

## INTRODUCERE

Hepatita cronică virală reprezintă o problemă de sănătate publică în toată lumea. În România, incidența și prevalența sunt mai mari decât în țările din vestul Europei și din Statele Unite ale Americii. Astfel, subiectul ales este unul de actualitate, cu impact pe termen lung asupra aspectelor medicale, dar și asupra aspectelor socioeconomice. Ratele de morbiditate și mortalitate sunt, probabil, mai mari în țara noastră și, de aceea, combaterea bolii reprezintă un țel important.

Fenomenul autoimun a fost descris ca fiind asociat hepatitei cronice virale și a fost studiat în populația adultă, însă în populația pediatrică studiile sunt limitate în literatura internațională și, mai ales, în cea autohtonă. Având în vedere acestea, studiul de față este un studiu inovativ, ce poate veni în completarea datelor deja existente.

Scopul primordial al studiului a fost identificarea unor punți de legătură între caracteristicile hematologice și biochimice ale pacienților cu hepatită cronică cu virus hepatitic B și virus hepatitic C și prezența fenomenului autoimun.

Am studiat datele de literatură cunoscute pe care le-am prezentat succint în **Stadiul actual al cunoașterii** – parte structurată în trei mari capitole. Primul capitol prezintă date de imunologie și atinge problema autoimunității; al doilea capitol prezintă pe larg datele cunoscute despre hepatita cronică virală la copil (cuprinde date istorice, date despre diagnosticul pozitiv și diferențial și date despre tratamentul hepatitei cronice virale); iar al treilea capitol vorbește despre fenomenul autoimun în hepatita cronică virală la copil.

În cea de-a doua parte, intitulată **Cercetare personală**, am căutat existența unor corelații între parametri hematologici și biochimici, pe de o parte, și prezența fenomenului autoimun, pe de altă parte. Pe baza corelațiilor evidențiate, am propus un scor nou pentru predicția fenomenului autoimun la pacienții cu hepatită cronică virală. Am propus, de asemenea, un protocol de investigație a acestor pacienți. În plus, am căutat existența unei corelații între prezența afectării tiroidiene și prezența fenomenului autoimun la pacienții cu hepatită cronică virală.

## **I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII**

### **I.1. Imunologie**

#### **I.1.1. Definiții**

Sistemul imun este responsabil de rezistența la boală, specifică afecțiunilor infecțioase. Reprezintă totalitatea celulelor, țesuturilor și moleculelor ce mediază rezistența la infecții. Rolul esențial al sistemului imun este acela de a preveni infecția și de a eradica infecțiile deja constituite. (1) Un sistem imun funcțional este necesar pentru a preveni atacurile generate nu numai de către factori exogeni (agenți infecțioși și toxice), dar și de către factori endogeni, precum tumori sau fenomene autoimune. (2)

Autoimunitatea reprezintă o avarie a mecanismelor responsabile de autotoleranță, motiv pentru care este generat un răspuns imun împotriva propriilor constituenți ai organismului. (3) Răspunsul autoimun poate fi generat pe calea imunității umorale (prin intermediul anticorpilor) sau pe calea imunității celulare. Atunci când autoanticorpii sau limfocitele T autoreactive interacționează cu epitopii proprii, se pot produce leziuni tisulare. (4)

#### **I.1.2. Sistemul imun**

##### ***I.1.2.1. Organizarea sistemului imun***

Sistemul imun uman este alcătuit din *organe limfoide*, ce includ splina, timusul și ganglionii limfatici, și *celule limfoide* localizate în măduva hematogenă, sânge și limfatice. La nivelul organelor limfoide centrale (ficatul

fetal, măduva hematogenă și timusul), sunt produse celulele precursoră și au loc etapele inițiale ale diferențierii acestora. Selecția și diferențierea ulterioară în celule mature efectoare se produce la nivelul organelor limfoide periferice (splină, ganglioni limfatici și plăci Payer intestinale). (5)

#### ***1.1.2.2. Diferențierea celulelor implicate în reacția imună***

Măduva hematogenă produce celule precursoră ce se transformă și formează ulterior celulele sistemului imun. În timpul vieții intrauterine, ficatul este de asemenea responsabil de generarea celulelor cu rol în imunitate. Producerea celulelor imune face parte din hematopoieză, procesul responsabil de producerea tuturor celulelor sanguine. În cadrul hematopoiezei există o singură celulă precursoră (celulă stem pluripotentă), capabilă să genereze toate liniile celulare. (6)

Pentru a forma celulele liniei albe, celulele stem pluripotente se diferențiază în celule progenitoare, ce pot fi mieloide sau limfoide. Celulele progenitoare mieloide formează ulterior precursori granulocitari (ce se diferențiază în neutrofile, eozinofile și bazofile), precursori ai celulelor dendritice și monoblaști (care se diferențiază ulterior în monocite). Celulele precursoră limfoide formează limfoblaștii ce se diferențiază în limfocite B, limfocite T și limfocite *natural killer* (NK). Celulele sanguine mature se diferențiază odată ajunse la nivel tisular - granulocitele formează celulele mastocitare; monocitele formează macrofage (macrofage alveolare, celule mezangiale, celule Kupffer, osteoclaste); celulele dendritice imature sanguine se transformă în celule dendritice tisulare, iar limfocitele B se transformă în plasmocite. (6) Diferențierea celulelor liniei albe din celulele stem pluripotente este prezentată în figura 1.

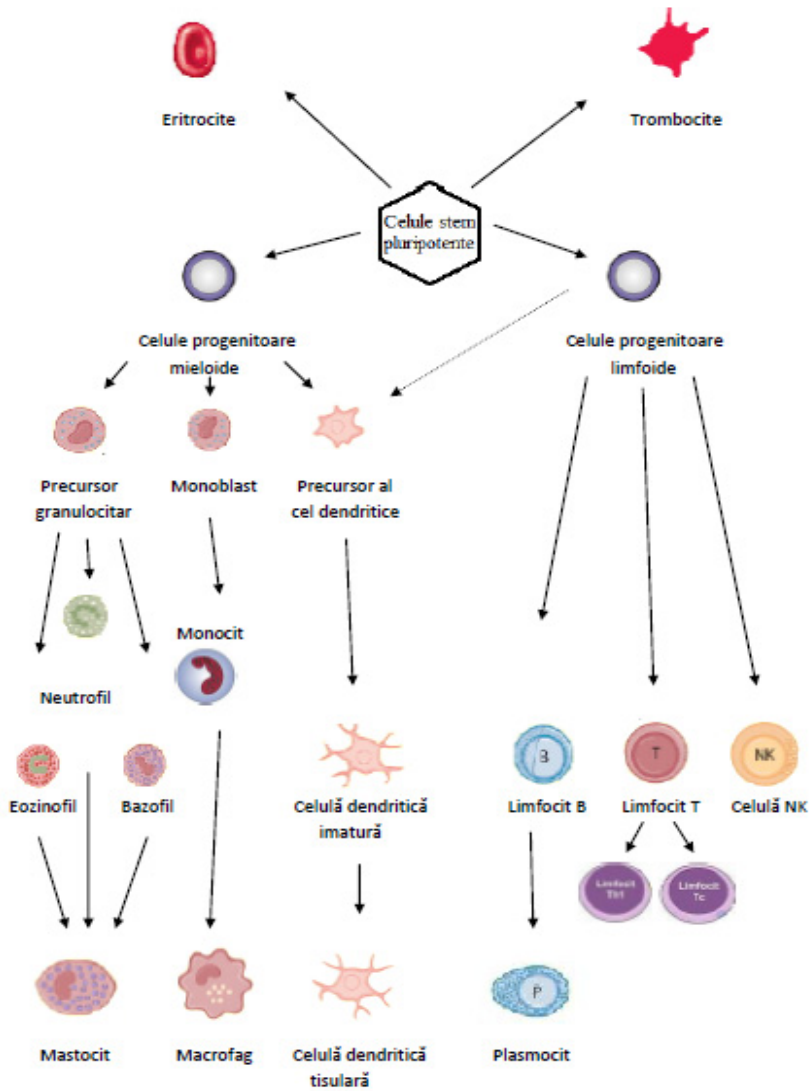


Figura 1: Diferențierea celulară pornind de la celulele stem pluripotente. (6)

### 1.1.2.3. Celulele sistemului imun

Diversele tipuri celulare tind să fie localizate și să își exercite funcția în diverse compartimente ale organismului. Celulele stem pluripotente și precursorii hematopoietici inițiali se concentrează la nivelul măduvei hematogene. În absența oricărei amenințări asupra organismului, leucocitele mature circulă permanent între organele limfoide, sânge și țesuturi, în timp ce restul

celulelor hematopoietice mature tind să se concentreze fie în sânge, fie în țesuturi. Atunci când există o amenințare asupra organismului (injurie sau infecție), acestea încep să circule între diversele compartimente, cu scopul de a restabili homeostazia. La locul inflamației, leucocitele activate împreună cu celulele lezate sau infectate secretă diverse citokine. Unele dintre aceste citokine recrutează alte leucocite ce trec din circulație în țesutul lezat. Altele, denumite chemokine, îndrumă leucocitele nou pătrunse în țesut către locul exact al injuriei sau al atacului, cu ajutorul receptorilor pentru chemokine, localizați la nivelul leucocitelor. Procesul este denumit *chemotaxie*. Odată ajunse la locul inflamației, leucocitele acționează în sensul eliminării amenințării. (7)

*Neutrofilele* sunt celulele cele mai numeroase dintre leucocitele aflate în circulație și constituie majoritatea celulelor activate în timpul reacției antiinflamatorii. (7) Neutrofilele sunt constituie la nivel citoplasmatic din granule ce conțin enzime, precum lizozim, colagenaze și elastaze, dar și alte substanțe microbicide. (8) Numărul mare de neutrofile face posibil ca ele să se concentreze rapid, după maxim 30 de minute, la locul inflamației (prin chemotaxie), oriunde s-ar afla acesta, permițând eliminarea promptă a multor amenințări. (7) Astfel, neutrofilele sunt implicate în etapele inițiale ale reacției inflamatorii. (8)

La locul inflamației, neutrofilele sunt activate, iar după activare ele fagocitează moleculele recunoscute ca non-self și le sechestrează în vezicule intracelulare denumite fagozomi. Ulterior, granulele citoplasmatică ale neutrofilelor fuzionează cu fagozomii, iar odată cu eliberarea conținutului granulelor, molecula non-self ingerată este distrusă. Dacă molecula nu poate fi fagocitată de către neutrofile, se produce degranularea acestora cu eliberarea extracelulară a conținutului granulelor. Atunci când reacția inflamatorie este prelungită sau intensă, degranularea poate conduce la lezarea celulelor gazdă sănătoase ce se află în proximitate. (7)

*Monocitele și macrofagele* se găsesc în sânge, reprezentând aproximativ 10% dintre celulele sanguine (marea majoritate monocite). Ele exprimă molecule MHC II, receptori CD14 (pentru lipopolizaharide) și receptori tip Fc pentru imunoglobuline - CD64, cu afinitate înaltă pentru imunoglobulinele G