



DOI: 10.5281/zenodo.8212830
UDC: 616.36-002.2-074:577.125

IMPORTANȚA APRECIERII INDICATORILOR METABOLISMULUI LIPIDIC ÎN HEPATITE CRONICE VIRALE

THE IMPORTANCE OF ASSESSING INDICATORS OF LIPID METABOLISM IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Tatiana Ghelimici¹, Iulianna Lupașco¹, Vlada-Tatiana Dumbrava², Elena Berezovskaia¹, Natalia Taran¹, Liudmila Golovatiuc¹, Daniella Lupașco¹

¹ Laborator de cercetare gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Disciplina de gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Introducere. La pacienții cu hepatite cronice virale B și C, se observă foarte des o tulburare a metabolismului lipidic, ceea ce duce la progresarea afectării parenchimului hepatic cu evoluția patologiei hepatice cronice negativă. Dereglarea metabolismului colesterolului sub acțiunea factorilor virali, metabolici și altele, duce la acumularea patologică a colesterolului liber în hepatocite, și dezvoltarea bolii hepatice grase nonalcoolice cu steatoză sau steatohepatită și fibroză hepatică.

Scopul studiului. A fost studierea anumitor indici ai metabolismului lipidic la pacienți cu hepatite cronice virale HBV, HCV și etiologie virală mixtă HBV+HCV în referința cu sindromul de citoliză.

Material și metode. În studiul au participat 138 pacienți cu hepatite cronice virale de etiologie virală cronică HBV, HCV și HBV+HCV. Pacienții au fost divizați în 3 grupe în funcție de etiologia afectării hepatice virale: grupul I au constituit pacienții (n = 58) cu hepatita virală cronică de etiologie HBV. Grupul II au prezentat pacienții (n = 69) cu hepatită virală cronică, etiologie HCV. Grupul III au constituit pacienții cu hepatită virală cronică forma mixtă HBV+HCV (n = 11). Grupul de comparație a fost format din 30 persoane practic sănătoși.

Rezultate. Studiul a relevat o creștere semnificativă a enzimelor indicatori ale sindromului de citoliză alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei, cu o creștere semnificativă în funcție de etiologia virală, fiind ridicate în grupul II (p<0.01). Indici cei mai mari au fost apreciate la pacienții din grupul III (HBV+HCV) (p<0,001), comparativ cu datele grupului de control (p<0,001). Indexul Ritis a constituit în gr. I – 0,88, în gr. II – 0,47, în gr. III – 0,5. Totodată nivelul colesterolului a prezentat o tendința la creștere în toate grupele evaluate (p<0,05), comparativ cu parametrii pacienților sănătoși.

Concluzii. Procesele la nivelul parenchimului hepatic cu apariția sindromului de citoliză în infecția virală cronică afectează semnificativ metabolismul colesterolului la pacienții cu hepatită virală cronică. Determinarea nivelurilor enzimelor sindromului de citoliză, alaninaminotransferazei și aspartataminotransferazei, concomitent cu indicatorul metabolismului lipidic, colesterolul, este posibilă monitorizarea eficientă și ușor accesibilă a stării metabolice a pacientului cu hepatite cronice virale. La pacienții cu hepatită virală cronică este necesară monitorizarea sindromului de citoliză cu indicatorii metabolismului lipidic, cu schimbarea concomitentă a managementului pacientului.

Cuvinte cheie: hepatită cronică virală, HBV, HCV, HBV+HCV, metabolismul lipidic, colesterol, sindrom de citoliză

Summary

Introduction. A disorder of lipid metabolism is very often observed in patients with chronic viral hepatitis B and C, which can lead to the progressive damage of the liver parenchyma with future severe evolution of chronic liver pathology. The disturbance of cholesterol metabolism under the action of viral, metabolic and other factors leads to the pathological accumulation of free cholesterol in hepatocytes, and the development of nonalcoholic fatty liver disease with steatosis or steatohepatitis and liver fibrosis.

The aim of the study was to study certain indices of lipid metabolism in patients with chronic viral hepatitis HBV, HCV and mixed viral etiology HBV+HCV in reference to cytolysis syndrome.

Material and methods. In the study participated 138 patients with chronic viral hepatitis of chronic viral etiology HBV, HCV and HBV+HCV. Patients were divided into 3 groups according to the etiology of viral etiology: group I consisted of patients (n = 58) with chronic viral hepatitis of HBV etiology. Group II presented patients (n = 69) with chronic viral hepatitis, of HCV etiology. Group III consisted of patients with chronic viral hepatitis mixed form: HBV+HCV (n = 11). The comparison group consisted of 30 practically healthy people.

Results. The study revealed a significant increase in cytolysis syndrome indicator enzymes, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, with a significant increase depending on the viral etiology, being high in group II (p<0.01). The highest indices were appreciated in patients from group III (HBV+HCV) (p<0.001), compared to the data of the control group (p<0.001). The Ritis index constituted in gr. I – 0.88, in gr. II – 0.47, in gr. III – 0.5. At the same time, the cholesterol level showed an increasing tendency in all evaluated groups (p<0.05), compared to the parameters of healthy patients.

Conclusions. Processes at the liver parenchyma level with the appearance of cytolysis syndrome in chronic viral infection significantly affect cholesterol metabolism in patients with chronic viral hepatitis. Evaluation of the levels of cytolysis syndrome enzymes, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, simultaneously with the indicator of lipid metabolism, cholesterol, can efficiently and easily accessible monitor the metabolic state of the patients with chronic viral hepatitis. In patients with chronic viral hepatitis, it is necessary to monitor the cytolysis syndrome with indicators of lipid metabolism with a concomitant change in patient management.

Keywords: chronic viral hepatitis, HBV, HCV, HBV+HCV, lipid metabolism, cholesterol, cytolysis syndrome

Introducere

Infecții cronice hepatice provocate de virus hepatic C, și/sau de virus hepatic B, cu răspândirea pe scară largă în rândul populației, prezintă o problemă socio-economică gravă cu care se confruntă comunitatea medicală din toate țările lumii [1]. O sarcină importantă a medicinei contemporane, bazate pe dovezi, este studierea mecanismelor de cronicizare a hepatitelor virale, deoarece multe procese de persistență pe termen lung a virusurilor în organism nu sunt suficient de clare. În prezent, atenția multor cercetători este atrasă de schimbarea metabolismului lipidic și de severitatea steatozei hepatice în bolile hepatice cronice virale, deoarece s-a dovedit o corelație directă între steatoza și fibroza hepatică [2]. La pacienții cu hepatite virale cronice B și C, se observă foarte des o tulburare a metabolismului lipidic, ceea ce duce la o perturbare a transmiterii semnalelor intra- și extracelular, și probabil la dezvoltarea proceselor patologice la nivelul parenchimului hepatic cu progresarea afectării ficatului. Interconexiunea ciclului vieții virale cu metabolismul lipidic al pacientului, obținerea și menținerea unui răspuns viral susținut (RVS) după terapia antivirală, posibilitatea prezicerii dezvoltării fibrozei și a cancerului hepatocelular (HCC) – sunt cele mai importante probleme în acest domeniu [2].

Ficatul joacă un rol extrem de important în sintetizarea lipoproteinelor pe calea endogenă, având o capacitate ridicată de a absorbi acizii grași (AG) și participă la metabolismul lipoproteinelor, lipidelor și colesterolului (CS) endogen, sub controlul hormonilor [3].

Colesterolul, fiind o componentă importantă a membranei plasmatică, acționează ca o barieră între mediul intra- și extracelular, prin reglarea permeabilității acestuia, creând o oportunitate pentru trecerea moleculelor de semnalizare și este, de asemenea, implicat în transmiterea semnalelor de apoptoză. Excesul CS din dietă și sinteza de novo poate duce la o schimbare a permeabilității membranei celulare și poate stimula procesele patologice din organism [4].

Colesterolul intră în tractul gastro-intestinal aproximativ 50% în medie, și este reglementat de o serie de proteine peptidice reglatoare (Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), ABCG5 și ABCG8), care controlează eliberarea colesterolului hepatobiliar prin excreția tractului biliar de masele fecale și bilă, și nivelul de absorbție a CS de către țesuturile corpului uman. Colesterolul previne dezvoltarea aterosclerozei sistemice și protejează ficatul de lipotoxicitate [5]. Colesterolul este sintetizat intracelular în hepatocite sub controlul factorului de transcripție SREBP-2, o proteină asociată cu membrana reticulului endoplasmatic (ER) conform principiului unui *switch-like* control [6].

În ficat, CS trece prin principalele căi metabolice:

- (1) în sânge este transformat din lipoproteine cu densitate mică (VLDL) și în lipoproteine cu densitate mare (HDL);
- (2) este absorbit de bilă folosind proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1);
- (3) este precipitat esterul colesterolului (CHE) și
- (4) substratul CS pentru sinteza acidului biliar (AB) [7].

În condiții fiziologice normale, aceste interacțiuni sunt strâns stabilite datorită genelor metabolice și mecanismelor de transport ale CS, a căror expresie reglează activitatea

coordonată a factorului de transcripție (SREBP-2) și regulatorul metabolic cheie al echilibrului hepatic, receptorul X alfa (LXR- α) cu lipogeneză hepatică [8]. Pentru a menține homeostazia colesterolului în ficat, sinteza și clearance-ul hepatocitelor sale trebuie să fie echilibrate. Încălcarea metabolismului CS intrahepatic sub acțiunea factorilor genetici, virali, metabolici, etc, duce nu numai la acumularea patologică a colesterolului liber în hepatocite, dar și poate duce la activitatea cronică a factorului de hipoxie hif-1 α , cu dezvoltarea uneia dintre variantele răspunsului inflamator molecular cu disfuncția mitocondrială și apoptoză celulară [9].

Colesterolul și activitatea sa lipotoxică sunt unul dintre factorii etiopatogenetici ai mecanismului complex al dezvoltării bolii hepatice metabolic asociate (BHMA/boala hepatică grasă nonalcoolică/steatoza hepatică) care este o veriga comună a bolilor hepatice cronice, inclusiv ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular [9].

Sunt cunoscute date că infecțiile HBV și HCV măresc nivelurile de acizi grași în hepatocite. Datorită steatozei hepatice, procesul de regenerare a parenchimului hepatic este încetinit, ceea ce duce la rezultate nefavorabile în menținerea răspunsului viral susținut (RVS) și după rezecția sau transplantul hepatic [10]. Totodată, au apărut date noi despre mecanismul de intrare a diferitor virusi înveliți, care descrie că acest proces este foarte înalt dependent de prezența CS. Spre deosebire de HIV, s-a constatat că infectivitatea cu HBV depinde doar de colesterolul legat de virion [11].

Importanța clinică a acestor descoperiri actualmente necesită a fi studiată [12]. S-a dovedit că nivelul colesterolului total din serul sanguin poate fi un predictor independent al fibrozei hepatice [13].

Scopul studiului a fost de a studia unii indici ai metabolismului lipidic la pacienții cu hepatită cronică de etiologie virală HBV, HCV și hepatită mixtă virală HBV+HCV în referință cu sindromul de citoliză.

Material și metode

Studiul a implicat 138 de pacienți cu hepatită virală cronică dintre care bărbați au constituit $n = 88$ (63,7%), femei – 50 (36,3%). Vârsta medie a pacienților a fost $48,35 \pm 2,15$ ani. Pacienții au fost împărțiți în 3 grupe în funcție de etiologia afectării hepatice virale: pacienții din grupul I ($n = 58$) cu hepatită virală cronică, etiologie HBV, (bărbați – 36 (62%), femei – 22 (38%)). Pacienții din grupul II cu hepatită virală cronică, etiologie HCV ($n = 69$ pacienți), dintre care bărbați au fost 46 (67%), femei – 23 (33%). Grupul III au constituit pacienții cu hepatită virală cronică forma mixtă HBV+HCV ($n = 11$), 6 bărbați (55%) și 5 femei (45%). Grupul de comparație a fost format din 30 persoane practic sănătoase, fără anamneză agravată (conform protocolului de examinare, fără patologie a sistemului hepato-biliar, a tractului gastro-intestinal, diabet zaharat, patologie cardiovasculară și obezitate). Protocolul de examinare a inclus date clinice, analizele de laborator (biochimice, virologice, imunologice), precum și studii instrumentale și endoscopice. Toți pacienții au fost supuși examenului ecografic al organelor abdominale și endoscopiei digestive superioare (EDS).

Standardele pentru datele de laborator furnizate în lucrare (alaninaminotransferaza/ALAT, aspartataminotransferaza/ASAT, colesterolul) au fost elaborate în cadrul unui proiect de cercetare realizat de laborator de cercetare gastroenterologie [14]. Determinarea enzimelor ALAT și ASAT efectuată prin metode colometrică enzimatică.

Analiza statistică a constatat în compararea valorilor medii prezentate ca $M \pm m$. Semnificația diferențelor a fost determinată folosind testul U Mann-Whitney și nivelurile de semnificație corespunzătoare P. Pentru prelucrarea datelor, a fost utilizat pachetul de prelucrare a datelor statistice Excel 2010.

Avizul Comitetului de Etica a Cercetării al Universității de Stat de Medicina și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Chișinău, Republica Moldova a fost acordat cu Nr10 la data de 28.12.2020. Toți participanții în mod voluntar au decis să participe la respectiva cercetare cu semnarea consimțământului informat.

Cercetarea fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” cu cifrul 20.80009.8007.37.

Rezultate

Valorile sindromului de citoliză au fost ridicate în mod eterogen în toate cele trei grupuri, din cauza efectului citopatic al fiecărui virus asupra hepatocitelor. Valorile minime ale sindromului de citoliză au fost determinate în grupul de pacienți cu HBV, datorită acțiunii sale indirecte "soft" a virusului B asupra celulei hepatice cu aprecierea nivelului ALAT în lotul I – $88,32 \pm 10,38$ un/l ($p \leq 0,001$), ASAT – $42 \pm 0,4$, un/l ($p < 0,001$). Totodată, virusul C afectează mai agresiv hepatocitul, ceea ce se exprimă prin creșterea veridică a enzimelor la pacienții din lotul II cu nivelurile ALAT – $122,4 \pm 9,78$ un/l, ($p \leq 0,01$) și ASAT – $58,04 \pm 0,4$ un/l ($p < 0,001$). Valorile maxime ale sindromului de citoliză au fost determinate la pacienții cu patologia virală asociată HBV+HCV, unde ALAT s-a ridicat până la $156 \pm 32,16$ un/l ($p \leq 0,001$) iar ASAT până la 78 ± 4 un/l ($p < 0,001$). Toate aceste date au fost veridic mai mari comparativ cu grupul de control, unde valorile au fost pentru ASAT – $18 \pm 1,8$ un/l și pentru ALAT – $20,4 \pm 1,4$ un/l.

Infecția virală mixtă VHB+VHC a hepatocitelor provoacă diferite procese dismetabolice distructive în interiorul celulei cu dezvoltarea procesului de apoptoză și, ca urmare, o descompunere crescută a celulelor hepatice. Pe fundalul acestor leziuni, condiționate de virusi, se afectează diferite funcții hepatice, inclusiv și funcția de sinteză: ceea ce se determină cu scăderea nivelului colesterolului în sânge. Nivelul minim al CS a fost depistat în lotul 3 (HBV+HCV) fiind $3,9 \pm 0,14$ mmol/l ($p \leq 0,05$). Totodată, trebuie de menționat că valorile maxime ale CS au fost determinate în lotul pacienților I cu patologia virală condiționată de virus HBV – $4,5 \pm 0,4$ mmol/l ($p \leq 0,05$), fără diferență semnificativă cu lotul pacienților II (HCV) – $4,34 \pm 0,3$ mmol/l ($p \leq 0,05$), comparativ cu grupul de control $3,5 \pm 0,15$ mmol/l. Indexul Ritis a constituit în gr. I – 0,88, în gr. II – 0,47, în gr. III – 0,5, valoarea sa normală fiind 0,91–1,75. Nivelurile ridicate de enzime în serul sanguin în toate tipurile de hepatită

virală, cu excepția hepatitei delta, se caracterizează printr-un coeficient de Ritis scăzut și reprezintă, din punct de vedere prognostic, un semn nefavorabil al evoluției bolii. Un coeficient sub 1 indică o leziune pronunțată a hepatocitelor. Conform rezultatelor studiului, acest indice este scăzut mai pronunțat în cazul infecției virale HCV și HBV+HCV. În acest context este binevenit de apreciat raportul ASAT/ALAT pentru prognozarea evoluției bolii hepatice.

Discuții

Pătrunzând în hepatocite, virusurile hepatotrope B și C, pentru a iniția replicarea, interacționează cu sistemul imunitar al gazdei și interferează cu metabolismul lipidic, schimbând funcția ficatului, stabilindu-și propriul mod de control și procese de reglare. Există interrelații diferite dintre virusul hepatotrop și celula hepatică. Virusul C are un efect citopatic direct asupra hepatocitului, cu dezvoltarea sindromului de citoliză [15], iar virusul B are un efect imunologic indirect, care se reflectă clar în date noastre obținute [16].

Asocierea virusilor B + C în bolile hepatice cronicele potențează influența reciprocă dintre procesele de inflamație, insuficiența funcțională și dezvoltarea fibrozei ce duc la o încălcare a proceselor de biosinteză în ficat a lipoproteinelor, trigliceridelor și colesterolului seric [17].

Deregarea nivelului colesterolului pe fundalul sindromului de citoliză poate fi asociată cu o scădere a funcției sintetice a hepatocitelor pe fon de progresare a fibrozei hepatice. O proprietate necesară a tuturor virusurilor hepatotrope persistente pentru activitatea lor de viață: este formarea de structuri genetice stabile, în cursul diviziunii celulare, capabile de reproducere pe termen lung a genomilor virali, perturbând astfel funcționalitatea normală a tuturor celulelor hepatice. Virusii, pentru a iniția penetrarea în celulă, interacționează cu mai mulți factori. Virusul hepatitei C interacționează cu cel puțin 14 factori ai celulei gazdă, asigurând o infecție eficientă a celulelor [18]. Mecanismul de penetrare a virusurilor în hepatocit depinde de nivelul cantitativ al colesterolului intracelular și extracelular. Nivelul cantitativ al colesterolului în membrana virală, reglează absorbția virusilor. S-a dovedit că niveluri scăzute al CS, nu permite reproducerea particulelor virale noi în mod adecvat, unde compartimentul pre-Golgi post-ER joacă un rol deosebit, în acest proces [19].

Vorbind despre virusul hepatic B, particula de suprafață a antigenului HBV, sintetizată în membrana reticulului endoplasmatic al hepatocitelor (REH), se leagă de stratul său bi-lipidic gazdă și devine rezistentă la distrugere prin proteaze celulare. Ea pătrunde în lumenul REH și se elimină din hepatocit deja sub forma unei particule lipoproteice. Aproximativ 25% din complexul antigenic total de suprafață este format din lipide gazdă – fosfatidilcolină, trigliceride, colesterol și esteri CS. Polipeptida-co-transport Na+taurohlorat (NTCP) se leagă de proteina învelișului virusului HBV (preS1) cu formarea receptorului pentru penetrarea infecțiilor HBV și HDV în nucleu hepatocitelor [20]. Co-transportorul de acizi biliari NTCP Na+ suprimă capacitatea funcțională de a stimula absorbția acizilor biliari (AB) cu creșterea conversiei colesterolului în acizi

biliari și exprimarea genelor lipogene SREBP2, 3 hidroxil-3-metilglutaril-coenzima A, receptor LDL, AB sintază și ATP citrat liaza, implicate în metabolismul colesterolului și în sinteza AB cu menținerea circulației enterohepatice a AB [20]. NTCP afectează și infecția cu virusul hepatic C prin reglarea capacității acizilor biliari de a suprima activitatea genelor stimulate de interferon (ISG) [20].

Este interesant și important faptul descoperit recent că virusul infecției HBV este asociat cu sindromul metabolic, care modifică în primul rând funcția normală a organului, ducând în cele din urmă la leziuni hepatice [21]. HBV interacționează cu moleculele de colesterol pentru a recruta și răspândi infecția în celulele țintă, deși legarea la suprafața celulei rămâne neschimbată, sugerând că colesterolul din plicul viral este necesar pentru etapa ulterioară a fuziunii virale [21]. Steatoza hepatică datorată infecției cu HBV este cauzată în principal de proteina HBx prin creșterea nivelului speciilor de oxigen reactiv mitocondrial (ROS) și a stresului oxidativ și a expresiei crescute a proteinelor care leagă acizii grași din ficat. HBx în sine poate comunica, de asemenea, direct cu receptorul X al ficatului (LXR α), unul dintre principalii regulatori ai biosintezei colesterolului în ficat, crescând astfel nivelul proteinei de reglare 1 (SREBP1c) și lipogeneza [22].

Referitor la infecția cronică virală C, replicarea virală a HCV este strâns legată de lipidele celulei gazdă și afectează metabolismul lipidic. Studii recente au arătat necesitatea lipoproteinelor, precum și a receptorilor și enzimelor lor implicate în metabolismul lipidic, atât pentru penetrarea și replicarea în hepatocit cât și pentru secreția din celulă [18]. Virusul HCV intră în fluxul sanguin și se leagă de lipoproteine bogate în esteri de colesterol, care conțin apolipoproteine de suprafață E și B și formează complexul circulant denumit lipoviroparticulă (LVP). Complexul circulant al virionilor sintetizează epitopii învelișului viral, protejându-i virusul hepatitei C de controlul sistemului imunitar și joacă un rol important în evoluția cronică și dezvoltarea bolii pe termen lung [23].

Lipoviroparticulele pot pătrunde în hepatocite printr-un număr de receptori:

I – receptorul LDL (lipoproteine cu densitate mică) al hepatocitelor, care poate facilita, de asemenea, etapa de replicare a ciclului virusului hepatic C;

II – receptori de suprafață celulară, inclusiv Niemann-Pick C1-like 1 (receptor NPC1L1) pentru resorbția colesterolului [24].

III – receptori ai receptorilor B-acceptori de clasa I (SRB1), care ajută la stimularea absorbției colesterolului de către lipoproteine și interacționează cu glicoproteina E2 a plicului HCV, și alți receptori, care favorizează penetrarea virusului HCV [23].

Penetrând în interiorul celulei, virusul C se transformă, în acest proces el utilizează lipidele intracelulare, afectând metabolismul lipidic al unei gazde inițiind procesul

patofiziologic de stocare a lipidelor la nivelul ficatului cu dezvoltarea steatozei hepatice. El reglează lipogeneza de novo și biosinteza colesterolului prin activarea proteinei de legare a elementului de reglare a factorului transcripțional sterol (SREBP1) cu reducerea exportului de lipide prin interferarea excreției lipidelor de densitate joasă (very-low-density lipoprotein /VLDL) [23].

Infecțiile hepatotrope HBV și HCV, și boala hepatică metabolică asociată (BHMA/steatoza hepatică), sunt una dintre principalele cauze de patologie hepatică cronică la nivel mondial. Ei au propriile căi de semnalizare care pot duce la progresarea rapidă a proceselor de fibrozare a țesutului hepatic și au diferite mecanisme de afectare necroinflamatorie a hepatocitelor. La BHMA/steatoza hepatică histologic predominantă distrofia balonică a hepatocitelor, la hepatite cronice virale – necroză focală, periportală și portală, degenerația intralobulară, care dezvoltă pe fond de stres celular cu acumularea colesterolului liber. S-a dovedit că infecția cronică cu virusul hepatic B (factor-viral) în asociere cu boala hepatică grasă (în special metabolică asociată) crește riscul de a dezvolta fibroză de 3 ori, inflamația de 4 ori, și hepatocarcinom de 2,25 ori [25]. Procesele de fază acută și de inflamare la nivel hepatic, cauzate de infecția virală, pot afecta semnificativ metabolismul colesterolului la pacienții cu hepatită virală cronică. În patogenia hepatitei virale cronice, un rol important al factorilor metabolic și viral nu poate fi exclus, care poate accelera progresia bolii [26].

Studiul stării metabolismului CS în țesutul hepatic, în bolile hepatice cronice virale, va face aprecierea posibilităților de conexiuni între tulburările metabolismului CS și relația dintre etiopatogeneza hepatitei cronice și cirozei hepatice, pentru a prezice evoluția și progresarea bolii [27]. Modificările colesterolului pot oferi un instrument-marcher biochimic pentru luarea deciziilor de a îmbunătăți răspunsul la tratament și favorizarea eliminării virale, dar și pentru aprecierea stadiului de dezvoltare a procesului hepatic patologic. S-a dovedit că corectarea factorilor metabolici duce la o îmbunătățire a rezultatelor clinice, biochimice și instrumentale la pacienții cu hepatită virală cronică [27].

Concluzii

1. Procesele la nivelul parenchimului hepatic cu apariția sindromului de citoliză în infecția virală cronică afectează semnificativ metabolismul colesterolului la pacienții cu hepatită virală cronică.

2. Prin determinarea nivelurilor enzimelor sindromului de citoliză ALAT și ASAT, concomitent cu indicatorului metabolismului lipidic, colesterolul, este posibilă monitorizarea eficientă și ușor accesibilă a stării metabolice a pacientului cu hepatite cronice virale.

3. La pacienții cu hepatită virală cronică este necesară monitorizarea sindromului de citoliză cu indicatorii metabolismului lipidic cu schimbarea concomitentă a managementului pacientului.

Bibliografie

1. Jefferies M, Rauff B, Rashid H, Lam T, Rafiq S. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. World J Clin Cases. 2018;6(13):589-

599. doi:10.12998/wjcc.v6.i13.589
2. Lee YB, Ha Y, Chon YE, et al. Association between hepatic steatosis and the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(1):52-64. doi:10.3350/cmh.2018.0040
 3. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 1995;36(2):211-228.
 4. Serviddio G, Bellanti F, Villani R, et al. Effects of dietary fatty acids and cholesterol excess on liver injury: A lipidomic approach. *Redox Biol*. 2016;9:296-305. doi:10.1016/j.redox.2016.09.002
 5. Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(4):225-245. doi:10.1038/s41580-019-0190-7
 6. DeBose-Boyd RA, Ye J. SREBPs in Lipid Metabolism, Insulin Signaling, and Beyond. *Trends Biochem Sci*. 2018;43(5):358-368. doi:10.1016/j.tibs.2018.01.005
 7. Li H, Yu XH, Ou X, Ouyang XP, Tang CK. Hepatic cholesterol transport and its role in non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2021;83:101109. doi:10.1016/j.plipres.2021.101109
 8. Cha JY, Repa JJ. The liver X receptor (LXR) and hepatic lipogenesis. The carbohydrate-response element-binding protein is a target gene of LXR. *J Biol Chem*. 2007;282(1):743-751. doi:10.1074/jbc.M605023200
 9. Braillon A. Cholesterol and hepatocellular carcinoma risk: reliable and actionable?. *Br J Cancer*. 2021;124(7):1339. doi:10.1038/s41416-020-01249-x
 10. Ioannou GN. The Role of Cholesterol in the Pathogenesis of NASH. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(2):84-95. doi:10.1016/j.tem.2015.11.008
 11. Bremer CM, Bung C, Kott N, Hardt M, Glebe D. Hepatitis B virus infection is dependent on cholesterol in the viral envelope. *Cell Microbiol*. 2009;11(2):249-260. doi:10.1111/j.1462-5822.2008.01250.x
 12. Zhang J, Ling N, Lei Y, Peng M, Hu P, Chen M. Multifaceted Interaction Between Hepatitis B Virus Infection and Lipid Metabolism in Hepatocytes: A Potential Target of Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis B. *Front Microbiol*. 2021;12:636897. Published 2021 Mar 11. doi:10.3389/fmicb.2021.636897
 13. Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*. 2004;39(5):1239-1247. doi:10.1002/hep.20207
 14. Lupaşco Iu. Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament). Chișinău. 2017.
 15. Vendemiale G, Grattagliano I, Portincasa P, Serviddio G, Palasciano G, Altomare E. Oxidative stress in symptom-free HCV carriers: relation with ALT flare-up. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(1):54-63. doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00747.x
 16. Xia Y, Stadler D, Lucifora J, et al. Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Produced by T Cells Reduce the HBV Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis. *Gastroenterology*. 2016;150(1):194-205. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.026
 17. Arain SQ, Talpur FN, Channa NA, Ali MS, Afridi HI. Serum lipid profile as a marker of liver impairment in hepatitis B Cirrhosis patients. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):51. Published 2017 Mar 1. doi:10.1186/s12944-017-0437-2
 18. Qian X, Wu B, Xu C, Qi Z. Hepatitis C Virus Infection Cycle-Specific MicroRNA Profiling Reveals Stage-Specific miR-4423-3p Targets RIG-I to Facilitate Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:851917. Published 2022 Mar 24. doi:10.3389/fcimb.2022.851917
 19. Aizawa Y, Seki N, Nagano T, Abe H. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World J Gastroenterol*. 2015;21(36):10299-10313. doi:10.3748/wjg.v21.i36.10299
 20. Verrier ER, Colpitts CC, Bach C, et al. Solute Carrier Ntcp Regulates Innate Antiviral Immune Responses Targeting Hepatitis C Virus Infection of Hepatocytes. *Cell Rep*. 2016;17(5):1357-1368. doi:10.1016/j.celrep.2016.09.084
 21. Su HJ, Kao JH, Tseng TC, et al. Pathologic findings of patients with nonalcoholic fatty liver disease and the impact of concurrent hepatitis B virus infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(10):1476-1482. doi:10.1016/j.jfma.2020.05.027
 22. Wu YL, Peng XE, Zhu YB, Yan XL, Chen WN, Lin X. Hepatitis B Virus X Protein Induces Hepatic Steatosis by Enhancing the Expression of Liver Fatty Acid Binding Protein. *J Virol*. 2015;90(4):1729-1740. Published 2015 Dec 4. doi:10.1128/JVI.02604-15
 23. Boyer A, Dumans A, Beaumont E, Etienne L, Roingard P, Meunier JC. The association of hepatitis C virus glycoproteins with apolipoproteins E and B early in assembly is conserved in lipoviral particles. *J Biol Chem*. 2014;289(27):18904-18913. doi:10.1074/jbc.M113.538256
 24. Sainz B Jr, Barretto N, Martin DN, et al. Identification of the Niemann-Pick C1-like 1 cholesterol absorption receptor as a new hepatitis C virus entry factor. *Nat Med*. 2012;18(2):281-285. Published 2012 Jan 8. doi:10.1038/nm.2581
 25. Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology*. 2020;71(2):539-548. doi:10.1002/hep.30857
 26. Chen L, Dai J, Xie Q, Wang X, Cai W. Metabolic Risk Factors Are Associated with the Disease Severity and Prognosis of Hepatitis B Virus-Related Acute on Chronic Liver Failure. *Gut Liver*. 2022;16(3):456-464. doi:10.5009/gnl210449
 27. Lim CT, Goh GBB, Li H, et al. Presence of Hepatic Steatosis Does Not Increase the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Over Long Follow-Up. *Microbiol Insights*. 2020;13:1178636120918878. Published 2020 May 13. doi:10.1177/1178636120918878

Recepționat – 02.02.2023, acceptat pentru publicare – 19.07.2023

Autor corespondent: Tatiana Ghelimi, e-mail: glmtt14@gmail.com

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Cercetarea fost efectuată în cadrul Programului de Stat „Bolile cronice hepatice și pancreatice: aspecte nutriționale și chirurgicale” cu cifrul 20.80009.8007.37.

Citare: Ghelimi T, Lupaşco I, Dumbrava V, Berezovscaia E, Taran N, Golovatiuc L, Lupaşco D. Importanța aprecierii indicatorilor metabolismului lipidic în hepatite cronice virale [The importance of assessing indicators of lipid metabolism in chronic viral hepatitis]. *Arta Medica*. 2023;87(2):26-30.