl.J.Med.*, 2000, 343: 1673-1680
44. **Hillaire S.** Hépatite B et grossesse.// *Hépato-Gastro*, 2002, 9 (2): 89-91
45. **Hilleman M.R.** Патогенез, профилактика и терапия гепатита В с уклоном в практическую область. // *Vaccine* 2001 (19): 1837-1848
46. **Hui-Chun Huang et al.** Effects of somatostatin and octreotide on portal-systemic collaterals in portal hypertensive rats // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 163-168
47. **Hwai-I Yang M, Sheng-Nan Lu, Yun-Fan Liaw, San-Lin You, Chien-An Sun, Li-Yu Wang, et al.** Hepatitis Be antigen and the risk of hepatocellular carcinoma.// *N Engl J Med* 2002 , 347 : 168-74.
48. **Ichai P., Samuel D.** Extracorporeal liver support with MARS in liver failure: has it a role in the treatment of severe alcoholic hepatitis?// *Journal of Hepatology*, 2003, 38 (1): 104-106
49. **Iwata Ozaki et al.** Hepatocyte growth factor induces collagenase (matrix metalloproteinase-1) via the transcription factor Ets-1 in human hepatic stellate cell line // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 169-178
50. **Izopet J., Payen J-L.** Le virus de l'hépatite G VHГ/VHGB-C.// *Hépato-gastro*, 1997, 4 (2): 127-132
51. **Jaekel E., Cornberg M., Wedemeyer H. et al.** Лечение острого гепатита С интерфероном альфа-2b. // *N.Engl.J.Med.*, 2001, nov. 15: 1-6
52. **Jalan R., I. Bzezi K.I., Tripathi D., Lui H.F., Redhead D.N., C. Hayes P.C.** Impact of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for secondary prophylaxis of oesophageal variceal haemorrhage: a single-centre study over an 11-year period // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (6): 615-627
53. **Jarvis B., Faulds D.** Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. // *Drugs*, 1999, jul; 58(1): 101-141
54. **Jia-Hong Kao, Chun-Jen Liu and Ding-Shinn Chen.** Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 303-304
55. **Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Arcias JA, Schwarz KB, et al.** Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B.//*N Engl J Med* 2002, 346 : 1706-13.
56. **Kagawa T., Morizane T., Saito H., et al.** A randomized, controlled trial of weekly administration of lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. // *J. of Hepatology*, 1993, 17: 91-96
57. **Kapur N., Tympanidis P., Colvolle C. et al.** Long-term follow-up of a patient with cutaneous vasculitis secondary to mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus. // *Clin Exp Dermatol* 2002 Jan; 27 (1): 37-9.



58. **Kiso S. et al.** IFN therapy with UDCA in CH tipe C. // *J Gastroenterol*, 1997, 32: 56-62
59. **Kondili L.A., Chionne P., Costantino A. et al.** Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. // *Gut* 2002 May; 50(5): 693-6.
60. **Iacono O.Lo., Castro A., Diego M. Et a l.** Interferon alfa-2b plus ribavirin foe chronic hepatitis C patients who have not responded to interferon monotherapy // *Aliment. Pharmacol. Ther.*, April 2000; 14 (4): 463-469
61. **Lafuente E., Ramos R., Martinez-Salas E. et al.** Long-range RNA-RNA interactions between distant regions of the hepatitis C virus internal ribosome entry site element. // *J Gen Virol* 2002 May; 83 (Pt 5):1113-21.
62. **Lenghel A., Avram G., Tîrnăveanu A., și al.** Clearance-ul viral în hepatita cronică tip C tratată cu peginteron. // *Revista Română de hepatologie*. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 65
63. **Leonieke M. M. Wolters; Bettina E. Hansen; Hubert G. M. Niesters; Robert A. de Man.** Viral dynamics in chronic hepatitis B patients treated with lamivudine, lamivudine-famciclovir or lamivudine-ganciclovir // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (9): 1007-1013
64. **Lidove O., Maisonobe T., Leger J-M., Chauveheid M-P., Cacoub P.** Neuropathies périphériques et virus de l'hépatite C. // *Hépatogastro*, 2002, 9(5): 345-50
65. **Lupașco Iu., Dumbrava V.-T., Berliba E.** Infergen (Consensus Interferon) în tratamentul bolnavilor cu hepatita cronică virală tip C. // *Revista Română de hepatologie*. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 67
66. **Lupu L.** Anemia în bolile hepatice. // *Revista Română de hepatologie*. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 22-23
67. Management of hepatitis B: 2000 – Summary of workshop. // *Gastroenterology*, 2001; 120: 1828-1853
68. **Marcellin P.** L'hepatite B: nouveaux traitements et nouveaux concepts. // *Hepato-Gastro*, 2000, 7, dec. (NS): 4-9
69. **Maria Stella De Mitri et al.** Prevalence of wild-type in NS5A-PKR protein kinase binding domain in HCV-related hepatocellular carcinoma // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (1): 116-122
70. **Markques A.R., Lau D.T., McKenzie R., Straus S.E., Hoofnagle J.H.** Combination therapy with famciclovir and interferon- $\alpha$  for the treatment of chronic hepatitis B. // *Gastroenterology, Hepatology, Update*, 1999, 1: 16

71. **Martinot-Peignoux M., et al.** Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (4): 543-546
72. **Matevoșchi C., Procopișin V., Parii B.** Compendium medicamentorum. – Chișinău, 2001: 1152
73. **Mazur W., Krol F., Cianciara J. et al.** A multi-center open study to determine the effect of lamivudine on HBV DNA clearance and to assess the safety of the regimen in patients with chronic hepatitis B infection. // *Med Sci Monit* 2002 Mar: CR257-62.
74. **McDonald J., Jayasuriya R., Bindley P. et al.** Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C.// *J Gastroenterol Hepatol* 2002 Feb; 17(2): 171-176.
75. **Mesenas S.J., Chow W.C., Zhao Y. et al.** Wild-type and 'a' epitope variants in chronic hepatitis B virus carriers positive for hepatitis B surface antigen and antibody.// *Gastroenterol Hepatol* 2002 Feb; 17 (2): 148-152.
76. **Micu D., Voiculescu M.** Rolul procedurilor de epurare în sindromul hepatorenal. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 41-42*
77. **Ming-Yang Lai, Jia-Hong Kao, Pei-Ming Yang, et al.** Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. // *Gastroenterology*, 1996, 111: 1307-1312
78. **Miriam J. Alter, Harold S. Margolis, Beth P. Bell, et al.** Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic Disease. // *Morbidity and mortality weekly report*, 1998, 47 (19): 1-39
79. **Minuk G.Y., Orr P.S., Brown R. et al.** Pre-core mutant infections in the Canadian Inuit. // *J. of Hepatology*, 2000 (33): 781-784
80. **Mitruț P., Georgescu M.** Diagnosticul precoce al ascitei refractare. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 25-26*
81. **Mitzner S., Stange J., Klammt S., et al.** Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial.// *Liver Transplantation*, 2000, 6(3): 277-286
82. **Mitzner S., Stange J., Klammt S., et al.** Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure.// *J.Am.Soc.Nephrol*, 2001, 12: S75-S82
83. **Moraru E.** Hepatita cronică la copil. – Editura „Polirom”, Iași, 1999: 511
84. **Motoi O., Dițoiu A.** Sindromul hepatorenal. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 38-41*

85. **Moussalli J., Opolon P., Poynard T.** Management of hepatitis C. // *Viral hepatitis*, 1998, 5,2: 73-82
86. **Neuberger J.** Antibodies and primary biliary cirrhosis - piecing together the jigsaw // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (1): 126-129
87. **Nolte W., Wiltfang J., Schindler C., et al.** Portosystemic hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: clinical, laboratory, psychometric, and electroencephalographic investigation. // *Gastroenterology, Hepatology, Update*, 1999, 1: 19
88. **Norio Akuta, Akihito Tsubota, Fumitaka Suzuki, et al.** Long-term prognosis by lamivudine monotherapy for severe acute exacerbation in chronic hepatitis B infection: emergence of YMDD motif mutant and risk of breakthrough hepatitis - an open-cohort study. // *Journal of Hepatology*, 2003, (1): 91-97
89. **Olteanu D.** Hepatita autoimună - aspecte diagnostice, forme „variant” // *Revista pentru educație medicală continuă. Gastroenterologie*, 2001, 1(2): 61-66
90. **Omer S., Dina I., Baltog G., și al.** Statusul imun la pacienții cu hepatita cronică tip C. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002*, 2 (3): 51
91. **Oren R.** Hepatocyte proliferation - can we target the mechanism? // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 306-307
92. **Pagliaro L.** MELD: the end of Child-Pugh classification? // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (1): 141-142
93. **Pascu O.** Encefalopatia hepatică. // *Revista pentru educație medicală continuă. Gastroenterologie*, 2001, 1(2): 115-119
94. **Patras A., Lupu A.** Hipersplenismul. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002*, 2 (3): 21-22
95. **Pellegris J., Ravagnani F., Notti P., Fissi S., Lombardo C.** B and C hepatitis viruses, HLA-DQ1 and -DR3 alleles and autoimmunity in patients with hepatocellular carcinoma // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (4): 521-526
96. **Pellicano R., Palmas F., Cariti P., Tappero G., Marco Boero; Tabone M., Suriani R., Pontisso P., Pitaro M., Rizzetto M.** Re-treatment with interferon-beta of patients with chronic hepatitis C virus infection // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (12): 1377-1383
97. **Petrescu F.** Encefalopatia hepatică. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002*, 2 (3): 28-31
98. **Pol S.** Le porteur „sain” de l'antigène HBs. // *Hepato-Gastro*, 2000, 7, dec. (NS): 10-13

99. **Ponsioen C.Y., Defoer J., Fiebo J. W. Ten Kate, Weverling G.J., Tytgat G., Pannekoek Y., Wertheim-Dillen P.** A survey of infectious agents as risk factors for primary sclerosing cholangitis; are Chlamydia species involved? // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (6): 641-649
100. **Poynard T., Marcellin P., Lee S., et al.** Randomized trial of interferon- $\alpha$ 2b plus ribavirin for 48 weeks for treatment of for 48 weeks versus interferon- $\alpha$ 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. // *Gastroenterology, Hepatology. Update*, 1999, 1: 13
101. **Poynard T., Opolon P.** Hepatitis C: somber views on natural history and optimistic views at interferon treatment? // *Hepatology*, 1998, 5: 1443-1444
102. **Rajender K., Wright T.L., Pockros P.J., et al.** Efficacy and safety of Pegylated (40-kd) Interferon  $\alpha$ -2a compared with Interferon  $\alpha$ -2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C.// *Hepatology*, 2001, 33: 433-438
103. **Rasrnack J.** Viral hepatitis diagnostics. – Falk foundation, 2000: 32
104. **Ratziu V., Bonyhay L., Charlotte F., Poynard T.** Stéatohépatite non alcoolique. Aspects cliniques.// *Hépatogastro*, 2002, 9(3): 191-8
105. **Ratziu V., Poynard T.** Stéatohépatite non alcoolique. Aspects physiopathologiques.// *Hépatogastro*, 2002, 9(3): 199-207
106. **Ritzel U. et al.** Simvastatin in primary biliary cirrhosis: effects on serum lipids and distinct disease markers // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (4): 454-458
107. **Rivolta R., Maggi A., Cazzaniga M., et al.** Reduction of renal blood flow assessed by Doppler in cirrhotic patients with refractory ascites. // *Gastroenterology, Hepatology. Update*, 1999, 1: 17
108. **Roda E., Azzaroli F., Nigro G., et al.** Greater biliary encriment and improved liver tests with higher doses of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. // *Gastroenterology*, 2001, 120 (suppl 1): A574
109. **Rogoveanu L., Ciurea T.** Evaluarea ecografică a bolnavului hepatic. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002*, 2 (3): 44
110. **Roudot-Thorval F.** La femme et le virus de l'hépatite C. // *Hépatogastro*, 2001, 8(3): 195-9
111. **Salerno F., et al.** MELD score is better than Child-Pugh score in predicting 3-month survival of patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (4): 494-500
112. **Samuel D.** Transplantation hépatique pour hépatopathie liée au virus de l'hépatite B.// *Hépatogastro*, 2000, 7, dec. (NS): 40-46
113. **Săftoiu A., Cazacu S.** Endoscopia digestivă și ecoendoscopia în evaluarea bolnavului hepatic. // *Revista Română de hepatologie. Al*

- XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 45-46
114. **Schrumpf E., Boberg K.M.** Endoscopic treatment for primary sclerosing cholangitis? // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 278-279
  115. **Serfaty L., Aumaitre H., Chazouilleres O., et al.** Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. // *Hepatology*, 1998, 27: 1435-1440
  116. **Serfaty L., Aumaitre H., Chazouilleres O., et al.** Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. // *Hepatology*, 1998, 27: 1435-1440
  117. **Schories M., Peters T., Rasenack J.** Isolation, characterization and biological significance of hepatitis B virus mutants from serum of a patient with immunologically negative HBV infection. // *J. of Hepatology*, 2000 (33): 799-811
  118. **Solko W. Schalm.** Combination therapy for chronic hepatitis B // *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Сборник публикаций. Женева, Швейцария 13-14 септември, 2002: 46-53*
  119. **Souvignet C., Leroy V., Zarski J-P.** Interet de l'amantadine dans le traitement des hepatites virales chronique C. // *Hepato-Gastro*, 2001, 8(3): 201-5
  120. **Sporea I., Stanciu L.** De la hepatită la cancerul hepatic. – București: 180
  121. **Stange J., Mitzner S., Klammt S., et al.** Liver support by extracorporeal blood purification: a clinical observation. // *Liver Transplantation*, 2000, 6(5): 603-613
  122. **Stauch S., Kircheis G., Adler G.** Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. // *J of Hepatology*, 1998, 28: 856-864
  123. **Stiehl A., Rudolph G., Klöters-Plachky P., Sauer P., Walker S.** Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 151-156
  124. **Stoica Z., Dumitrescu D.** Tomografia computerizată în bolile ficatului. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 44-45*
  125. **Stoica V.** Sindromul hepatopulmonar. // *Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 35-38*
  126. **Stone J., et al.** Human leukocyte antigen Class II associations in serum antimitochondrial antibodies (AMA)-positive and AMA-negative primary biliary cirrhosis // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (1): 8-13

127. **Străin R., Brândeiu I., Ursu C., Sălăjan O.** Hepatite cronice virale. – Satu-Mare, 2001: 191
128. **Tănăsescu C., Băicuș C.** Evaluarea bolilor hepatice prin teste biochimice. // Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 51-56
129. **Tănăsescu C.** Boli ale ficatului și pancreasului. – București, 1999: 270
130. **Thio C.L., Gao X., Goedert J.J. et al.** HLA-Cw\*04 and hepatitis C virus persistence. // *J. Virol* 2002 May 15; 76 (10): 4792-4797.
131. **Trauner M., Graziadei I.** Ursodeoxycholic acid in liver disease. // *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13: 979-995
132. **Trepo C.** Traitement de l'hepatite B chronique. // *Hepato-Gastro*, 2000, 7, dec. (NS): 26-33
133. **Turtureanu E.H.** Hepatita autoimună în context familial – diagnostic facil. // Revista pentru educație medicală continuă. Gastroenterologie, 2001, 1(2): 66-69
134. **Ursaciuc C.** Evaluarea imunologică a hepatopatiilor cronice. // Revista Română de hepatologie. Al XII-lea Congres Național de hepatologie, București 27-28 septembrie, 2002, 2 (3): 47-48
135. **Van Hoogstraten H., de Smet M., Renooij W., et al.** A randomized trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. // *Gastroenterology, Hepatology. Update*, 1999, 1: 14-15
136. **Verbaan H.P., Widell H.E., Bondeson T.L., Lindgren S.C and the Swedish HCV Treatment Group.** High sustained response rate in patients with histologically mild (low grade and stage) chronic hepatitis C infection. A randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alpha-2b with and without ribavirin // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (6): 627-641
137. **Vidigal P.G., Germer J.J., Zein N.N.** Polymorphisms in the interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and transforming growth factor- $\beta$  1 genes in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (2): 271-277
138. **Voiculescu M.** Actualități în hepatologie. – București, 1996: 336
139. **Voinea F.** Hepatologie practică. – Constanța, 1996: 302
140. **Voiosu R., Dimitriu L.** Tratamentul hepatitelor cronice cu virus B. // Revista pentru educație medicală continuă. Gastroenterologie, 2001, 1(2): 51-58
141. **William M. C. Rosenberg.** Success in treating mild chronic hepatitis C: different outcomes – new guidelines? // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (6): 595-599
142. **Wolfhagen F., Van Hoogstraten H., Van Buuren H., et al.** Triple therapy with ursodeoxycholic acid, prednisone and azathioprine in

- primary biliary cirrhosis: a 1-year randomized, placebo-controlled study. // *Gastroenterology, Hepatology. Update*, 1999, 1: 15
143. **Wong N.A., Bathgate A.J., Bellamy Ch.** Colorectal disease in liver allograft recipients – a clinicopathological study with follow-up // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2002, 14 (3): 231-237
  144. **Xiangnong Li, Irving S. Benjamin and Barry Alexander.** Reproducible production of thioacetamide-induced macronodular cirrhosis in the rat with no mortality // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (4): 488-493
  145. **Yuji Sobao, Hiroko Tomiyama, Kazuhiro Sugi, Michiyo Tokunaga et al.** The role of hepatitis B virus-specific memory CD8 T cells in the control of viral replication. // *Journal of Hepatology*, 2002, 36 (1): 105-115
  146. **Zarski J-P., Leroy V.** Les „mutants pre-core“ // *Hepato-Gastro*, 2000, 7, dec. (NS): 14-18
  147. **Zeuzem S., Feinman S., Rasenack J., et al.** Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. // *The New England J. of Medicine*, 2000, 23: 1666-1672
  148. **Zoulim F.** Pharmacologie des antiviraux et resistance virale aux traitements. // *Hepato-Gastro*, 2000, 7, dec. (NS): 19-25
  149. **Zolium F.** Hepatitis B virus resistance to antivirals: clinical implications and management // *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Сборник публикаций. Женева, Швейцария 13-14 сентября, 2002: 40-45*
  150. **Zukowski T.H., Jorgensem R.A., Dickson E.R., Lindor K.D.** Autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis: response to ursodeoxycholic acid therapy. // *Gastroenterology, Hepatology. Update*, 1999, 1: 15
  151. **Алейник М.Д., Рябикова Т.Ф., Сергеева А.В., Евлова И.А. и др.** Активная иммунизация в комплексе противозидемических и профилактических мероприятий при вирусном гепатите В. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2000 (1): 74-76
  152. **Андриуца К. А., Вязов С. О., Блохина Н.П.** Вирусный гепатит дельта. – Кишинев, 1993: 137
  153. **Апросина З.Г., Борисова В.В., Крель П.Е., Серов В.В., Склянская О.А.** Своеобразное течение инфекции вируса гепатита В (клинико-морфологическое наблюдение). // *Тер.архив*, 1996, 11: 16-19
  154. **Балаян М.С., Михайлов М.И.** Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь. Москва, 1999: 302.
  155. **Барбаро Дж., Зечини Ф., Пелличелли А., и др.** Сравнение эффективности в отдаленном периоде комбинации интерферона

- альфа-2b и ламивудина и монотерапии ламивудином у больных хроническим гепатитом В. // J. of Hepatology, 2001 (35): 406-411
156. **Барштейн Ю.А., Федорченко С.В., Кононенко В.В.** Особенности патоморфологии и некоторые вопросы патогенеза вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001: 83 – 87
  157. **Блохина Н.П.** Новые стратегии интерферонотерапии больных хроническим гепатитом С. // Медицинский Реферативный Журнал, Киев, 2000: 29-40
  158. **Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н.** Практическая гепатология. – Рига, 1984: 405
  159. **Буеверов А.О.** Асцит как осложнение цирроза печени. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2001, 6: 24-29
  160. **Волкова М.А.** Интерфероны и их противовирусное действие. // Медицинский Реферативный Журнал, Киев, 2000: 16-29
  161. **Волошина М.Б.** Урсосан в лечении больных хроническими заболеваниями желчевыводящих путей при сочетании HCV и HBV инфекций. // Урсосан – новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Сборник статей. – Москва 2002: 48-53
  162. **Гольдберг Е.З., Фаворов М.О., Львов Д.К.** Вирусный гепатит С. // Вопросы вирусологии, 1992, 2: 84-91
  163. **Григорьев П.Я., Яковенко А.В.** Клиническая гастроэнтерология. – Москва, 2001: 693.
  164. **Григорьев П. Я., Яковенко Э.П.** Внутрипеченочный холестаз: диагностика и лечение. // Урсосан – новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Сборник статей. – Москва 2002: 15-25
  165. **Губергриц Н.Б.** Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение. – Донецк, 2002: 164
  166. **Думбрава В-Т..А.** Хронические диффузные заболевания печени и сахарный диабет. – Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Кишинев, 1993: 32.
  167. **Зборовский А.Б., Гуглин Э.Р.** Терапия в таблицах и схемах. Часть III – Болезни печени и поджелудочной железы. – Волгоград. 1977: 108
  168. **Змушко Е.И., Белозеров Е. С., Иоанниди Е.А.** Вирусный гепатит. – Москва, 2002: 157
  169. **Ивашкин В.Т.** Болезни печени и желчевыводящих путей. – Москва, 2002: 492
  170. **Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.** Лечение больных с первичным билиарным циррозом печени. // Урсосан – новые возможности в



- лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей. Сборник статей. – Москва 2002: 6-14
171. **Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.** Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. – Москва, 2001: 102
  172. **Ивашкин В.Т., Горбаков В.В.** Результаты контролируемого исследования терапевтической эффективности интерферона – альфа 2а при хроническом гепатите С в России. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, 2: 21-28
  173. **Игнатова Т.М.** Естественное течение хронической HCV-инфекции. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, 2: 20-30
  174. **Ключарева А.А., Толстик А.Ф., Шавлов Н.М., и др.** Аутоиммунный гепатит 1-го типа в сочетании с HCV-инфекцией у ребенка 11 лет. // Вирусные гепатиты, достижения и перспективы, 2001, 1(11): 11-17
  175. **Ковалева Н.Б., Осадчая Н.А., Гулина Е.В.** Перспективы и возможности лечения холестатических болезней печени. // Урсосап – новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Сборник статей. – Москва 2002: 26-34
  176. **Котович М.М.** Опыт применения комбинированной терапии интроном  $\alpha$  и ребетолом хронического гепатита С у подростков. // Вирусные гепатиты, достижения и перспективы, 2001, 1(11): 15-16
  177. **Крель П.Е.** Противовирусная терапия хронических заболеваний печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, 1: 84-88
  178. **Логинов А.С., Блок Ю.Е.** Хронические гепатиты и циррозы печени. – Москва, 1987: 268
  179. **Майер К.П.** Гепатит и последствия гепатита. – Москва, 1999: 423
  180. **Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Шульникова Ю.О., и др.** Комбинированная терапия интроном А и ребетолом хронического гепатита С: наиболее эффективный режим лечения. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, 2: 51-55
  181. **Масевич Ц.Г., Ситкин С.И.** Хронические гепатиты. Тактика лечения в зависимости от этиологии. // AquaVitae, 2000, 2: 23-26
  182. **Мельник А.А.** Референтные значения лабораторных показателей у детей и взрослых. – Киев, 2000: 118.
  183. **Михайлов М.И.** Лабораторная диагностика гепатита С (серологические маркеры и методы их выявления). // Вирусные гепатиты достижения и перспективы, 2001, 2 (12): 8-18
  184. **Надинская М.Ю.** Современные подходы к лечению печеночной энцефалопатии. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2001, 6: 16-24

185. Назаренко Г.И., Кишкуи А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – Москва, 2000: 540
186. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Сторожаков Г.И. Уровень сывороточного железа и результаты интерферонотерапии у больных хроническим гепатитом С. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2000, 3: 32-35
187. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 1. – Москва, 1999: 296-530
188. О कोरोков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Том 1. – Москва., 2000: 469-529
189. Осирко А.Н., Ключарева А.А., Данилова Л.И., Романовский А.А. Состояние тиреоидного статуса у больных хроническим гепатитом С. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001: 206-209
190. Павлов Ч.С. Современные подходы к диагностике и лечению спонтанного бактериального перитонита. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, 5(12): 10-20
191. Пехташев С.Г., Васильев А.П., Потехин Н.П., Ардашев В.Н., Хазанов А.И. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, 2: 55-61
192. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, 5(12): 4-10
193. Подымова С.Д. Болезни печени. – Москва, 1993: 543
194. Подымова С. Д., Буеверов А.О. Интерфероны в лечении хронических вирусных гепатитов. // Тер. Архив, 1996, 11: 74-77
195. Радченко В.Г., Радченко О.С. Гепасол А в лечении хронических заболеваний печени с проявлениями системной энцефалопатии. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, 2: 73-77
196. Семенов Т.А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С. // Медицинский Реферативный Журнал, Киев, 2000: 4-15
197. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – С. Петербург, 1998: 331
198. Станько Э.П. Клинико-психологическая характеристика больных хроническими вирусными и алкогольными гепатитами. // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001: 225-228
199. Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н., Иваньков И.О. Клинические проявления и особенности течения сочетанной инфекции вирусного гепатита В, С и D. // РМЖ, 2000, 4: 51-53
200. Тео К.Г. Вирусология и серология гепатитов. // Вопросы вирусологии, 1993, 5: 194-198

201. **Турьянов М. Х., Федосеев М. А.** Урсодезоксихолевая кислота в лечении вирусных гепатитов. // Урсосан – новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Сборник статей. – Москва 2002: 35-41
202. **Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Святский Б.А., Ковалёв О.Б.** Гепатит С у детей. Пособие для врачей. – Москва 2001: 27
203. **Федорченко С.В., Соляник И.В.** Диагностическое и прогностическое значение анти-HDV IgM у больных хроническим вирусным гепатитом D. //Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. Киев, 2001: 146-148
204. **Хазанов А.И., Некрасова Н.Н.** Усовершенствование системы Child-Pugh в целях повышения точности прогноза цирроза печени. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, 2: 16-20
205. **Хазанов А.И.** Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2002, 2: 6-15
206. **Хендерсон Дж.М.** Патифизиология органов пищеварения. Пер. с англ. – С.Петербург, 1999: 283.
207. **Цыбуляк С.Н.** Острая и хроническая HB вирусная инфекция. – Кишинев, 1990: 189
208. **Чернецова Л.Ф., Орлов М.Д., Сметанин А.Л., и др.** Гепасол А: известные и неизвестные возможности препарата. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2001, 2: 61-63
209. **Шерлок Ш., Дули Дж.** Заболевания печени и жёлчных путей. Пер. с англ. – Москва, 1999: 859
210. **Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т.** Современная терапия хронического вирусного гепатита С// РМЖ, Том 10 № 16, 2002
211. **Шувалова Е.П., Антонова Т.В.** Прогностическое значение функционального состояния и интенсивности липопероксидации мембран эритроцитов при вирусных гепатитах. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 1997, 2: 46-49

## LISTA ABREVIERILOR:

AMA – anticorpi antimitocondriali

ANA – anticorpi antinucleari

ANCA – anticorpi antineutrofilici citoplasmatici

ALT – alaninaminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

AUDC – acidul ursodeoxicolic

CBP – ciroza biliar\* primitiv\*

CH – citoz\* hepatic\*

CPA – celula prezentatoare de antigen

CPS – colangita primar\* sclerozant\*

EH – encefalopatie hepatic\*

FA – fosfataza alcalin\*

GGTP – gama glutamil-transpeptidaza

GSAA – gradientul seric-ascitic al albuminei

HAI – hepatita autoimun\*

HC – hepatit\* cronic\*

HBV – hepatit\* B viral\*

HCV – hepatit\* C viral\*

HDV – hepatit\* D viral\*

IFN – interferon

LDH – lactat dehidrogenaza

LKM – anticorpi c\*tre microsomi hepatici \*i renali

LM – anticorpi c\*tre membrana plasmatic\* a hepatocitelor

PBS – peritonit\* bacterian\* spontan\*

PCR – reac\*ie de polimerizare în lan\*

PEG – polietilenglicol

SHP – sindrom hepatopulmonal

SHR – sindrom hepatorenal

SLA – anticorpi c\*tre antigenul hepatic solubil

SMA – anticorpi anti-musculatur\* neted\*

TNF – tumor necrosis factor

Th – limfocite T helperi

Ts – limfocite T supresori

VHB – virus hepatic B

VHC – virus hepatic C

VHD – virus hepatic D