

616.36
P25

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Victor Pântea

HEPATITELE VIRALE C, B ȘI D ACUTE ȘI CRONICE

PARTICULARITĂȚILE CLINICE, EPIDEMIOLOGICE,
IMUNOLOGICE, EVOLUTIVE ȘI DE TRATAMENT

Chișinău – 2011

816.36
P25

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Pântea Victor

**HEPATITELE VIRALE C, B ȘI D ACUTE ȘI CRONICE.
PARTICULARITĂȚILE CLINICE, EPIDEMIOLOGICE,
IMUNOLOGICE, EVOLUTIVE ȘI DE TRATAMENT**

14.00.10- BOLI INFECȚIOASE

701234

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
«Nicolae Testemițanu» cd
Biblioteca Științifică Medicală

Chișinău – 2011

616.36-002-036.11/12-08

A 616-097

*Aprobat de consiliul de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
(procesul verbal nr 4 din 3 iunie 2011)*

Autorul:

Victor Pântea profesor universitar, doctor habilitat în medicină,
șef catedră Boli infecțioase Facultatea Educației
Continuă Medicină și Farmacie.

Recenzenți:

Constantin Andriuță profesor universitar, doctor habilitat în medicină,
catedra Boli infecțioase, Trupurile și Parazitologie medicală,
Om Emerit al RM.

Ion Țăbâră profesor universitar, doctor habilitat în medicină,
șef catedră Medicină internă N3.

Monografia este adresată medicilor infecționiști, de familie, epidemiologi, hepatologi, obstetriceni,
rezidenților infecționiști și studenților facultății de medicină.

*Îi aducem sincere sentimente de recunoștință și mulțumire pentru generozitate
în sponsorizarea lucrării fără de care lucrarea nu ar fi văzut lumina tiparului Domnului Alexandru
Derbențav, director Gedeon Rihter, reprezentanța în Moldova*

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și
de tratament. Victor Pântea- Chișinău, „Tipografia Sirius” SRL, 2011

300 ex.

ISBN 978-9975-9976-4-5

616.36-002-036.11/12-08

A 616-097

ISBN 978-9975-9976-4-5

Cuvînt înainte.....	7
----------------------------	----------

Capitolul I

Materiale și metode de cercetare	11
---	-----------

Capitolul II

Particularitățile etiologice, epidemiologice, clinice, biochimice, imunologice, de diagnostic și tratamentul în hepatita virală C acută.....	13
---	-----------

2.1. Etiologie.....	13
---------------------	----

2.2. Particularitățile epidemiologice	17
---	----

2.3. Particularitățile clinice și biochimice	18
--	----

2.4. Determinarea ARN-VHC, genotipului și spectului anti-VHC	21
--	----

2.5. Particularitățile imunologice.....	23
---	----

2.6. Tratamentul pacienților aflați în studiu	25
---	----

2.7. Tratamentul cu pacovirină.....	27
-------------------------------------	----

Capitolul III

Particularitățile etiologice, clinice, de laborator și evolutive în hepatitele virale B și D acute.....	30
--	-----------

3.1. Etiologie.....	30
---------------------	----

3.2. Aprecierea unor indici clinici și de laborator în HVBA.....	37
--	----

3.3. Supravegherea clinică, biochimică și imunologică a convalescențelor de HVBA după externarea din clinică	38
3.4. Hepatita virală B acută la personalul medical	39
3.5. Hepatita virală D acută coninfecție și suprainfecție, particularitățile etiologice, clinice, de diagnostic și evolutive	40
3.6. Infecția cu virusurile hepatice B și D la femei gravide	43
3.7. Importanța studierii focarelor familiale cu virusurile hepatice B și D în diagnosticul formelor atipice și impactul social al acestora	45

Capitolul IV

Particularitățile clinice, biochimice, serologice și evolutive în hepatitele virale cronice C, B și D	49
--	-----------

4.1. Hepatita virală C cronică.....	49
4.2. Hepatita virală B cronică	50
4.3. Importanța epidemiologică a decelării anti- Hbcor sum în hepatita virală B cronică	52
4.4. Hepatita virală D cronică	53

Capitolul V

Evaluarea clinică, biochimică, imunologică și molecular biologică în tratamentul antiviral cu viferon, realdiron, intron A, infergen, lamivudină, pegasis și copegus în hepatitele virale cronice B, C și D	55
--	-----------

5.1. Interferonii	55
5.2. Tratamentul cu viferon în HVCC	59
5.3. Eficacitatea tratamentului cu realdiron (interferon – alfa 2b) în HVCC	60
5.4. Tratamentul HVCC cu Intron A	61

5.5. Tratamentul HVBC cu Intron A	63
5.6. Eficacitatea tratamentului cu infergen în hepatite virale cronice B, C și D	65
5.7. Tratamentul cu lamivudină în hepatita virală B cronică AgHBs și AgHBe negativi	65
5.8. Tratamentul HVDC cu lamivudină și Intron A	66
5.9. Tratamentul antiviral combinat pegasys și copegus în hepatita virală C cronică (HVCC)	67

Capitolul VI

Eficacitatea tratamentului cu hepatito-Liz, imuheptim, imupurin, citomix, guna liver, interferon gamma în hepatitele virale cronice C, B și D	69
6.1. Hepatito-Liz în tratamentul bolnavilor cu hepatite virale cronice B și C	69
6.2. Tratamentul pacienților cu hepatite cronice virale C și B cu imuheptină	71
6.3. Tratamentul cu imupurină la bolnavii cu hepatită virală C cronică	72
6.4. Tratamentul combinat (citomix + guna liver + interferon gamma) în hepatitele cronice virale B, C și mixte B + C	74
6.5. Tratamentul cu citomix în hepatita virală C cronică	79
Recomandări pentru medicina practică	83
Bibliografie	84
Summary	97
Резюме	99

LISTA ABBREVIERILOR

- ADN–VHB – acid dezoxiribonucleic al VHB
ARN–VHC – acid ribonucleic al VHC
ARN–VHD – acid ribonucleic ial VHD
AgHBs – antigenul de suprafață a virusului hepatic B
AgHBe – antigenul e al VHB
Anti - HBs – anticorpi contra antigenului de suprafață a VHB
Anti - Hbe – anticorpi contra antigenului e al VHB
Anti - HB cor Ig M – anticorpii din clasa Ig M contra antigenului core a VHB
Anti - HB cor sum – anticorpi sumari (totali) contra antigenului core aVHB
Anti - VHC Ig M – anticorpii din clasa Ig M contra VHC
Anti - VHC sum – anticorpi sumari contra virusului hepatic C
Anti - VHD IgM – anticorpii din clasa Ig M contra VHD
Anti - VHD sum – anticorpi sumari contra virusului hepatic D
Anti - spectru VHC – anticorpi contra proteinelor structurale și nestructurale al VHC
Anti-NS4 – anticorpi contra proteinei nestructurale - NS4
Anti-NS5 – anticorpi contra proteinei nestructurale – NS5
Anti-NS3 – anticorpi contra proteinei nestructurale – NS3
Anti-NS1 – anticorpi contra proteinei structurale – NS1
ALAT – alaninaminotransferaza
ASAT – aspartataminotransferaza
CH – ciroză hepatică
CHC – carcinom hepatocelular
ELISA – metoda imunoenzimatică (enzyme linked immunosorbent assay)
F-1FA – monofosfatfructozaldolaza
HVCA – hepatită virală C acută
HVBA – hepatită virală B acută
HVDA – hepatită virală D acută
HVCC – hepatită virală C cronică
HVBC – hepatită virală B cronică
HVDC – hepatită virală D cronică
HVBCA – hepatită virală B cronică activă
HVBCP – hepatită virală B cronică persistentă
HVDCA – hepatită virală D cronică activă
LTL – indicele leucocit T limfocitar
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PCR – reacția de polimerizare în lanț
PEG – polietilenglicol
RVS – răspuns virusologic susținut
Th – celule T helper
Ts – celule T supresoare
TFR – E – RFC – celule teofelinrezistente
TFS – E - RFC – celule teofelinsensibile
VHC – virusul hepatic C
VHB – virusul hepatic B
VHD – virusul hepatic D

CUVÎNT ÎNAINTE

Actualitatea temei. Hepatitele virale rămân a fi o problemă de importanță mondială, care atestă creșterea morbidității prin hepatitele virale C, B și D, preponderent a celor cronice. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat problema în cauză de o importanță primordială, iar cercetările efectuate în această patologie de o semnificație majoră.

Situația epidemiologică în Republica Moldova privind morbiditatea prin hepatitele virale C, B și D rămâne a fi nefavorabilă. Pe fondalul reducerii morbidității prin hepatitele virale C, B și D acute are loc creșterea în continuare a numărului de bolnavi cu hepatite cronice și ciroze hepatice. Morbiditatea populației prin hepatite acute și cronice C, B și D conduce și la consecințe economice substanțiale.

Studiul privind particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament în hepatitele virale C, B și D acute și cronice capătă o semnificație deosebită în condițiile răspândirii infecției cu virusurile hepatice C, B și D în Republica Moldova.

Actualitatea și necesitatea realizării acestui studiu a fost dictată de impactul social și economic al infecției cu virusurile hepatice C, B și D. Criteriile de diagnostic clinic al acestor hepatite sunt incerte, totalmente fiind dependente de calificarea medicului, accesibilitatea, de asemenea și de performanța metodelor de diagnostic și tratament. Analiza particularităților clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament al hepatitelor virale cu virusurile hepatice C, B și D ar putea condiționa posibilitatea aplicării unor medicații antivirale, imunomodulatoare și hepatoprotectoare diferențiate în dependență de forma clinică (acută sau cronică), dereglările imune cu elaborarea unor scheme de tratament racordate la standardele europene și mondiale.

Studiul efectuat pe parcursul anilor s-a inclus în proprietățile strategice ale cercetării și dezvoltării din Republica Moldova.

Infecția cu virusul hepatic C. Hepatita virală C acută (HVCA) constituie o problemă majoră de sănătate publică. În întreaga lume, 170 – 200 milioane de persoane, circa 3% din populația mondială, sunt infectate cu virusul hepatic C (VHC), iar 3 – 4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice cu VHC a fost estimată la nivel de 1–3 cazuri la 100 000 persoane anual [2, 12, 20, 21, 28, 39, 48, 49, 50, 115].

La ora actuală diagnosticarea HVCA rămâne încă dificilă, deoarece formele acute au mai frecvent o manifestare asimptomatică, fiind depistate cu ocazia unor investigații de rutină sau ca urmare a unei simptomatologii poli-

morfe și, rareori, drept consecință a unei simptomatologii sugestive [20, 39, 44, 48, 49, 114]. Unul dintre indicii precoce îl constituie creșterea activității ALAT [2, 20, 27, 39, 49]. Formele icterice ale HVCA frecvent evoluează asemănător hepatitei virale B acute (HVBA), inclusiv ca durată. Mai pot apărea forme severe și foarte rar fulminante [20, 39, 44, 48, 49]. Actualmente nu există „standardul de aur” în diagnosticarea timpurie a HVCA. În sursele bibliografice studiate lipsește caracterizarea aprofundată a formelor anicterice și icterice [2, 12, 29, 48, 110].

Progresele înregistrate în cercetarea HVC au fost axate preponderent pe studierea particularităților clinice și de tratament a formelor cronice [1, 16, 28, 29, 48, 49], și mai puțin a celor acute.

Obiectivele cercetărilor noastre au constituit studierea particularităților clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament în HVCA. Studiile științifice moderne [1, 20, 28, 44, 48, 49] constată, că determinarea ARN-VHC este una dintre metodele în diagnosticul precoce al HVCA. Luând în considerare că seroconversia apare după 7–31 săptămână, deci diagnosticul HVCA prin utilizarea metodei serologice este tardiv și noi ne-am pus scopul de a investiga pacienții la ARN – VHC pentru confirmarea precoce a acestei maladii. Se știe că virusul C poate fi detectat în sânge peste 1–2 săptămâni după infecție. În același timp, genotipurile condiționează severitatea bolii și face posibilă infectarea succesivă cu mai multe tulpini virale, influențează răspunsul la terapia cu interferoni și împiedică prepararea de vaccinuri eficiente. Noi am determinat și genotipul VHC pentru a concretiza care genotip circulă mai frecvent în Republica Moldova [48, 49].

Datele din literatură sunt controversate privind determinarea perioadei de apariție a anticorpilor către proteinele structurale și nestructurale. Unii cercetători [130] au ajuns la concluzia că anticorpii către NS5 sunt depistați primii în perioada acută de boală, iar către NS4 nu se depistează, alții [20, 142] nu au depistat anticorpi către proteinele structurale NS4 în faza acută, ci mult mai târziu când erau semne de evoluție spre cronicizare. Luând în considerare faptul, că în Republica Moldova nu au fost efectuate cercetări privind rolul anticorpilor către proteinele structurale și nestructurale, ne-am pus scopul de a studia această problemă și de a clarifica rolul lor în diagnosticul și prognosticul HVCA. Determinarea spectrului anti-VHC a demonstrat importanța lor în diagnosticul precoce a HVCA [2, 14, 20, 49, 122, 142].

Cercetările imunologice în HVCA întreprinse până în prezent indică o anergie T-celulară [14, 20, 24, 40], însă noi ne-am propus de a studia aceste modificări și a stabili rolul lor în evoluția maladiei [49].

Luând în considerare procentul mare de cronicizare (50 – 90%) tratamentul HVCA trebuie să fie cel antiviral. În HVCA nu a fost elaborat un standard de tratament antiviral ca în HVCC și noi ne-am pus scopul de a aprecia eficacitatea pegasys-ului în combinație cu copegus în tratamentul acestei maladii. Se știe că tratamentul cu pegasys și copegus este costisitor, de lungă durată, cu diverse reacții adverse și multiple contraindicații, și de aici a apărut necesitatea studierii a unor noi preparate. Un astfel de preparat a fost obținut în Republica Moldova de savanții Spînu C., Chintea P., [107], care se numește pacovirină. Aplicarea fitopreparatului pacovirină în tratamentul bolnavilor cu HVBA, HVBC, HVCC [109], a condus la o evoluție benefică a maladiilor, exprimată prin ameliorare clinică și biochimică. Noi ne-am pus scopul de a stabili activitatea terapeutică a acestui preparat la bolnavii cu HVCA [47, 48, 49].

Hepatita virală C cronică (HVCC). Practica medicală în domeniul hepatologiei și în particular în cadrul hepatitei cronice virale C a înregistrat progrese evidente în mai puțin de două decenii [1, 20, 28, 29, 48, 122, 127, 143, 145]. Dacă la începutul anilor, 90 interferonul standard în monoterapie administrat timp de 24 și apoi 48 săptămâni a demonstrat că există speranțe pentru identificarea unui tratament (răspunsul viral susținut fiind sub 10%), astăzi interferonul pegilat în combinație cu ribavirina administrat timp de 48 de săptămâni, determină un răspuns virusologic susținut în 52–78% din cazuri în funcție de genotip [20, 21, 28, 29, 48].

Studiile noastre au fost axate pe problema stabilirii particularităților clinice, biochimice, imunologice și de tratament, fiind utilizate pe parcursul anilor diverse preparate antivirale: viferon, intron A, realdiron, infergen, pegasys, copegus și preparate cu acțiune hepatoprotectoare și imunomodulatoare [45, 46, 47, 48, 49, 50].

Infecția cu virusul hepatic B. Din cele 6,5 miliarde de locuitori ai planetei, 2 miliarde s-au infectat într-un anumit moment al vieții lor cu virusul hepatic B, 400–500 milioane rămânând infectați cronic [19, 20, 28, 29, 48, 127, 142, 143]. Deși în anul 1991 s-a elaborat un vaccin eficient, infecția cu VHB rămâne un impact biologic și social ridicat. Astfel, ea este responsabilă de un milion de decese pe an în lumea întreagă și de 5 – 10% din totalul transplantelor de ficat. Riscul cirozei hepatice (CH) și a cancerului hepatic (CCH) rămâne ridicat, incidența cumulativă la 5 ani a CH constituie 8 – 20%, iar incidența anuală a CCH produs de VHB este de 2,5% [28, 29, 48, 130, 143, 144].

Prevalența infecției cu VHB în populație este variabilă: o zonă cu endemicitate scăzută de 0,5–1% – SUA, Europa de Nord, Centru și Vest, Australia; o zonă cu endemicitate medie de 2–7% – Europa de Sud, Orientul Mijlociu și

o zonă cu endemicitate înaltă de 15–20% – Asia de Sud, Est, Africa de Nord și Ecuatorială [28, 29, 30, 31, 49]. În Republica Moldova portajul cu VHB în medie constituie 13% [12].

Infecția cu virusul hepatic D. Impactul biologic și social al hepatitei cu virusul hepatic D nu este mai puțin important. Studiile epidemiologice efectuate în diverse zone geografice au demonstrat că asocierea dintre VHB și VHD este variabilă, în medie 30%. Aria de răspândire cuprinde întreg globul, dar cu mari diferențe regionale. Astfel, în țările, unde infecția cu VHD este rară (SUA, Europa de Nord și de Est), morbiditatea este redusă (0,5%), fiind practic întâlnită la toxicomani, care se droghează pe cale parenterală (profil epidemiologic 1 – infecția sporadică). Al II-lea profil epidemiologic – infecția endemică cu VHD este răspândită în tot bazinul mediteranean, Africa de Nord, Europa de Sud-Est, Orientul Mijlociu, America de Sud și unele regiuni din America de Nord. Incidența în aceste zone este de 8 – 20% (chiar 50% în Italia de Sud) dintre bolnavii cu HVB acută și cronică [19, 20, 28, 29, 49, 105, 115, 116, 130, 143].

În Republica Moldova la donatorii de sânge, anti-VHD sum a fost depistat de la 17,6% până la 20,4% [31]. Astfel, Republica Moldova este o zonă endemică nu numai cu virusurile C și B, dar și cu D.

MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

În studiu au fost incluși 236 de bolnavi cu hepatită virală C acută și 368 – cu hepatită virală B acută. Au fost investigați la AgHBs 4766 seruri de la 9 grupuri de risc; s-au examinat 2158 de femei gravide, 435 de persoane din 165 focare cu hepatite B și D – forma acută și cronică, 336 – pacienți cu HVCC, 280 – cu HVBC și 260 – cu HVDC. Bolnavii aflați în studiu au fost examinați clinic, epidemiologic, biochimic, serologic, imunologic, molecular biologic.

Metodele biochimice. Au fost efectuate în laboratorul biochimic al IMSP SCBI „Toma Ciorba” (Director – dr. V. Deatișen). Pentru evaluarea gradului de alterare hepatică, utilizând teste de rutină în determinarea bilirubinei totale și a fracțiilor ei prin metoda Iendrassich-Grof (norma 3,59–17,95 $\mu\text{mol/l}$), activitatea ALAT prin metoda Reitman-Frenkel (norma 0,1 – 0,68 mmol/l), activitatea ASAT prin metoda cinetică (norma – până la 40 UI/l). Proba cu timol (norma – 0,3–4,0 un) și proba cu sublimat (norma – 1,8–2,0 ml) prin metoda unificată de sedimentare, indexul protrombinic – prin metoda unificată Quik (norma 80–100%), fracțiile proteice – metoda electroforeză (norma: proteină totală – 60 – 80%, albumină – 50 – 60%, globuline: α_1 – 3–5 %, α_2 – 5,7–8%, β – 7–12%, γ – 13–19%, A/G – 1,3). La unii pacienți s-a determinat colesterolul, β -lipoproteidele, γ -GTP, fosfataza alcalină, glicemia. La toți pacienții s-a efectuat hemoleucograma și sumarul de urină.

Diagnosticul hepatitelor virale C, B și D acute și cronice a fost confirmat prin testarea markerilor serologici: AgHBs, anti-HBcor IgM, anti-HBcor sum, AgHBe, anti-VHC IgM, anti-VHC sum, anti-VHD IgM și anti-VHD sum, iar evoluția spre vindecare a hepatitelor virale B și D prin determinarea anti-HBs, în laboratorul serologic al IMSP SCBI „Toma Ciorbă” prin metoda ELISA, utilizând seturile de diagnostic ale firmei „Dia Pro” Diagnostic Bioprobes SRL (Milano-Italy). Rezultatele ELISA s-au evaluat în UI, fiind măsurate la analizoare imunologice STAT FAX 303 (SUA). Determinarea spectrului anti-VHC (anticorpi către proteinele structurale și nestructurale) a fost efectuat în laboratorul imunologic „Pădure SRL” (director – dr. Galina Pădure), utilizând seturile de diagnostic ale firmei „Vector Best”.

Determinarea ARN-VHC test cantitativ cu utilizarea testului PCR (Roche Amplicor, Elveția) s-a efectuat în laboratorul virusologic al firmei „Insect Farm” (director Dr. docent M. Ciuhrii); testul cantitativ și genotipul viral s-au investigat în laboratorul Centrului medical „Imunotehnomed” (director – dr. în me-

dicină S.Rață) prin PCR cu utilizarea sursei comerciale НИИ Эпидемиология (Rusia), Ribosorb seria 190707, Sorb B seria 150607, Amplisens – ARN C seria 040707, Amplisens HCV genotip seria 090507. La pacienții cu HVCC investigațiile s-au efectuat în laboratorul imunologic (șef – dr. L. Rațuc) a Centrului de Diagnosticare Medicală Republican, prin PCR test cantitativ Real-Time, utilizând trusa comercială (AS Roboscreen GmbH, Germania)

Evaluarea statusului imun s-a determinat în laboratorul imunologic de cercetări științifice al USMF „Nicolae Testemițanu” și a IMSP SCBI „Toma Ciorbă”. Celulele cu proprietăți imunoreglatoare T-helper și T-supresoare (norma 38–58% și 12–28%) au fost determinate prin metoda de rozetare în prezența teofilinei. Concentrația complexelor imune circulante (CIC, norma ≤ 60 UE) s-a stabilit prin metoda de precipitare cu soluție PEG. Concentrația imunoglobulinelor serice de clasa M, G și A s-au investigat prin metoda de imuno-difuzie radială simplă Mancini.

Examenul instrumental: ultrasonografie, scintigrafia ficatului, tomografia computerizată.

Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute. Rezultatele obținute au fost supuse unui calcul statistic general acceptat prin intermediul programelor EXCEL și SPSS. Veridicitatea diferențelor dintre valorile medii ale parametrilor analizați în diferite loturi s-a determinat, folosind criteriul t – Student. Pentru determinarea eficacității tratamentului a fost calculat RR(riscul relativ) și ÎI(intervalul de încredere), NTN(numărul de tratamente necesare). Analiza dispersională a fost utilizată pentru aprecierea rezultatelor tratamentului la distanță (criteriul F).

CAPITOLUL II.

PARTICULARITĂȚILE ETIOLOGICE, EPIDEMIOLOGICE, CLINICE, BIOCHIMICE, IMUNOLOGICE, DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENTUL ÎN HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

2.1. ETIOLOGIE

Virusul hepatic C (fig.1) a fost clonat în a.1988 de o grupă de cercetători în frunte cu M. Houghton și Choo Q.L., utilizând noi metode molecular-biologice [18], din plasma cimpanzeilor infectați cu acest virus. La cimpanzeii infectați, ARN-VHC devine detectabil în sânge la 3 zile după inoculare [3, 15, 18, 32, 39, 43]. Drept consecință a descoperirii VHC, a devenit posibilă identificarea și exprimarea antigenului nestructural al acestuia, permițând astfel elaborarea unui test serologic pentru identificarea anticorpilor anti-VHC [19, 144].

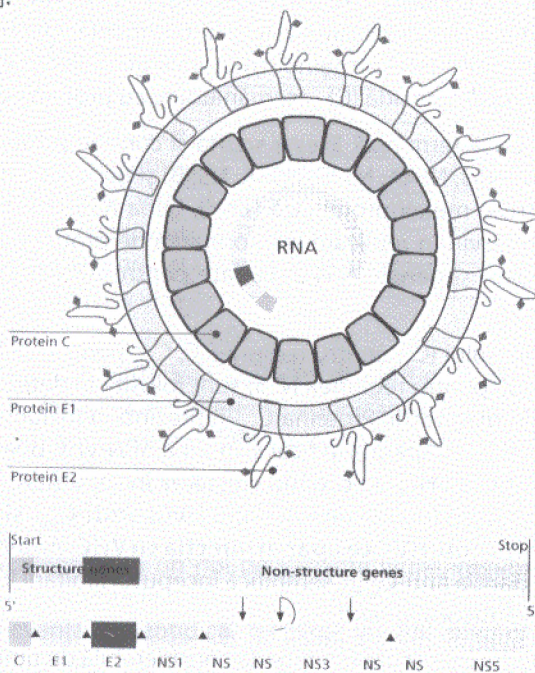


Figura 1. Structura virusului hepatic C

VHC este un hepacivirus ARN (monocatenar) mic cu diametrul de 40–60 nm din familia flaviviridae. Cele mai apropiate virusuri umane de VHC sunt: virusurile GB (GB-A și GB-B) și G (VHG), virusul febrei galbene și virusul denga [48].

Tabelul 1. Structura VHC

Regiuni structurale					Regiuni nonstructurale							
5'	N C R	C	E1	E2 NS1	NS2	NS3	NS4 A	NS4 B	NS5 A	NS5 B	N S R	3'

NCR – regiune noncodantă; C – miezul; E1 – înveliș; E2/NS1 – înveliș; NS2 – protează; NS3 – protează helicază; NS4 – replicază; NS5 – polimerază. (tab. 1)

Genomul VHC este reprezentat de un lanț ARN-pozitiv. Lungimea ARN-HCV este de 9,4 Kb (Kilobaze) și cuprinde o regiune de 5' noncodantă (NCR), o singură structură deschisă de citire (ORF) de aproximativ 9000 nucleotide (903–9099 baze), și o regiune scurtă de 3' NTR.

Extremitatea 5' noncodantă este conservantă și cu cele 324 de baze nucleotidice ale ei intervine în replicarea VHC și în patogenia infecției cu HVC. La acest nivel sunt codificate 2 proteine structurale glicozilate de anvelopă (E₁ și E₂) ca și proteina de capsidă (C), asemănătoare cu proteina core a VHB.

Extremitatea opusă terminală 3' este scurtă și conține proteine nonstructurale (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) și genele corespunzătoare: gena NS2 pentru o metaloproteinază (Zn⁺²), gena NS3 pentru proteaze și helicaze (care intervin în replicare sau formarea de proteine nestructurale dintr-un precursor) și genele NS4-5, codate pentru ARN-polimeraza ARN-dependentă.

Proteinele genomului (C₂₂ pentru regiunea C, C_{33c} pentru NS3, C₁₀₀ și 5.1.1. pentru NS4 și NS5 pentru regiunea NS5) sunt folosite în detectarea anticorpilor anti-HVC în diagnostic. Proteina C₂₀₀ reprezintă o fuziune de proteine, cuprinzând C_{33c} și C₁₀₀₋₃. Apariția în ficat și în ser a ARN-VHC poate fi markerul unei infecții acute cu VHC, precedând creșterea în ser a ALAT, apariția simptomelor sau anticorpilor față de VHC (anti-HVC). **Anti-C₂₂₋₃ și anti-C_{33c} pot fi primii anticorpi anti-HVC ce apar în infecția cu VHC.** Anti-NS5 apar ceva mai târziu, iar apariția anti-C₁₀₀₋₃ semnifică începutul limitării infecției acute. Nivelele titrului anticorpilor anti-

C₂₂₋₃ pot fi menținute crescute o perioadă considerabilă de timp, titrurile anticorpilor anti-C_{33c}, anti NS5 și anti-C₁₀₀₋₃ scad treptat.

În hepatita cronică cu VHC, ARN-VHC este detectat în mod constant în cursul infecției. Replicarea VHC poate fi crescută și juca un anumit rol în progresia afectării hepatice. Anticorpul anti-HVC rămân pozitivi la acești pacienți timp de mulți ani.

VHC este heterogen, iar secvențializarea regiunii NS5 a diferențiat 6 genotipuri (grupuri majore 1–6), cu subtipurile filogenice a,b,c, pentru care există 2 clasificări [28, 48, 127, 142]:

- serotipurile 1a și 1b apar în 60% din infecțiile cu VHC;
- serotipul 2 – în 14%;
- serotipul 3 – în 6%;
- asocieri de serotipuri – 4%.

Simmonds notează genotipurile: 1', 1b, 2', 2b, 3', 3b, 4, 5, 6 [50,141]. Okamoto a clasificat VHC în grupuri, subgrupuri, subtipuri, izolate și quasispecii. El descrie 9 grupuri, 23 subgrupuri, 52 izolate în revista "Inter-virology", 1994.(tab.2)

Tabelul 2. Tipurile și subtipurile genomice ale VHC

Simmonds	Okamoto
1a	I
1b	II
1c	
2a	III
2b	IV
2c	
3a	V
3b	
4a	
5a	
6a	

Genotipurile condiționează severitatea bolii și face posibilă infectarea succesivă cu mai multe tulpini virale, influențează răspunsul la terapia cu interferoni și împiedică prepararea de vaccinuri eficiente.

Subtipurile. Au fost constatate peste 90 de subtipuri, diferă prin 20–23% în secvența nucleotidică cu diferențe importante, în funcție de regiunea genomică și sunt desemnate cu litere mici din alfabetul latin: 1a, 1b, etc.

Izolatele. Desemnează mutații, care prezintă o variație a secvențelor între 2–15% la pacienții cu același subtip.

Cvasispeciile. Reprezintă un pol de variante virale, genetic distincte, dar strâns înrudite, existente la un pacient infectat, care au grad de divergență de 1–5% în secvența nucleotidică.

Prezența cvasispeciilor indică faptul că un subiect infectat nu prezintă o populație virală omogenă, ci un spectru heterogen de variante genomice, care

conferă virusului un avantaj de supraviețuire, prin selecția mutantelor cele mai bine adaptate condițiilor de mediu. Studiul de **Kinetică virală** au relevat potențialul replicativ ridicat al VHC: zilnic se produc $4 \times 10^{10} - 1 \times 10^{13}$ copii cu $T/2 = 1,5-4,5$ ore și turnover-ul de 97–99,9%, ceea ce înseamnă că într-o singură zi întreaga populație a VHC se reînnoiește. În comparație cu virusul HIV (numărul noilor virioni apăruți depășește 10 miliarde zilnic; circa 30–50% dintre virionii existenți la un moment dat provin din celulele infectate în ziua precedentă; durata medie a unui ciclu replicativ al HIV in vivo este de 1,2 zile; timpul necesar formării unei noi generații virale este pentru HIV de 2,6 zile). VHB are o rată de replicare înaltă, zilnic producându-se $10^{10}-10^{13}$ virioni. Turnover-ul (T/2 pool-ului seric) VHB este de 1–2 zile.

S-a constatat că diversificarea rapidă a genotipului 1 și a subtipurilor 1a și 1b este rezultatul timpului recent de expansiune, situat în urmă cu aproximativ 100 ani și se leagă în principal de transfuziile de sânge și administrarea de derivate de sânge pentru genotipul 1b și de consumul de droguri pentru genotipul 1a.

Începând cu a. 1960, genotipul 3 cunoaște o rapidă și largă răspândire la consumatorii de droguri pe cale i.v. Tendința de diversificare de asemenea este diferită. În timp ce pentru genotipul 1b evoluția genetică s-a încetinit, prin controlul transmiterii pe cale transfuzională, pentru genotipurile 1a și 3a se înregistrează o evoluție genetică rapidă și diversificată, datorită unei adevărate epidemii prin transmitere la consumatorii de droguri pe cale i.v.

Tabelul 3. Repartiția geografică a genotipurilor VHC

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

Genotipul 1b (72%) este cel mai frecvent pentru Europa, SUA și Australia și determină infecții posttransfuzionale, recurente la persoane cu transplant hepatic și cu viremii înalte, modificările citopatice favorizând evoluția cirogenă. În Republica Moldova cel mai frecvent genotip este 1b: 95,5% și 97,8% [49], absența studiilor solide despre prevalența genotipului VHC ne-a și determinat să studiem genotipul la pacienții aflați în studiu. Genotipul 1 este asociat cu o formă mai severă de boală hepatică cu rate mari de croniciza-

re, un risc mare de dezvoltare a carcinomului hepatocelular, transplantului hepatic și răspuns moderat la tratament cu interferoni [14, 20, 21, 27, 102, 110, 111, 124].

Variabilitatea genomică este modalitatea prin care VHC reușește să persiste în organismul uman, învingând acțiunea sistemului imun, determinând evoluția cronică a bolii, creând dificultăți în obținerea unui vaccin eficace. Distribuția geografică este prezentată în tabelul 3.

2.2. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE

În studiu s-au aflat 113 bolnavi, care au fost repartizați în 2 loturi: de vârstă tânără (19–44 ani, media constituind $31,53 \pm 0,80$ ani) lotul I și de vârstă medie (45–60 ani, media statistică alcătuind $52,73 \pm 0,70$ ani) lotul II, bărbați – 54 (47,8%) și femei 59 (52,2%).

Din ancheta epidemiologică s-a stabilit că infectarea prin intervenții parenterale (chirurgicale, stomatologice) s-a produs în 1 lot – la 36 (50,0±5,9%) bolnavi, iar în lotul al II-lea la 30 (73,2±6,9%) ($p < 0,05$); prin relații sexuale – la 7 (9,7%) din lotul I, prin transfuzia derivatelor de sânge – la 1 (2,4%) din lotul II, de la donator de sânge – la 1 (1,4%) din lotul I. Prin utilizare de droguri i.v. – la 6 (8,3%), prin tatuaje – la 1 (1,4%) din lotul I. Pe cale habituală s-au infectat 10 (13,9±4,1%) pacienți din lotul I și 3 (7,3±4,0%) din lotul II ($p > 0,05$). Nu a fost stabilită calea de infectare la 11 (15,3±4,2%) pacienți din lotul I și la 7 (17,1±5,9%) din lotul al II-lea ($p > 0,05$) (fig. 2).

Din figura 2 constatăm că la pacienții cu HVCA aflați în studiu au predominat intervențiile parenterale, însă prin utilizarea de droguri intravenos, re-

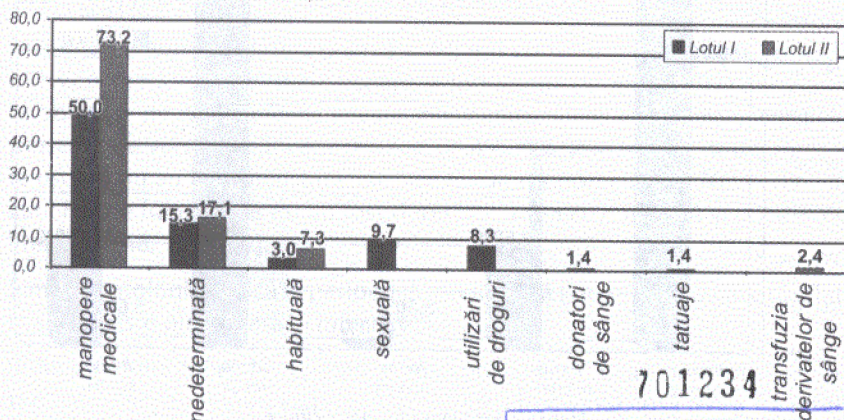


Figura 2. Frecvența căilor de infectare la pacienții cu HVCA din loturile I și II.

lații sexuale și tatuaje au fost infectați numai pacienții din I lot, ce confirmă rezultatele studiilor mondiale despre riscul infectării la persoanele tinere, ce utilizează droguri. Din manoperele medicale cele mai frecvente au fost cele stomatologice la 11 (26,8±6,9%) pacienți din lotul al II-lea și la 18 (25±5,1%) din primul lot, intervenții chirurgicale – la 10 (24,4±6,7%) din lotul al II-lea și la 10 (13,9±4,1%) din primul lot și manopere parenterale i.m. și i.v. s-a constatat la 9 (22±6,5%) pacienți din lotul II și 8 (11,1±3,7%) din lotul I ($p>0,05$).

În baza anamnezei epidemiologice s-a stabilit că infectarea cu VHC a avut loc preponderent prin manopere medicale, constituind 73,2±6,9% (la vârsta medie) și 50,0±5,9% (vârsta tânără) ($p<0,05$), transmiterea pe cale sexuală (9,7%) și prin utilizare de droguri (8,3%) s-a constatat numai la pacienții de vârstă tânără.

2.3. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ȘI BIOCHIMICE

În scopul determinării aspectelor clinice și biochimice în studiu au fost 113 bolnavi cu HVCA, repartizați în 2 loturi în funcție de vârstă. La 43 (59,7±5,8%) pacienți din I lot și la 33 (80,5±6,2%) din lotul II maladia a evoluat cu icter din care conchidem că cu vârsta crește frecvența formelor icterice, ($p<0,05$).

Frecvența formelor clinice icterice, anicterice, ușoare, medii și severe (figura 3).

Din figura 3 se observă, că la pacienții din lotul I comparativ cu lotul II au predominat formele ușoare și medii (94,4±2,7%), iar la cei din lotul II – cele me-

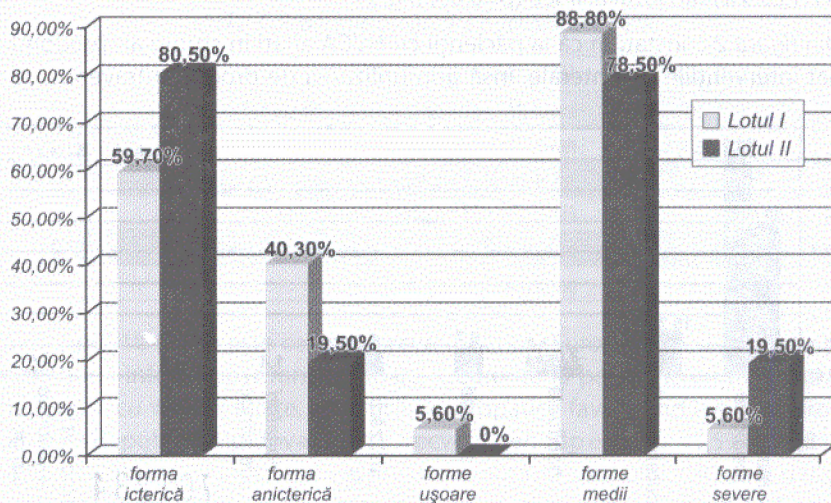


Figura 3. Frecvența formelor clinice: icterice, anicterice, ușoare, medii și severe la pacienții aflați în studiu.

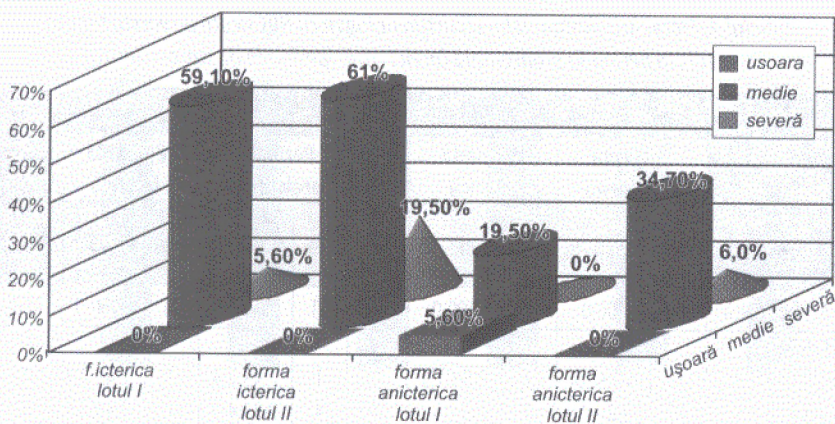


Figura 4. Frecvența formelor de gravitate în dependență de prezența icterului.

dii și severe (100%) ($p < 0,05$). Se observă, că totuși formele icterice sunt mai frecvente în lotul II ($80,5 \pm 6,2\%$) comparativ cu lotul I ($59,7 \pm 5,8\%$) ($p < 0,05$). În același timp formele anicterice s-au întâlnit mai frecvent la pacienții din lotul I ($40,3 \pm 5,8\%$) visavi de lotul II ($19,5 \pm 6,2\%$), ($p < 0,05$). Frecvența formelor de gravitate în dependență de prezența icterului e prezentată în figura 3.

Din figura 4 rezultă, că în forma icterică au predominat formele de gravitate medie și severe, iar în forma anicterică în lotul I au fost depistate numai formele ușoară și medie, iar în lotul II formele medie și severă ($p > 0,05$). Durata medie a perioadei icterice la pacienții din lotul I a constituit $19,28 \pm 1,12$ zile, iar la cei din lotul II – $28,24 \pm 1,97$ zile ($p < 0,001$). Bolnavii din lotul I s-au aflat în staționar în medie timp de $17,58 \pm 0,87$ zile, iar cei din lotul II – $20,81 \pm 1,56$ zile ($p < 0,05$).

Majoritatea autorilor [20, 21, 24, 39, 44, 48] consideră că cel mai frecvent în HVCA predomină formele ușoare și moderate ($75-85\%$) [49, 128]. Datele obținute de noi confirmă aceste investigații, formele ușoare și medii la pacienții de vârstă tânără constituind $94,4\%$, la cei de vârstă medie formele ușoare nu au fost depistate, iar cele medii s-au precizat la $70,5\%$ din cazuri. Forme fulminante nu au fost depistate, ceea ce confirmă și datele din literatură [48, 121, 122].

Simptomatologia clinică în perioadele preicterică și icterică la pacienții aflați în studiu este prezentată în tabelul 4.

În baza datelor tabelului 4 putem trage concluzia că, în ambele loturi simptomele clinice se întâlneau practic cu aceeași frecvență, însă febra s-a întâlnit de $2,4$ ori mai frecvent la pacienții din lotul I, durata perioadei preicterice

Tabelul 4. Frecvența simptomelor clinice la bolnavii cu HVC acută de vârstă tânără și medie în perioada prodromală (preicterică)/perioada de stare (icterică)

Simptomele clinice	Lotul I					Lotul II				
	Perioada preicterică		Perioada icterică		p	Perioada preicterică		Perioada icterică		p
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %		Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Astenie fizică	72	100,0	72	100,0		41	100,0	41	100,0	
Febură:										
37-37,9°C	5	6,9±2,9	2	2,8±1,9	*	1	2,4±2,4	1	2,4±2,4	*
≥38°C	16	22,2±4,9	4	5,6±2,2	*	4	9,8±4,6	1	2,4±2,4	*
Frisoane	16	22,2±4,9	3	4,2±2,4	**	4	9,8±4,6	1	2,4±2,4	*
Cefalee	24	33,3±5,6	23	31,9±5,5	*	15	36,6±7,5	15	36,6±7,5	*
Inapetență	52	72,2±5,3	50	69,4±5,4	*	30	73,2±6,9	29	70,7±7,1	*
Grețuri	47	65,3±5,6	40	55,6±5,9	*	20	48,8±7,8	17	41,5±7,7	*
Vomă	23	31,9±5,5	10	13,9±4,1	**	8	19,5±6,2	3	7,3±4,1	*
Artralgiile	12	16,7±4,4	10	13,9±4,1	*	7	17,1±5,9	5	12,2±5,1	*
Dureri în hipocondrul drept	61	84,7±4,2	62	86,1±4,3	*	37	90,2±4,6	37	90,2±4,6	*
Dureri în regiunea epigastrică	56	77,8±4,9	54	75,0±5,1	*	32	78,0±6,5	33	80,5±6,2	*
Balonare	29	40,3±5,8	29	40,3±5,8	*	21	51,2±7,8	28	68,3±7,3	*
Insomnie	7	9,7±3,5	7	9,7±3,5	*	4	9,8±4,6	5	12,2±5,1	*
Prurit cutanat	8	11,1±3,7	14	19,4±4,7	*	6	14,6±5,5	23	56,1±7,8	***
Scaun aholic	20	27,8±5,3	43	59,7±5,8	**	22	53,6±7,8	33	80,5±6,2	***
Urina hipercromă	38	52,8±5,9	43	59,7±5,8	*	30	73,2±6,9	33	80,5±6,2	*
Icter	-	-	43	59,7±5,8	****	-	-	33	80,5±6,2	****
Hepatomegalie	70	97,2±1,9	72	100±0,0	*	33	73,2±6,9	41	100±0,0	****
Splenomegalie	30	41,7±5,8	51	70,8±5,4	****	19	46,3±7,8	29	70,7±7,1	**

* $p > 0,05$ ** $p < 0,05$ *** $p < 0,01$ **** $p < 0,001$

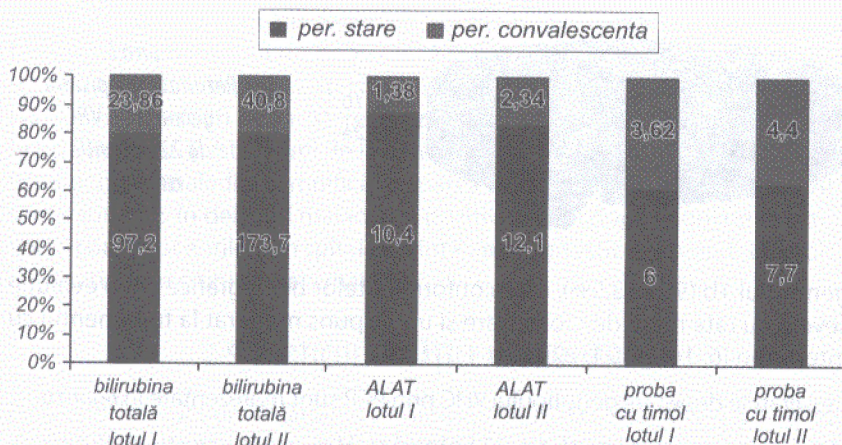


Figura 5: Valorile medii ale indicilor biochimici la pacienții cu HVCA în loturile I și II în perioada de stare și convalescență.

constituind respectiv $6,46 \pm 0,59$ și $6,79 \pm 0,94$ zile ($p > 0,05$). În perioada de stare (icterică) a maladii în ambele loturi mai frecvent s-au înregistrat: astenie, hepatomegalie, dureri în hipocondrul drept și epigastriu, splenomegalie. Pruritul cutanat și icterul au predominat în lotul II.

Valorile medii ale indicilor biochimici sunt prezentate în figura 5.

Analizând datele expuse în figura 5, observăm modificări pronunțate ale probelor hepatice funcționale la bolnavii cu HVCA în faza de creștere și apogeu al icterului: hiperbilirubinemie, hipertransaminazemie și proba cu timol moderat mărită, dar la pacienții din lotul II indicii bilirubinei erau aproape de două ori mai mari decât la cei din lotul I.

La externarea din clinică a convalescenților de HVCA în lotul I indicii biocimici au o tendință de micșorare mai evidentă comparativ cu cei din lotul al II-lea. Valorile bilirubinei totale și ALAT s-au dovedit a fi de 1,7 ori mai mari la cei din lotul al II-lea comparativ cu cei din primul lot ($p < 0,05$), însă cele ale probei cu timol n-au înregistrat diferențe veridice ($p > 0,05$).

2.4. DETERMINAREA ARN-VHC, GENOTIPULUI ȘI SPECTRULUI ANTI-VHC

Au fost investigați 36 pacienți la ARN-VHC, iar $22(61,1 \pm 8,1\%)$ din ei și la genotipul VHC prin PCR. ARN-VHC a fost pozitiv la toți 36 pacienți aflați în aceste investigații. Studiile efectuate au demonstrat că HVCA a fost determinată de

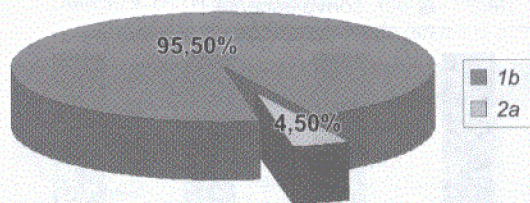


Figura 6.
Rezultatele depistării
genotipului VHC
la 22 pacienții
cu HVCA.

genotipul 1b ($95,5 \pm 3,5\%$), care conform datelor bibliografice are o evoluție severă cu rata mare de cronicizare și un răspuns moderat la tratamentul cu interferon [6, 14, 17, 21, 22].

Rezultatele depistării genotipului VHC prin PCR sunt reprezentate în figura 6.

Din figura 6 constatăm, că din 22 bolnavi cu HVC acută investigați la genotipul VHC prin PCR în perioada acută a maladeiei, la 21 ($95,5 \pm 3,5\%$) s-a depistat genotipul 1b și la 1 ($4,5 \pm 4,5\%$) – 2a ($p < 0,01$).

Determinarea spectrului anti-VHC (anticorpi față de proteinele structurale și nestructurale) la pacienții cu HVCA. S-au investigat 35 de bolnavi la spectrul anti-VHC pentru confirmarea ori infirmarea rolului acestor investigații în diagnosticul și pronosticul HVCA

Tabelul 5. Spectrul anti-VHC la pacienții cu HVCA la spitalizare și peste 6 luni de la externarea convalescenților din staționar

Spectrul anti-HCV	La spitalizare (n=35)			Peste 6 luni (n=35)			p
	Nr	Densit.optică	%	Nr	Densit.optică	%	
E1	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	-
E2(NS1)	26	1,448 ± 0,10	74,2	18	1,559 ± 0,18	51,4	*
NS2	28	1,422 ± 0,09	80,0	24	1,541 ± 0,15	68,6	*
NS3A	27	1,434 ± 0,09	77,1	20	1,520 ± 0,16	57,1	*
NS3B	22	1,423 ± 0,11	62,8	12	1,795 ± 0,23	34,3	*
NS4A	4	1,057 ± 0,14	11,4	8	1,266 ± 0,27	22,8	*
NS4B	4	0,784 ± 0,12	11,4	8	1,172 ± 0,25	22,8	*
NS5	0	0,0	0,0	5	0,815 ± 0,16	14,3	****

* $p > 0,05$ ** $p < 0,05$ *** $p < 0,01$ **** $p < 0,001$

Datele din tabelul 5 confirmă faptul că anticorpii față de proteinele structurale și nestructurale (preponderent anti-NS1 – NS3A și B) au fost depistați în 80% din cazuri, anti-NS4 A și B – în 11,4%, iar față de NS5 nu au fost depistați. Anti-VHC IgM au fost decelați în 57,1% din cazuri, iar anti-VHC sum nu au

fost depistați. Examenul în dinamică a anticorpilor față de proteinele structurale și nestructurale a demonstrat că la pacienți, procesul infecțios a avut o evoluție spre vindecare anti-NS4 și anti-NS5 nu s-au format, iar titrul anti-NS1 – NS3 se află în descreștere. Prezența anticorpilor în regiunea NS4A+B în titre mai mari peste 6 luni de la externarea convalescenților față de titrele de la debutul maladiei semnifică formarea unui proces cronic infecțios. Absența anti-NS5 în debutul maladiei și pozitivarea lui după 6 luni de la externarea convalescenților din spital prezintă un prognostic nefavorabil și indică o evoluție spre cronicizare a maladiei.

2.5. PARTICULARITĂȚILE IMUNOLOGICE

Problema interacțiunii ficatului cu sistemul imun este complicată și multidirecțională. Pe de o parte, ficatul influențează direct sistemul imun prin eliberarea de proteine imunoreglatorii, prin intermediul reticulocitelor stelate (care posedă rol

de macrofagi tisulari și participă la cooperarea celulelor în răspunsul imun) și IgA secretorii [16, 24, 39, 40, 49]. Pe de altă parte, diverse dereglări în reactivitatea imunologică a organismului se pronunță drept un important factor în patogenia afecțiunilor hepatice. Astfel, este confirmat rolul patogenetic al reacțiilor imune în hepatitele virale [14, 24, 40, 44, 49].

În studiul nostru au fost incluși 54 pacienți cu diagnosticul HVCA, dintre care femei – 28 (52%) și bărbați – 26 (48%), vârsta medie fiind de $43,34 \pm 1,59$ ani.

Statusul imun al bolnavilor cu HVCA s-a apreciat utilizând teste imunologice de nivelul I. Procentul de limfocite formatoare de rozete E-termo stabile a constituit ($9,2 \pm 1,15\%$ față de $3,8 \pm 0,6\%$ la persoanele aparent sănătoase), ($p < 0,001$). În același timp, acest indice depășea limita normală la $74 \pm 5,9\%$ dintre bolnavi, de rând cu limfocitele T active. Creșterea numărului de limfocite T active poate fi considerată caracteristică pentru această perioadă a HVCA.

Numărul de limfocite formatoare de rozete E teofilinrezistente (TFR-E-RFC sau T-helperi) la 2/3 bolnavi din ambele loturi se încadrau în limite normale. Totodată, valoarea numerică a limfocitelor T-teofilinsensibile (T-supresoare) în 2/3 cazuri era redusă și în mai mult de 1/3 cazuri rămânea crescută. Esențial crescut ($p < 0,001$) în raport cu valorile normale era numărul de limfocite formatoare de rozete complementare (EAC-RFC sau limfocite B). Creșterea numerică a limfocitelor B a corelat cu nivelul înalt al imunoglobulinelor serice de clasele IgM ($p < 0,05$) și IgG ($p < 0,001$). Concentrația de IgM (care caracterizează răspunsul imun primar) depășea de 1,8 ori valoarea normală, pe când conținutul de IgG – valoarea normală de 3,1 ori. Cele relatate se

confirmă și prin devierea indicelui corelativ IgG/IgM, care în cazul HVCA era egal cu $17,8 \pm 2,05$, valoarea normală fiind de $10,8 \pm 1,0$, ($p < 0,001$).

Creșterea numărului de limfocite EAC-RFC la această categorie de bolnavi a favorizat reducerea ($p < 0,01$) indicelui corelativ dintre celulele T și B, iar reducerea sau creșterea numărului de celule-TFS a condus la dereglări ale indicelui TFR/TFS (de imunoreglare), ale cărui valori normale se întâlneau extrem de rar.

Indicii statusului imun sunt prezentați în tabelul 6

Tabelul 6. Indicii statusului imun ai bolnavilor cu HVCA la internare în clinică și în perioada de convalescență a maladiei

Indicii	Valori normale (n=55)	HVC acută	
		La internare	convalescență
Leucocite (109/l)	$6,20 \pm 0,18$	$5,02 \pm 0,50^*$	$6,13 \pm 0,58$
Limfocite (109/l)	$1,84 \pm 0,07$	$1,74 \pm 0,14$	$2,54 \pm 17^{***}$
Limfocite (%)	$29,70 \pm 0,88$	$34,7 \pm 2,80$	$41,4 \pm 3,12$
Ea-RFC(109/l)	$0,48 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,13^*$	$0,55 \pm 0,08$
Ea-RFC (%)	$26,10 \pm 1,92$	$44,1 \pm 7,47^*$	$22,1 \pm 1,35$
E-RFCtot (109/l)	$1,2 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,096^*$	$1,06 \pm 0,12$
E-RFCtot (%)	$65,2 \pm 1,43$	$56,0 \pm 5,49$	$41,8 \pm 0,85$
E-RFC term. (109/l)	$0,07 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,04^*$	$0,19 \pm 0,08$
E-RFC term. (%)	$3,80 \pm 0,6$	$9,2 \pm 1,15^{***}$	$7,5 \pm 1,02$
TFR-E-RFC (109/l)	$0,89 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,14$	$0,69 \pm 0,04^{***}$
TFR-E-RFC (%)	$48,4 \pm 1,55$	$48,28 \pm 8,05$	$27,1 \pm 0,96$
Limfocite TFS (109/l)	$0,33 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,075$	$0,24 \pm 0,02^{***}$
Limfocite TFS (%)	$18,0 \pm 0,4$	$10,9 \pm 4,36$	$9,6 \pm 0,2$
EAC-RFC(109/l)	$0,23 \pm 0,01$	$0,695 \pm 0,01^{***}$	$0,54 \pm 0,03^{***}$
EAC-RFC (%)	$12,5 \pm 0,71$	$39,9 \pm 5,74^{***}$	$21,3 \pm 1,05$
Ig M (g/l)	$1,00 \pm 0,052$	$2,85 \pm 0,48^{***}$	$2,22 \pm 0,12^{***}$
Ig G (g/l)	$10,85 \pm 0,47$	$33,13 \pm 2,09^{***}$	$31,4 \pm 5,6^{***}$
Ig A (g/l)	$1,65 \pm 0,099$	$2,25 \pm 0,46$	$1,72 \pm 0,12$
CIC (U.E.)	$44,5 \pm 10,8$	$138,7 \pm 32,85^{**}$	$103,6 \pm 28,3^*$
LTL	$5,2 \pm 0,27$	$5,26 \pm 0,58$	$5,78 \pm 0,32$
Ttot/Ta	$2,5 \pm 0,19$	$1,28 \pm 0,16^{***}$	$1,89 \pm 0,09^{**}$
T/B	$5,2 \pm 1,2$	$1,47 \pm 0,498^{**}$	$1,96 \pm 0,15^{**}$
TFR/TFS	$2,72 \pm 0,11$	$4,52 \pm 1,12$	$2,26 \pm 0,09$
N/L	$1,74 \pm 0,12$	$1,58 \pm 0,138$	$1,65 \pm 0,09$
Ig G/Ig M	$10,8 \pm 1,0$	$11,6 \pm 1,25$	$14,4 \pm 1,12^*$

Notă: Asteriscul indică diferențe veridice față de valorile normale*

**- $P < 0,001$; *- $P < 0,01$; *- $P < 0,05$.

Examinând datele din *tabelul 6*, putem observa că la internarea pacienților cu HVCA în clinică au fost următoarele dereglări ale statusului imun: numărul de leucocite în sângele periferic avea o tendință de descreștere, aflându-se sub valorile normale la $38,9 \pm 6,6\%$ dintre cei examinați. Valoarea medie absolută a numărului de limfocite depășea limitele normale la mai bine de 1/3 dintre bolnavi. Numărul de limfocite formatoare de rozete E de mare afinitate (Ea-RFC) depășea de 1,6 ori valoarea medie normală ($p < 0,05$). Acest indice la internarea pacienților era supranormal la majoritatea cazurilor. Numărul de limfocite T totale avea tendință spre reducere.

Pe parcursul primelor două săptămâni de boală s-a observat o ușoară tendință de leucopenie, rămânând la nivel normal numărul absolut de limfocite, însă fiind în ușoară creștere valoarea relativă a lor. De 1,5 ori era mărit numărul mediu de limfocite formatoare de rozete E de mare afinitate ($0,84 \pm 0,14 \times 10^9/l$) și cel al celulelor T-totale fiind în ușoară scădere (1,4 ori). Această discordanță a capacității de rozetare a limfocitelor s-a observat la toți bolnavii de HCVA și devenea cu atât mai pronunțată, cu cât mai gravă era starea bolnavului. Numărul de limfocite formatoare de rozete E-termostabile continuă să crească și în a 3–4-a săptămână de boală, revenind la normal spre sfârșitul celei de a doua lună de boală. Celulele formatoare de rozete teofilinrezistente au revenit la nivel normal în săptămânile 4 și 12 și au descrescut din nou în lunile 2 și 3 de boală. Indicele de imunoreglare avea o dinamică bine determinată: el descreștea de la un nivel supranormal la unul subnormal, adică starea de hiposupresie moderată din primele săptămâni de boală se preschimba în imunosupresie în a 2–3-a lună a maladiei.

Studiile noastre au constatat, că pentru HVCA sunt caracteristice reducerea numărului de limfocite T cu dereglări numerice ale subpopulațiilor cu funcții imunoreglatoare (TFR și TFS) și dinpotrivă, creșterea concomitentă a numărului de limfocite formatoare de rozete E-active, E-termostabile și B și a concentrației de IgG serice. Aceste dereglări aveau tendință spre normalizare în a 2-a lună de boală și au devenit mai accentuate în cea de-a 3-a lună. Deficiența celulară-T și starea de imunosupresie la bolnavii de HVCA, după a 3-a lună de boală, constituiau factorii de risc în cronicizarea bolii.

2.6. TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU HVCA AFLAȚI ÎN STUDIU

Luând în considerare că procentul de cronicizare constituie 50 – 90%, tratamentul de elecție trebuie să fie cel antiviral.

Modele de tratament în forma acută sunt puține [20, 21, 27, 39, 41, 42, 49, 121, 122] și cele verificate în hepatita cronică cu VHC pot fi aplicate și în

forma acută. În HVCC eficiența terapiei antivirale s-a obținut după asocierea IFN- α (în ultimii ani a interferonului pegilat) cu ribavirină (rebetol, copegus).

În studiu s-au aflat 20 bolnavi cu HVCA, dintre care 6 femei (30%) și 14 bărbați (70%) de vârstă medie ($43,54 \pm 1,68$ ani). Pentru confirmarea diagnosticului s-au analizat datele anamnestice, clinice, epidemiologice și de laborator. S-au investigat: analiza generală a sângelui, probele biochimice ale ficatului (bilirubina, ALAT, proba cu timol, protrombina), markerii hepatitei virale C (anti-VHC IgM, anti-VHC sum), excluderea altor hepatite virale (prin determinarea markerilor hepatitelor virale B și D), ecografia abdominală și ARN-VHC prin PCR. A fost inițiat tratamentul antiviral combinat cu pegasys +copegus.

Simptomatologia clinică s-a caracterizat prin: slăbiciune generală și astenie la 20 de bolnavi (100,0%), greață la 10(50,0%), vomă la 4(25,0%), inapetență la 12(60,0%), dureri în hipocondrul drept și epigastriu la 14(70,0%), febră la 4(25,0%), artralgiile la 8(40,0%), icter la 14(70,0%), hepatomegalie la 20(100,0%) și splenomegalie la 8(40,0%) bolnavi.

În baza anamnezei epidemiologice s-a constatat că infectarea prin intervenții parenterale a avut loc la 12 bolnavi (60%), relații sexuale – la 2 (10%), transfuzii ale derivatelor de sânge – la 1 (5%), donatori de sânge – 1 (5%), pe cale habituală – 2 (10%) și la 2 (10%) nu s-au precizat modalitățile de infectare. Dintre acești bolnavi la 2 transmiterea a fost intrafamilială (vârsta 21–30 ani și 41–50 ani) și la 2 bolnavi – prin administrare de droguri i/v (21–30 ani). Debutul acut al maladiei s-a înregistrat la 8 (40%) și lent – la 12 (60%) pacienți. Hiperbilirubinemia a constituit – $126,5 \pm 18,2$ mcmol/l, ALAT – $11,09 \pm 0,5$ mmol/h/l, proba cu timol – $3,8 \pm 0,4$ un, indicele protrombinic – $84,3 \pm 2,1\%$. Anti-VHC IgM și anti-VHC sum s-a decelat la toți cei 20 pacienți, iar ARN-VHC a variat de la 800.000 copii/ml până la 3,8 mln. copii/ml. Durata spitalizării a constituit în medie $14,05 \pm 1,28$ zile.

Pegasys a fost administrat în doză de 180 micrograme s/c o dată pe săptămână timp de 3 luni la 8 pacienți, 6 luni la 8 și 12 luni – la 4, plus copegus a câte 1000–1200 mg/zi. După 3 luni de tratament ARN-VHC nu a fost depistat nici la un pacient. Decizia de a prelungi tratamentul până la 6 și 12 luni a fost luată la pacienții cu valori crescute ale ALAT. La pacienții care au continuat tratamentul până la 6 și 12 luni ARN-VHC nu a fost depistat, iar ALAT s-a normalizat. Peste 6 și 12 luni după finisarea tratamentului ARN-VHC a fost negativ la toți pacienții.

Răspunsul virusologic susținut în tratamentul combinat pegasys + copegus în HVCA s-a dovedit a fi evident și poate fi recomandat în tratamentul formelor acute.

2.7. TRATAMENTUL CU PACOVIRINĂ ÎN HVCA

A fost utilizată Pacovirina (comprimate) – R.2003.158.6901 cu seria 021105, obținută după o tehnologie modificată – Brevet de invenție nr. 2700, C 2 A 61 K 31/7028, 35/78; C 07 J 71/00 "Procedeu de obținere a 5 α -furostan-3 β .22.26 – triol – 3 - [O – β – D - glucopiranozil(1 \rightarrow 2) – β – D - glucopiranozil(1 \rightarrow 4) - β – D - galactopiranozil] – 26 – O – β – D - glucopiranozil (pacovirinului)", unde procentul substanței biologic active constituie 81,8%, conform Certificatului de calitate nr. 22599 din 14.11.2005 a Laboratorului pentru Controlul Calității Medicamentelor, în comparație cu 66,0%

pentru seriile de pacovirină precedente (Certificatul de calitate nr.5216 din 18.03.2005 a laboratorului nominalizat). Pacovirina este de origine vegetală, cu acțiune antivirală și imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă, nu este toxic și totalmente lipsit de reacții adverse.

În studiu au fost incluși 64 pacienți cu HVCA, dintre care în lotul experimental au fost incluși 32 bolnavi cu vârsta cuprinsă între 18–60 ani, care nu sufereau de alte boli cronice grave. Acestui grup de bolnavi li s-a inițiat tratamentul de bază, adăugându-se pacovirină 50 mg în pastile de 3 ori/zi, cu 30 min. înainte de masă, timp de 10 zile, iar în lotul martor (32 bolnavi). Pacovirina a fost substituită cu *placebo*, aplicat după aceeași schemă, în rest tratamentul era identic cu cel din lotul experimental. Pacienții din ambele loturi au fost selectați randomizat, prin metoda dublu-orb.

Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavii cu HVCA, tratați cu pacovirină este prezentată în *tabelul 7*. Analiza datelor demonstrează, că administrarea preparatului pacovirină a avut o acțiune benefică asupra evoluției semnelor clinice. În lotul martor evoluția favorabilă a semnelor clinice s-a înregistrat la un număr mai mic de pacienți [47, 48, 49].

Tabelul 7. Evaluarea comparativă a semnelor clinice de bază la bolnavii cu HVCA, tratați cu pacovirină

Semnele clinice	Lotul experimental n=32	Lotul martor n=32	RR	II 95%
Slăbiciune generală	2	15	0,13	0,08-0,18
Grețuri	0	6	0	-
Dureri sau senzație de greutate în rebordul costal drept	5	10	0,50	0,12-0,63
Inapetență	0	5	0	-
Icter	2	10	0,20	0,05-0,35
Hepatomegalie	14	25	0,55	0,13-0,6

Administrarea preparatului Pacovirina este un factor de protecție puternic pentru așa semne clinice ca slăbiciunea generală, grețuri, inapetență, icter; pentru micșorarea durerii în rebordul costal drept este un factor de protecție moderat și factor de protecție redus pentru

hepatomegalie. Numărul de tratamente necesare (NTN) cu pacovirina este de 2,9, ce înseamnă că pentru a preveni un caz cu rezultat nedorit trebuie să fie tratați 2,9 bolnavi (*tabelul 7*).

Durata spitalizării la bolnavii tratați cu pacovirină alcătuia $16,08 \pm 1,32$ zile, iar la cei din lotul martor se echivala cu $22,12 \pm 2,25$ zile. Evaluarea comparativă a indicilor de laborator la bolnavii cu HVCA tratați cu pacovirină, este reprezentată în *tabelul 8*.

Tabelul 8. Evaluarea comparativă a indicilor de laborator de bază, la bolnavii cu HVCA, tratați cu pacovirină

Indicii	Lotul experimental n=32 M±ES		Lotul martor n=32 M±ES		p
	până la tratament	după tratament	până la tratament	după tratament	
Bilirubina totală, mkmol/l	136,5±19,2	23,4±8,6	149,1±20,3	56,4±108	<0,05
ALAT, mmol/h/l	11,08±0,5	2,51±0,82	10,9±0,8	5,8±0,7	<0,01
Proba cu timol, un	4,5±0,6	3,6±0,2	4,7±0,9	4,2±0,82	>0,05

Administrarea pacovirinei a condus la o micșorare mai rapidă a bilirubinei totale și ALAT în lotul experimental în comparație cu cel martor. Astfel, dacă în ambele loturi analizate nivelul ALAT înainte de inițierea tratamentului nu se deosebeau semnificativ, atunci la sfârșitul tratamentului în lotul de bolnavi, cărora li s-a administrat pacovirină, valoarea medie a fost de $2,51 \pm 0,82$ mmol/h/l, în comparație cu $5,8 \pm 0,7$ mmol/h/l în lotul unde s-a administrat placebo ($p < 0,01$).

O dinamică analogică s-a înregistrat în scăderea valorii bilirubinei totale în sânge, la începutul și sfârșitul tratamentului fiind de $23,4 \pm 8,6$ mcmol/l și $56,4 \pm 10,8$ mcmol/l ($p < 0,05$) respectiv. La bolnavii cărora li s-a administrat pacovirină după 6 luni ARN-VHC a fost negativ la 27 (85%), iar la cei tratați cu placebo – la 5 (15%). Peste 12 luni de la externarea din clinică a convalescenților de HVCA – la pacienții tratați cu pacovirină ARN-VHC era negativ la 21 (65,6%) convalescenți, iar la cei tratați cu placebo – la 4 (12,5%).

Analiza concentrației și raportul subclaselor de T-limfocite – T-helper/ T-supresori, ce determină statutul procesului imun, indică că în lotul de bolnavi

tratați cu pacovirină concentrația de T-helperi în sângele periferic după tratament era mult mai înaltă ($p < 0,001$) în raport cu lotul de bolnavi cărora li s-a administrat *placebo*. Analiza indicilor imunologici la pacienții cu HVCA tratați cu pacovirină este prezentată în *tabelul 9*

Tabelul 9. Evaluarea indicilor imunologici la bolnavii cu HVCA tratați cu pacovirină

Indici imunologici	Lotul experimental (n-32)		Lotul martor (n-32)		p
	până la tratament	după tratament	până la tratament	după tratament	
Limfocite T-totale	1,1±0,09	2,1±0,17	0,96±0,07	1,2±0,16	3,9 p<0,01
T-helperi	0,82±0,03	1,05±0,12	0,78±0,02	0,90±0,04	3,75 p<0,01
T-supresori	0,16±0,02	0,39±0,02	0,13±0,01	0,18±0,01	10,5 p<0,001
Indicele T-helperi/T-supresori	12,5±4,25	3,07±0,52	7,3±1,5	6,7±1,01	3,21 p<0,001

Nivelul celulelor T-supresoare în sângele periferic la pacienții din ambele loturi la spitalizare era același ($p > 0,05$). În lotul experimental, după administrarea pacovirinei, acesta a atins valorile normale. În lotul martor, unde s-a administrat *placebo*, nivelul celulelor T-supresoare la sfârșitul tratamentului era mai mic ($p < 0,001$) decât în lotul experimental.

Modificările depistate în subpopulația de T-limfocite în sângele pacienților din ambele loturi erau exprimate prin devierea valorii indicelui imunoglator (T-helperi/T-supresori). Astfel, la spitalizare, acesta a fost mai înalt în lotul experimental, comparativ cu cel martor. La bolnavii cărora li s-a administrat *placebo* indexul T-helperi/T-supresori a deviat nesemnificativ. În lotul de bolnavi tratați cu pacovirină el a scăzut considerabil, la sfârșitul tratamentului, atingând valori normale ($p < 0,01$).

Studiile efectuate au demonstrat că administrarea pacovirinei s-a soldat cu: dispariția rapidă a simptomelor clinice, normalizarea indicilor biochimici și imunologici, normalizarea dimensiunilor ficatului la pacienți, reducerea termenului de spitalizare și negativare a ARN-VHC la 27 pacienți după 6 luni de supraveghere. Aceste efecte benefice nu au fost observate la pacienții din lotul martor.

CAPITOLUL III

PARTICULARITĂȚILE ETIOLOGICE, CLINICE, DE LABORATOR ȘI EVOLUTIVE ÎN HEPATITELE VIRALE B ȘI D ACUTE

3.1. ETIOLOGIE

Hepatita virală B acută este determinată de virusul hepatic B. Un aport enorm în studierea acestui virus a adus-o B.Blumberg, care în 1963 în sângele unui aborigin din Australia a descoperit un antigen nou, denumit antigenul australian. Pentru această descoperire și pentru aportul adus de Blumberg în studierea hepatitelor i s-a decernat în 1976 Premiul Nobel. Ceva mai târziu R.Okochi, A.Price, D.Cocke și P.Holland Stabilesc independent că antigenul australian reprezintă învelișul VHB (AgHBs). În 1970, David Dane vizualizează virionul VHB sub forma unor particule sferice cu diametrul de 42 nm (particula Dane).

În anul 1972 Magniu și Espemark au pus în evidență în capsida virionului, au alt **antigen denumit e**.

Virusul hepatic B face parte din familia Hepadnaviridae, genul Ortohepadnavirus, din care mai fac parte 3 virusuri la animale cu caractere similare (hepatotropism și structură): virusurile hepatice ale veveriței, marmotei și raței de Beijing. VHB, particula Dane este un corpuscul sferic cu dublu contur cu diametru de 42-45 nm, constituit dintr-un **înveliș extern** și **componența centrală** a sa **core**, care este nucleocapsida virionului.(fig.7)

Învelișul viral este de natură glicolipoproteică și este constituit din:

- dublu strat lipidic derivat din compartamentele celulare interne
- proteinele de suprafață HBs
 - a. proteina mică S (small) SHBs (24 KD) conține doar domeniul S (de suprafață) care poate fi ca o structură glicozilată (GP27) sau neglicozilată (P24 KDa)
 - b. proteina mijlocie M (middle) MHBs (31 KD) conține doar domeniile S și pre-S₂, este glicozilată și se prezintă în două forme GP 33 și GP 36. Domeniul S₂ favorizează atașarea virionului de celulă prin intermediul seralbuminei și posedă un epitop cu imunitate înaltă.

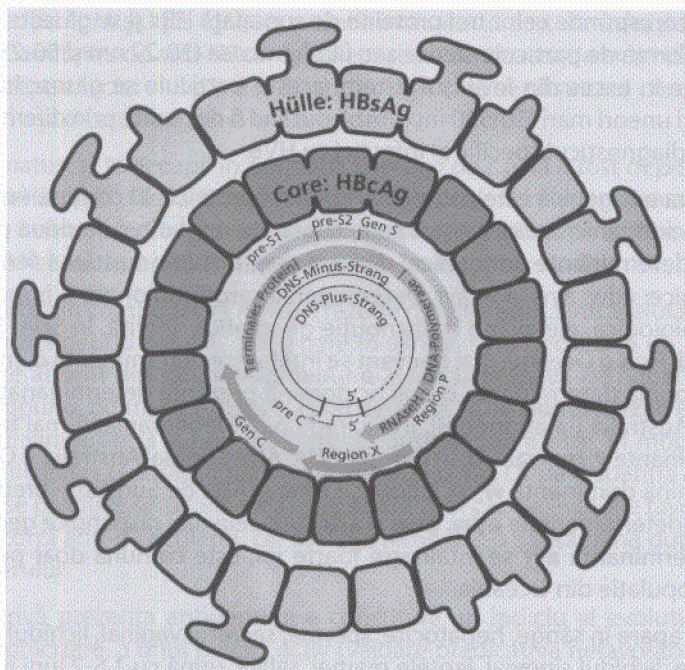


Figura 7. Structura virusului hepatic B.

- c. Proteina mare L (large) LHBs (39 KD) conține domeniul S, pre-S1 și pre-S2 se determină în forma glicozilată GP 42, cât și neglicozilată P 39.

Structura proteinei mici este controlată de gena S, în timp ce structura proteinei medii de genele pre S și pre S₂, iar a proteinei mare de genele S, pre S₂ și pre S₁. Sinteza fiecărei componente a învelișului este controlată la nivel transcripțional și translațional.

Aceste trei glicoproteine ale învelișului nu au o distribuție uniformă la particulele virale a VHB. Particulele virale (filamentoase sau sferice) de 22 nm sunt compuse predominant din proteinele S, cu cantități variabile de proteina M și foarte puțin proteina L (circa 300-400 proteine S și 40-80 proteine M și L). În schimb, particulele virale complete sunt predominant compuse din proteinele L.

Proteine L comportă un domeniu, responsabil ca receptor de recunoaștere, care contribuie la atașarea eficientă la receptori superficiali ai celulei gazdă.

Proteinele HBs (de suprafață), deși structurale, dar datorită reproducerii lor în eses (în cantități de 10³ mai mari decât virionii) sunt secretate în ser unde circulă liber și pot fi considerate și ca proteine secretate.

AgHBs corespunde celor trei proteine de suprafață HBs și se găsește în sânge sub formă de particule sferice sau filamentoase (20-22 nm și 50-250 nm). Eliberate în exces din învelișul extern, aceste particule se găsesc în ser în cantități uneori mari (50-500 mcg/mb), putând fi declarate prin diferite teste pentru diagnosticul specific al infecției cu HVB.

Structura antigenică este complexă, lipoglicoproteică. El conține un determinant antigenic comun, notat cu **a**, cuplat cu unul din cele două perechi de subdeterminante antigenice: **d** și **y**; **r** și **w**, rezultând astfel 4 fenotipuri antigenice: **adw**, **ayw**, **adr**, **ayr**. Determinarea serotipurilor are o importanță epidemiologică, ele având o distribuție geografică diferită. În SUA, Europa de Nord, Asia și Oceania mai frecvent se întâlnește determinanta **d**, mai rar – **y**. În Japonia determinanta **d** practic domină prezența determinatei **y**. În Africa, Australia (la aborigeni), India, regiunea Mediteraneană-mai frecvent determinanta **y**, mai rar – **d**. În Europa, SUA, Africa, India, Australia și Oceania predomină dominantă **w**, în Japonia, China și Asia de Sud-Est – predominantă – **r**. Subdeterminantele **adw**, **ayw** și **adr** sunt cele mai răspândite geografic. Subdeterminanta **ayr** se întâlnește foarte rar, este comună doar pentru o mică populație din Oceania.

AgHBs apare în sânge, hepatocite, spermă, secretul vaginal, lichidul cefalorahidian, lichidul sinovial, laptele mamei, salivă, urină cu 1,5-2 luni înaintea bolii clinice, menținându-se în perioada de boală mai mult de 2-8 săptămâni. Persistența lui peste 3 luni de la debut prezintă semnificația fie a trecerii în stare cronică, fie cea de purtător aparent sănătos (cronic) de antigen.

S-a demonstrat prezența de **AgHBs** (în cazul gravidei infectate), în 50% din probele de sânge recoltate din cordonul ombilical, în 33% în lichidul amniotic și în sucul gastric al nou-născutului.

Față de AgHBs apar anticorpii respectivi **anti-AgHBs**, însă mai târziu, în **convalescență** și numai la acei bolnavi care fac o **infecție autolimitată**, prezența lor semnificând vindecare sigură a bolii și imunitatea postinfecțională (singurii anticorpi din cursul acestei infecții cu acțiune protectivă). În majoritatea cazurilor, anticorpii anti-AgHBs, apar după trecerea unui anumit interval de timp de la dispariția (negativarea) AgHBs (după 2-4 luni), rezultând astfel (pentru diagnostic) o "fereastră serologică".

b) **Componența centrală** (nucleocapsida virionului) cuprinde următoarele componente: capsida, ADN-polimeraza și genomul viral. Capsida este compusă din 180 de capsomere și conține un singur polipeptid. Este denumită în mod curent antigenul central al virusului: AgHBc. Se decelează în celulele hepatice prin imunofluorescență, precum și în complexe imune (particule de antigen și un înveliș de anticorpi). Față de AgHBc apar anticorpii respec-

tivi, specifici IgM și IgG, IgM reprezintă indicatorul cert de infecție (boală acută). Cantitatea de anti-HBcor IgM depășește cantitatea de anti-HBcor IgG de la începutul icterului până la 30 zi, apoi IgG care se păstrează constant în sânge în așa o cantitate până la 1 an de zile.

La 4% maturi și 15% copii în perioada precoce de boală a fost depistat numai anti-HBc IgM, fără a fi depistat AgHBs particularitățile lor clinice fiind o evoluție în formă foarte gravă la toți adulții și la 75% din copii adică în necroză acută hepatică cu o mortalitate mare.

AgHBe intră în componența AgHBc, rezultă din proteoliza intracelulară a lui, fiind un polipeptid solubil, care apare în sânge, spre deosebire de AgHBc, care este absent din sânge. Antigenul **e** apare la bolnavii de hepatită B în mod timpuriu, odată cu AgHBs și cu activitatea **ADN-polimerazei**, index al replicării virale, are 3 subtipuri. Prezența antigenului **e** este, în mod uzual, tranzitorie în ser (1-2 săptămâni de la debutul bolii). După dispariția antigenului **e** se produce seroconversia, prin apariția, în caz de evoluție favorabilă, de anticorpi anti-e circulanți, cel mai devreme la 4-a săptămână după apariția icterului.

Dimpotrivă prezența antigenului **e** constituie un indiciu al evoluției bolii către cronicizare, a unui proces activ (valoare predicativă nefavorabilă). S-a mai demonstrat că prezența antigenului **e** în ser conferă acestuia o mare infectivitate, constituind un marker al infecțiozității sângelui, care conține particule Dane. În contrast, apariția și persistența anticorpilor anti-e constituie un semn favorabil, pentru vindecarea bolii (deși nu de valoare obișnuită).

După unele cercetări, numai sângele cu AgHBs, care conține și antigenul **e** este infecțios, având aceeași semnificație în transmiterea transplacentară a virusului.

Nucleocapsida conține 2 enzime: **ADN-polimeraza și reverstranscriptaza**.

Gradul de activitate a ADN-polimerazei indică intensitatea replicării virale și gradul de infectivitate a serului respectiv.

Genomul viral este un ADN dublu catenar, circular, deschis, de aprox. 3200 nucleotide (nt). Configurația circulară îi este conferită de complementaritatea nt., secvențele 3' și 5' terminale diferite și suprapunerea de secvențe nt. Lanțul negativ este complet, dar nu închis și găzduiește cele 4 gene codante virale: S, C, P și X. Capătul 5' este legat covalent de proteina terminală. Lanțul pozitiv este incomplet, cu lungime variabilă și prin intermediul unei scurte secvențe ARN ancorat de ADN-P. Gena S cu 3 codoni de inițiere codifică proteinele pre-S1, pre-S2 și S, ce au un capăt 3' comun și lungimi diferite ale lanțurilor de aminoacizi (aac).

La nivelul proteinei pre-S1 se presupune existența situsului de atașare a virusului la hepatocit (aac 21-47), iar la nivelul celei pre-S2 a celui de legare a albuminei umane polimerizate, implicată în stabilizarea legării VHB la hepatocit anterior endocitozei, precum și a epitopilor majori pentru limfocitele B (aac 13-19).

Proteina S componentă principală a învelișului și ținta primară a răspunsului imun neutralizant adăpostește un cluster epitopic înalt conformațional (aac 99-169), determinantul "a", comun tuturor subtipurilor de AgHBs. Aminoacizii 122 și 160 sunt critici în diferențierea subtipurilor d/y, respectiv w/r.

Către proteinele pre-S1 și pre-S2 se formează anticorpi. Anti-pre S1 preced apariția anti-pre-S2 și împreună, pe cea a anti-HBs. Se consideră că anti-pre S2 sunt adevărații anticorpi de vindecare a hepatitei B.

Gena pre C-C cu 2 codoni de inițiere codifică proteinele capsidare HBc și HBe. Regiunea pre-C codifică un polipeptid de export, AgHBe, iar regiunea C-o proteină ce rămâne cantonată în hepatocit, AgHBc și se autoasamblează în capsidă. Cele 2 proteine cu mare omologie aminoacidică au epitopi diferiți pentru limfocitele B dar cross-reactivi pentru limfocitele T.

Gena P, cea mai mare dintre cele 4, care se suprapune parțial cu AgHBc și AgHBx și total cu AgHBs codifică o proteină cu proprietăți polimerazice ADN și ARN dependentă, o RT. Are 4 regiuni care de la capătul amino către cel carboxi-terminal sunt: proteina terminală, o secvență aac neesențială, fără funcție enzimatică, ADN-P și ribonucleaza H.

Gena X codifică AgHBx considerat factor transactivator.

AgHBx este marker precoce al replicării virale și infecțiozității, util în cazurile AgHBe negativ. Anti-HBx este marker precoce al infectării cu VHB în formele cu vindecare, decelarea lor este trazitorie.

Replicarea VHB este prevalent hepatică, dar prezentă și în splină, rinichi, pancreas și măduva osoasă. Virusul se atașează la hepatocit prin intermediul situsului de la nivelul pre-S1. În hepatocit genomul este completat de ADN-P endogenă, iar lanțul lung închis covalent. Se obține un ADN circular, covalent, închis, care servește ca matrice pentru sinteza ARN. Cel mai mare dintre cele 3 ARN-uri, pregenomul, servește revers-transcrierii lanțului negativ al ADN în interiorul particulelor core. După lanțul negativ se transcrie cel pozitiv, incomplet. Particulele core incapsidate cu AgHBs sunt exportate din hepatocit.

Variabilitatea genetică. Genomul VHB este relativ stabil, însă secvențierea ADN-ului mai multor virusuri hepatice din diverse regiuni ale globului a con-

firmit existența mai multor genotipuri, care diferă după structură și funcție și au o distribuție geografică distinctă.

Viabilitatea virusului B. La acțiunea glutaraldehidei apoase la temperatura camerei piere timp de 5 min, la 98°C – 2 min; la fierbere 100°C piere peste 30 min; la autoclavare 128°C piere în 30 min; la 120°C – 45 min; cu aer fierbinte 180°C piere în 1 oră; la acțiunile cloraminei 1-2% piere în 2 ore; hipocloritului de sodiu 0,5-1% piere peste 30 min; alcoolului isopropilic 70% și alcoolului etilic 80% la +11°C timp de 2 min; temperaturii 60°C rezistă 10 ore; formalinei 16% rezistă 12 ore; este distrus de raze ultraviolete; în condiții de cameră rezistă 6 luni; în stare congelată rezistă 15-20 ani, în plasma liofilizată rezistă 25 ani.

În prezent sunt cunoscute 8 genotipuri: (A;B;C;D;E;F;G;H) care pot fi diferențiate pe baza secvenței de ADN.

Distribuția geografică a genotipurilor

1. A – America de Nord, Europa de Nord, India, Africa
2. Aa – Africa, Asia-de-Sud
3. Ae – Europa, SUA
4. B - China, Japonia, Indonezia, Vietnam
5. Ba – Asia de Est
6. Bj - Japonia
7. C – China, Japonia, Coreea, Vietnam, Polinezia
8. D – Europa de Sud, Orientul Mijlociu, India
9. E – Africa de Vest și de Sud
10. F – America de Nord, Brazilia, Polinezia
11. F1 – America de Nord
12. F2 – America Centrală și de Sud
13. G – SUA, Franța
14. H – America Centrală

Virusul VHB, AgHBe-negativ (pre-core mutant) este comun pentru genotipurile B,C și D. Genotipul de asemenea poate determina răspunsul la tratamentul antiviral, deoarece genotipurile A și B au o rată mai mare de răspuns la alfa-interferon decât D și C.

Mutantele virusului hepatic B

Mutația pre-core asociază absența AgHBe. Apariția variantei AgHBe este un fenomen foarte frecvent în ciclul viral, prezintă o mutație punctiformă în regiunea pre-core constatând în înlocuirea unei guanozine (G) cu adenozină

(A) în 100 posibile sedii, consecutiv căreia se generează un stop-codon în interiorul genei. Consecința acestei mutații o reprezintă:

- imposibilitatea producerii AgHBe
- o evoluție mai severă a infecției cronice cu VHB
- alterarea răspunsului la tratamentul cu interferon
- un risc mai mare de dezvoltare a carcinomului hepatic
- o mortalitate crescută față de cei infectați cu VHB sălbatic

Mutația genei S afectează formarea AgHBs cu absența formării anticorpilor anti-HBs. Această mutantă se caracterizează printr-un defect în regiunea S a genomului VHB, care și-a pierdut determinantul antigenic „a” al AgHBs. Cea mai frecvent semnalată mutație de tip punctiform (G cu A) la nucleotidul 587 al cărei rezultat este substituția argininei cu glicină, cu absența formării anticorpilor anti-HBs. Mutațiile au loc la nivelul regiunilor pre-S1 sau S2. Această mutație explică eșecul vaccinării și expune la omisiune de diagnostic diminuând sensibilitatea testelor datorită absenței AgHBs. Mutanta pre S1 are semnificația de marker al replicării VHB. Prezența ei în cazurile anti-HBe+ demonstrează replicarea unei mutante. Raportul pre S1/AgHBs se corelează cu intensitatea replicării VHB, în timp ce pre-S2/AgHBs nu se corelează cu replicarea virusului.

Mutația genei P sunt semnalate după tratamente antivirale cu analogi nucleozidici, și se datorează mutației la nivelul proteinei cu 93,2 kDa din poziția genei polimerazei. Mutația genei P a fost evidențiată la bolnavii cu persistența DNA-VHB extra cromozomial în ficat în ciuda dezvoltării unui răspuns serologic imunitar anti-HBe și anti-HBs.

Mutația genei X se caracterizează prin absența AgHBx. Aceasta s-ar datora:

- replicării cadrului de citire deschis al pre-X
- deleția perechii de bază VIII la extremitatea 3' a genei X
- fuziunea cadrelor de citire X și C

Semnificațiile clinice ale acestei mutante ar consta în caracterul lor non-infecțios și favorizarea dezvoltării cancerului hepatic primitiv.

Implicații biologice ale mutantilor VHB (10% din genomul VHB suferă mutații)

Eludarea răspunsului imun (inhibiția limfocitelor T ctotoxice), eșecul vaccinării, rezistența la INT, virulența crescută, patogenitatea crescută, modificarea tropismului tisular, persistența infecției.

3.2. APRECIEREA UNOR INDICI CLINICI ȘI DE LABORATOR ÎN HVBA

În studiu s-au aflat 229 de pacienți cu HVBA, din care 125 bărbați și 174 femei. În funcție de depistarea AgHBs, bolnavii au fost divizați în 2 loturi: la care se determină AgHBs (I lot-194) și la care nu se determină, (al II-lea lot - 105).

Diagnosticul a fost confirmat prin date anamnestice, epidemiologice, clinice și de laborator (determinarea ALAT, aldolazei serice și a F-1FA). La bolnavii din primul lot AgHBs a fost depistat în faza de creștere a icterului în 100% din cazuri, în apogeul icterului - la 91,8%, declin - la 42,6% și în convalescență - la 24,7%. Durata medie a perioadei icterice în I lot constituia 42,6 zile, iar în al II-lea lot - 29,7 zile. Hiperbilirubinemia (peste 172,32 $\mu\text{mol/l}$) s-a constatat în I lot la 42,4%, în al II-lea - la 16,2%. Activitatea ALAT era mărită la toți pacienții, dar peste 13 mmol/h/l a fost constatată la 86,7% din pacienți din lotul I și la 64,3 % - din lotul II. Activitatea aldolazei serice peste 40 un. s-a depistat la 72,6% bolnavi din lotul I și numai la 54% din lotul II. Activitatea fructozo-monofosfat aldolazei (F-1FA) a fost mărită peste 2 un. la toți pacienții aflați în studiu, iar peste 15 un. a fost constatată în lotul I - la 88,6% și în lotul II - la 55,3%. Indexul de protrombină mai mic de 60% a fost depistat numai la 16,9 % din 299 pacienți, însă la pacienții din lotul I acest indice s-a întâlnit de 1,5 ori mai frecvent, în comparație cu lotul II.

Studiile asupra unui lot de 299 pacienți cu HVBA a permis să concluzionăm, că la pacienții cu AgHBs pozitiv maladia a evoluat mai grav. La 63 pacienți din lotul I a fost studiat în dinamica maladiei și în funcție de gravitatea ei titrul AgHBs în următoarele diluții: 1:2; 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64; 1:128; care sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10. Titrele de AgHBs la bolnavii cu HVBA în funcție de gravitatea maladiei

Titru AgHBs Forma de gravitate	1:2- 1:4		1:8-1:16		1:32-și peste		p1,2	p1,3	p2,3
	Abs.	P ± ES %	Abs.	P ± ES %	Abs.	P ± ES %			
Ușoară	14	60.9±6.2	1	5.6±2.9	-	-	****	****	*
Moderată	8	34,8±6.0	12	66.7±5.9	12	54.5±6.3	***	**	*
Severă	1	4.3±2.6	5	27.7±5.6	10	45.5±6.4	**	****	*
Total	23	36,5±6.1	18	28,6±5.7	22	39,9±6.2	*	*	*

$p > 0.05$ ** $p < 0.05$ *** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$

Din datele *tabelului 10* se observă că titrele joase (1:2 – 1:4) au fost constatate în formele ușoare de 14 ori mai frecvent, vizavi de formele severe și de 1.8 ori mai frecvent decât în formele moderate. Titre înalte la bolnavii cu forme ușoare nu s-au depistat, iar în formele severe erau de 1,6 ori mai frecvente, în raport cu cele moderate. Analiza titrelor de AgHBs la bolnavii cu HVBA în funcție de fazele icterului sunt prezentate în *tabelul 11*

Tabelul 11. Titrele de AgHBs la bolnavii cu HVBA în dependență de fazele icterului

Titru AgHBs Perioada HVBA	1:2 – 1:4		1:8 – 1:32		1:32 și peste		p12	p1,3	p2,3
	Abs.	P ± ES %	Abs.	P ± ES %	Abs.	P ± ES %			
Apogeu al icterului	39	33.9 ± 3.3	44	80.0 ± 2.8	29	96.7 ± 1.3	****	****	****
Declin al icterului	55	47.8 ± 3.5	11	20.0 ± 3.0	1	3.3 ± 3.3	****	****	***
Convalescența	21	18.3 ± 2.7	–	–	–	–	****	****	–
Total	115	57,5 ± 3.5	55	27,5 ± 3.2	30	15,0 ± 2.5	****	****	***

*** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$

În baza datelor din *tabelul 11* se constată, că titrele înalte (peste 1:32) în faza de apogeu a icterului s-au întâlnit de 29 ori mai frecvent decât în faza de declin al icterului, iar în perioada de convalescență s-au constatat titre de o concentrație scăzută.

Pentru a stabili valoarea informativă a titrelor AgHBs s-a studiat retrospectiv legăturile corelative dintre nivelul titrelor AgHBs, cu bilirubina totală și activitatea ALAT și a F-1FA. La analiza acestor indici s-a observat că între activitatea ALAT și F-1FA, pe de o parte, și nivelul titrelor de AgHBs, pe de altă parte, există legături corelative strânse ($r=0,9$). În faza de apogeu a icterului titrul median al AgHBs era de 1:16,7; bilirubina generală – 151,2 $\mu\text{mol/l}$, ALAT – 366,5 mmol/h/l și F-1FA – 25,8 un. În faza declin – respectiv 1: 7,7; 48,6; 199,0; 17,3 și în perioada de convalescență – 1:1,2 – 19,8; 100,4; 9,8.

Studiile efectuate ne-au permis să tragem concluză, că titrele mai înalte ale AgHBs au fost constatate în faza de stare (apogeu al icterului) și în formele grave de HVBA.

3.3 SUPRAVEGHEREA CLINICĂ, BIOCHIMICĂ ȘI IMUNOLOGICĂ A CONVALESCENȚILOR DE HVBA DUPĂ EXTERNAREA DIN CLINICĂ

Studierea procesului de reabilitare a convalescenților care au suportat HVBA are o importanță practică pentru stabilirea termenelor de vindecare.

Noi am supravegheat, după externarea din spital, bolnavii care au suportat forma icterică de HVBA: peste o lună – 100, peste 3 luni – 61, peste 6 luni – 64 și peste 12 luni – 75. Aceste date sunt prezentate în *tabelul 12*.

Tabelul 12. Dinamica simptomatologiei clinice, a indicilor biochimici și de AgHBs la convalescenții de HVBA, după externarea lor din clinică

	Durata supravegheerii							
	Peste 1 lună		Peste 3 luni		Peste 6 luni		Peste 12 luni	
	Nº -100	%	Nº- 61	%	Nº -64	%	Nº - 75	%
Hepatomegalie	30	30,0	17	27,7	18	27,7	20	26,6
Dureri în rebordul costal drept și epigastru	23	23,0	10	6,1	6	3,6	5	3,7
Astenie	6	6,0	1	1,6	–	–	–	–
ALAT	54	54,0	23	37,7	18	28,4	16	21,2
F – 1FA	45	45,0	27	44,2	27	42,1	32	42,6
AgHBs	18	18,0	10	16,4	9	14,2	9	12,0

Din datele *tabelului 12* putem trage concluzia, analizând în dinamică supravegheerea simptomatologiei clinice, a indicilor biochimici, că procesul de reabilitare la unii pacienți este de mai lungă durată și acești convalescenți trebuie să se afle la evidență de dispensar până la vindecarea completă, iar în caz de cronicizare – atât cât persistă procesul infecțios.

3.4. HEPATITA VIRALĂ B ACUTĂ LA PERSONALUL MEDICAL

În prezent HVBA constituie una din cele mai frecvente cauze a morbidității cu caracter profesional [3, 13, 21, 37, 40].

În studiu s-au aflat 59 de lucrători medicali care au suportat HVBA; femei – 50(84,7%), bărbați – 9(15,3%) cu vârsta de 18 – 42 ani, din care asistente medicale din cabinetele de proceduri – 43(72,9%), personal de laborator – 7(11,9%), infirmiere – 2(13,4%), stomatologi – 7(11,8%). În baza anchetei epidemiologice s-a constatat că numai 11 din 59 aflați în studiu au avut manopere medicale în ultimele 45 – 180 zile. Diagnosticul de HVBA a fost confirmat prin date clinice, epidemiologice și de laborator (biochimic și serologic). Forma ușoară a fost precizată la 15(25,4±5,7%) bolnavi, moderată – la 26(44,1±6,5%) și severă – la 18(30,5±5,9%). Forma icterică s-a depistat la 34(57,6±6,4%) pacienți, frustă – la 11(18,6±5,1%) și anicterică – la 14(23,7±5,5%).

Sindromul astenic s-a observat la toți 59(100,0%) bolnavi, vomă – la 57(96,6%), greață – la 52(88,1%), dureri în rebordul costal drept și regiunea epigastrică – la 48(81,4%), inapetență – la 42(71,2%), dureri în articulații – la 24(40,7%), urină brună – la 56(94,9%), scaun decolorat – la 42(71,2%), febră până la 38°C – la 18(30,5%), prurit cutanat – la 16(27,1%), hepatomegalie – la 58(48,3%), splenomegalie – la 20(33,9%). Bilirubinemia totală până la 80 mcmlol/l – la 14(23,7%), până la 160 mcmlol/l – la 11(18,6%) și peste 160 mcmlol/l – la 10(16,9%), iar nivelul normal al bilirubinei totale era la 14(23,7%) bolnavi. Valorile ALAT și ale aldolazei serice au fost considerabil mărite. Protrombina micșorată s-a decelat la 25(42,4%) persoane, iar mai mică de 50% – la 6(10,2%).

Așadar, cercetările asupra a 59 bolnavi cu HVBA din personalul medical au demonstrat, că cei mai expuși la virusul hepatic B erau asistentele medicale din cabinetele de proceduri, personalul din laborator, cât și medicii stomatologi, prezentând pentru ei o boală profesională, argumentează necesitatea vaccinării obligatorii cu vaccin contra hepatitei virale B.

3.5. HEPATITA VIRALĂ D ACUTĂ COINFECTIE ȘI SUPRAINFECTIE, PARTICULARITĂȚILE ETIOLOGICE, CLINICE, DE DIAGNOSTIC ȘI EVOLUTIVE

Etiologie. Virusul hepatic D a fost descoperit în 1977 de Mario Rizzeto în nucleul hepatocitelor bolnavilor cu hepatită B. Considerat inițial ca o ruptură a VHB, ulterior s-a constatat că este vorba de un nou virus ARN monocatenar asemănător complexelor ARNs viroide, virusoide sau sateliților ARNs.

Structura. VHD este de formă sferică, format din înveliș și nucleocapsidă. (fig.8)

Învelișul derivă din AgHBs și asigură protecția exterioară a VHD.

Nucleocapsida (miezul) are un diametru de 18 nm și este formată din antigenul virusului hepatic D (AgVHD) și genomul ARN monocatenar circular, fiecare deținând un rol cheie în replicarea și patogenitatea VHD.

AgVHD este constituit din două proteine: AgVHD mare cu 214 aminoacizi și AgVHD mic cu

195 de aminoacizi, cele două peptide sunt identice. AgVHD mic activează replicarea ARN VHD în timp ce AgVHD mare are un efect contrar, stopând replicarea VHD.

Se disting trei tipuri genetice: I, II, III, din care cel mai răspândit este I cu două subtipuri 1a și 1b.

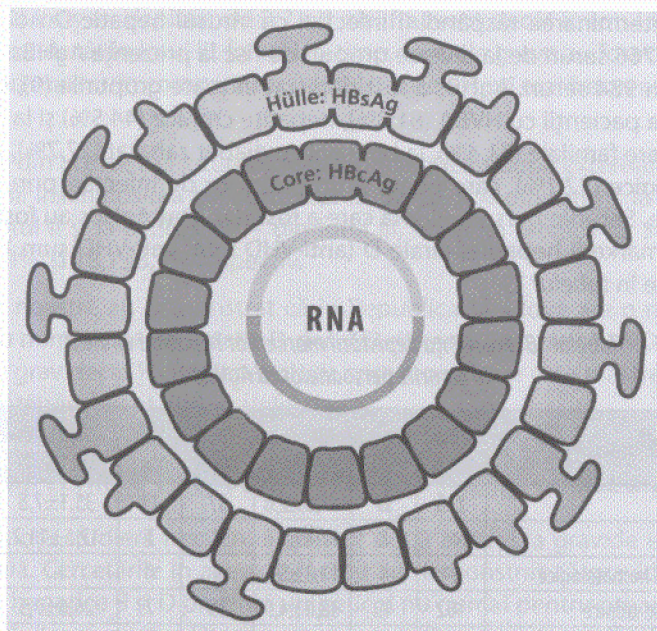


Figura 8. Structura virusului hepatic D.

HVD determinată de 1a evoluează mai ușor, iar 1b—o evoluție mai severă și mai frecvent este depistat la persoanele care se droghează.

Replicarea VHD se desfășoară autonom, independent de VHB și începe prin fixarea și pătrunderea virionului în celula victimă. ARN VHD este transportat prin intermediul AgVHD în nucleu, unde se găsește enzima necesară replicării. Deși ARN VHD se replică autonom, prezența VHB este necesară formării învelișului VHD. Învelișul VHD reunește toate cele trei componente ale AgHBs (antigenul mare, mediu și mic), dar în proporții diferite de cele ale VHB. VHD are aceleași afinități tisulare ca și VHB, dar, deoarece există deosebiri provocate de raportul diferit sub care se găsesc componentele învelișului VHB și VHD, ultimul nu este prezent în pancreasul sau limfocitele bolnavilor AgHBs pozitivi. Asocierea VHD și VHB se prezintă sub două forme:

- evoluție paralelă a hepatitei B și D (coinfecție), cu 2 creșteri de transaminaze serice, care corespund, și evoluție spre vindecare (80%)
- suprainfecția cu VHD, la pacienții cu hepatite cronice B, la purtători de AgHBs cu evoluții clinice severe (12-20%), cronicizarea fiind semnalată la 70-98% din cazuri.

Pentru determinarea răspândirii infecției cu virusul hepatic D noi am investigat 4766 seruri de la diverse grupuri de risc la prezența AgHBs, el fiind depistat în 984 seruri. AgHBs a fost depistat în toate grupurile (9), dar mai frecvent la pacienții cu HVBA (81,8%), hepatite cronice (44,5%) și la contacții din focare familiale (51,4%), la bolnavii cu diabet zaharat (27,7%), maladii hematologice (22,1%), care poate fi un indicator de infectări prin diverse manopere. Serurile persoanelor la care a fost depistat AgHBs au fost investigate la markerii hepatitei virale D (anti-VHD IgM, anti-VHD sum) și sunt prezentate în *tabelul 13*.

Tabelul 13. Frecvența depistării markerilor hepatitei virale D în serurile persoanelor cu AgHBs

Grupele investigate		Anti - VHDsum			Anti - VHD IgM			p
		Total	Abs	P±ES, %	Total	Abs.	P±ES, %	
Donatori		210	37	17,6±2,6	37	13	35,1±7,8	**
Bolnavi:	Diabet	46	8	17,4±5,6	8	1	12,5±11,7	*
	Maladii hematologice	34	4	11,8±5,5	4	0	-	**
	Hepatite cronice	102	49	48,0±4,9	35	7	26,6±7,5	**
	Tuberculoză a pulmonilor	50	6	12,0±4,6	6	2	33,6±19,3	*
	Hepatita virală B acută	387	113	29,2±2,3	116	110	94,8±2,1	****
Lehuze		38	1	2,6±2,6	1	0	-	*
Nou – născuși		16	0	-	0	0	-	
Contactii din focarele familiale		4	11	26,8±6,9	0	0	-	

* p>0,05 ** p<0,05 **** p<0,001

Din *tabelul 13* e evident că anti-VHD sum au fost depistați cu o frecvență mai mare la bolnavii cu hepatită cronică, HVBA și la contacții din focarele familiale. Depistarea de anti-VHD IgM prezintă un indicator al infecției acute ori acutizarea procesului cronic în celulele hepatice și de aici procentul mare de depistare a anti-VHD IgM la bolnavii cu HVBA și cu hepatite cronice. Procentul mare a depistării anti-VHD IgM la donatorii și bolnavii cu tuberculoză este un indicator al prezenței la ei a diverselor forme de infecție cu virusul hepatic D. La 116 bolnavi cu diagnosticul de HVBA, la care au fost depistați markerii HVD s-a stabilit diagnosticul de hepatită virală D acută (HVDA), din care la 44(37,5±7,3%) a fost constatată coinfectia D, iar la 72 (62,5±5,7%) – suprainfecția D (p<0,01).

Simptomatologia clinică a bolnavilor cu HVDA coinfecție (I lot – 44 bolnavi), HVDA suprainfecție (II lot – 72 bolnavi) a fost comparată cu simptomatologia clinică la 106 bolnavi cu HVBA (lotul III) și s-a constatat că formele ușoare

în primul lot s-au depistat de 2,7 ori mai frecvent decât în lotul II și de 5,8 ori mai rar decât în lotul III. În același timp, formele grave au fost constatate de 1,4 ori mai rar, în comparație cu lotul II și de 5,6 ori mai frecvent vizavi de lotul III.

Bolnavii din aceste trei loturi au fost supravegheați după externare timp de șase luni: însănătoșirea s-a constatat la $59,6 \pm 7,4\%$ din lotul I, la $7,1 \pm 3,0\%$ – din lotul II și la $81,9 \pm 3,7\%$ – din lotul III, hepatită cronică la: $30,4 \pm 6,9\%$; $92,9 \pm 3,0\%$; și $18,1 \pm 3,7\%$ respectiv.

Studiile noastre au demonstrat că în Republica Moldova are o răspândire largă nu numai virusul hepatic B, dar și D. A fost constatat că HVDA evoluează mai grav decât HVBA, iar evoluția spre cronicizare este mai frecventă la HVDA, preponderent în suprainfecție

3.6. INFECȚIA CU VIRUSURILE HEPATICE B ȘI D LA FEMEILE GRAVIDE

Importanța studierii frecvenței acestor două infecții la gravide este indispensabilă. Cercetările în acest domeniu au demonstrat că gravidele cu virusurile hepatice B și D prezintă un pericol nu numai pentru organismul lor personal, dar și pentru făt, deoarece transmiterea materno-fetală este un factor de menținere a acestor două infecții în circulația naturală [12, 20, 28, 48, 127, 143]. Scopul studiului constă în determinarea frecvenței răspândirii acestor virusuri la gravide, de asemenea în precizarea posibilităților transmiterii ei pe cale verticală și elucidarea particularităților clinice și biochimice ale hepatitelor B și D. Problema în cauză rămâne actuală și în prezent. La ședința anuală a Asociației Americane de Studiu a ficatului (2008) au fost prezentate [122] cercetări despre cei mai frecvenți și importanți factori de transmitere a virusului hepatic B de la mamă la făt: prezența AgHBe și încărcătura virală înaltă (peste 8 log. copii/ml), demonstrând că nașterea prin cezariană diminuează riscul transmiterii materno-fetale de la 28%, la 10,5%.

În supraveghere s-au aflat 2158 gravide, care au fost spitalizate la maternitățile din orașul Chișinău în anii 1986–1991. AgHBs s-a examinat în sângele recoltat de la gravide și în acel ombelical, fiind depistat la 187(8,6±0,6%) gravide, iar în sângele ombelical a fost depistat în 52(27,8%). Din ancheta epidemiologică s-a stabilit, că cu 2–6 săptămâni înaintea depistării AgHBs gravidele au fost supuse diferitor manopere medicale. Femeile gravide cu AgHBs pozitiv au fost examinate clinic, biochimic și serologic la markerii hepatitei virale D. Hepatomegalia s-a depistat la 8(4,3%) femei, splenomegalia – la 6(3,2%), dureri în rebordul costal drept – la 10(5,3%), bilirubinemia moderată – la 5(2,7%), markerii HVD fiind decelați la 35(18,7%), anti-VHD

IgM – la 8(4,3%), anti-VHD sumar – la 27(14,4%). La examenul clinic și biochimic la 35 gravide cu markerii HVD au fost constatate dureri în rebordul costal drept – la 8(22,9%), slăbiciune generală – la 5(14,3%), schimbarea culorii urinei – la 4(11,4%), hepatomegalie – la 8(22,9%), splenomegalie – la 4(11,4%), transaminazemie majorată până la 4 mmol/h/l – la 7(20,0%), proba cu timol mărită (până la 10 un) – la 5(14,3%), proba cu sublimat micșorată (până la 1,5 ml) – la 4(11,4%). La 5 din acele 8 femei gravide, la care au fost decelați anti-VHD IgM, modificări biochimice și simptome clinice nu au fost constatate, ce nu exclude forma inaparentă de maladie. Forma subclinică a fost depistată la 7(23,3%) gravide, cea acută anicterică – la 8(26,7%) și cea cronică – la 15(50,0%).

La alte 56 de gravide cu AgHBs depistat s-a determinat titrul acestuia, care era în diluții de la 1:8 până la 1:2048. AgHBs în titru 1:1024 a fost depistat la 2 gravide, 1:256 – la 3, 1:128 – la 10, 1:64 – la 9, 1:32 – la 4, 1:16 – la 12 și 1:8 – la 14 gravide. Titrul AgHBs constatat în sângele ombelical (la 26 nou-născuți) era în diluțiile de 1:128 – la 4, de 1:64 – la 6, de 1:16 – la 7, și de 1:8 – la 9 din cazuri. Femeile gravide au fost examinate clinic și biochimic: hepatomegalie s-a constatat la 12 gravide, bilirubinemie (până la 35 mcm/l) – la 2, ALAT-emie (până la 3 mmol/h/l) – la 3. Peste 6 luni de la externare din maternitate din 56 gravide aflate în studiu au fost examinate 32(57,1±6,6%). Din ele AgHBs a fost decelat la 26, titrul fiind 1:8 – la 128; 1:16 – la 2; 1:64 – la 4; 1:128 – la 8. La 6 femei titrul a crescut de la 1:8, la 1:128, la celelalte titrul a scăzut, ficatul fiind mărit la 9, iar ALAT – la 2 mame. S-au recoltat 36 de seruri: de la mame –(25) și nou-născuți –(11), au fost investigate la markerii hepatitei virale D. Anti-VHD sum a fost decelat numai la 4 mame.

S-a mai efectuat un studiu la 45 copii, care s-au născut din mame purtătoare de AgHBs în timpul primului an de viață. În prima lună AgHBs nu a fost depistat la nimeni, dar spre sfârșitul primului an de viață acest antigen a fost depistat la 8(17,8±5,7%) copii, ce nu exclude infectarea perinatală a fătului. Serurile a 47 de copii, dintre care 20(42,6%) născuți din mame cu AgHBs și 27(57,4%) cu anti-VHD sum au fost examinați la markerii HVD. La 7 copii (din mame cu anti-VHD sum) în ser a fost depistat anti-VHD sum, iar la 2(7,4%) – anti-VHD IgM. Studiul s-a efectuat în dinamică în timpul primului an de viață (1, 3, 6 și 12 luni). La a 12-a lună anti-VHD nu s-au mai depistat ce ne permite a conchide, că acești anticorpi au fost placentari [38].

HVBA la femeile gravide s-a studiat la 80 persoane cu vârsta 18–35 ani. Durata perioadei de incubație a variat de la 47 până la 179 zile, iar a celei prodromale (preicterice) a fost cuprinsă între 10–25 zile. Ea s-a manifestat prin sindromul dispeptic în 82,0%, sindromul astenic – în 65,0%, și prin sin-

dromul artralgiic – în 20,0% din cazuri. Febră până la 38,6°C a fost constatată la 25,0% pacienți, urină brună – la 95,0%, prurit cutanat – la 25,0%, hepatomegalie – la 90,0% și splenomegalie – la 22,5%.

Durata perioadei icterice a variat de la 2 până la 5 săptămâni și s-a caracterizat prin intensificarea simptomatologiei clinice, cu care s-a manifestat maladia în perioada preicterică. După gradul de gravitate forma ușoară s-a constatat la 45,0±5,6% dintre femei, cea moderată – la 35,0±5,3% și cea severă – la 20,0±4,5% dintre femei gravide. Valorile indicilor de colestază erau considerabil crescute: β -lipoproteidele în 84,0±4,1% din cazuri, fosfotaza alcalină – în 80,0±4,5% și colesterolul – în 82,0±4,3% din cazuri. Avorturi s-au constatat în 12,5±3,7% din gravide, nașterea prematură – la 17,5±4,2%. La finele acestui studiu ajungem la concluzia că gravidele suportă mai frecvent HVBA cu sindrom colestatic. Deși nu produce malformații fetale această maladie favorizează avorturi spontane, nașteri premature. Prin investigarea a 2158 femei s-a stabilit, că gravidele sunt un rezervor de infecție cu virusul hepatic B. Ele prezintă pericol epidemiologic și virusul B poate avea acțiune nocivă asupra sarcinii.

Studiile efectuate asupra gravidelor AgHBs pozitive și a copiilor născuți din mame pozitive a demonstrat prezența mecanismului de transmitere materno-fetal și că acest pericol de infectare este mai major în cazul mamei pozitive cu virusul B în raport cu virusul D. Depistarea markerilor infecției cu virusul hepatic D la femei gravide cu AgHBs pozitive a confirmat că această infecție se poate prezenta nu numai prin forme manifeste grave, dar și prin forme atipice, care mai frecvent servesc în calitate de sursă de infecție.

3.7. IMPORTANȚA STUDIILOR FOCARELOR FAMILIALE CU VIRUSURILE HEPATICE B ȘI D ÎN DIAGNOSTICUL FORMELOR ATIPICE ȘI IMPACTUL SOCIAL AL ACESTORA

Utilizarea în practica medicală a metodelor sensibile (radioimună, imunoenzimatică) de determinare a AgHBs a contribuit la ameliorarea diagnosticării formelor acute, cronice, atipice și portajul cu virusul hepatic B, care împreună cu utilizarea seringilor getabile în practica medicală au redus într-o oarecare măsură transmiterea virusului pe cale parenterală, însă a crescut rolul căilor naturale, mai ales în viața familială [3, 6, 21, 39].

Scopul studiului nostru a fost de a examina clinic, biochimic și serologic contactii din focarele familiale și de a preciza importanța epidemiologică și impactul social al unei surse de infecție în familie.

Pericolul epidemiologic al bolnavilor cu HVBA în focarele familiale. Am suptavegheat 40 de focare familiale, unde s-au investigat câte un bolnav cu HVBA. Diagnosticul de HVBA s-a confirmat clinic, epidemiologic și prin metode de laborator (biochimic și determinarea AgHBs). Am examinat 72 de membri ai familiei în vârstă de 2 luni – 56 ani, care au fost în contact cu bolnavii de HVBA. Dintre 40 de focare familiale în 17(42,5±7,8%) a fost constatat câte o persoană ce a contactat cu bolnavul, în 14(35,0±7,5%) – câte 2 și în 9(22,5±6,6%) – câte 3 persoane. Persoanele contactante au fost examinate clinic, biochimic (determinarea bilirubinei și ALAT) și serologic (determinarea AgHBs). AgHBs a fost depistat la 9 (5 adulți și 4 copii). Bilirubinemie (până la 40 mcm/l) a fost stabilită la 6 persoane, ALAT-emie (până la 4 mmol/h/l) – la 8, sindromul dispeptic – la 4, artralgiic – la 3, astenic – la 3, hepatomegalie – la 8 și splenomegalie – la 2 din cei examinați. Așadar, în baza examenului clinic, epidemiologic și de laborator a 72 persoane care au contactat cu bolnavii cu HVBA în focare familiale au fost depistați 8 (11,0±3,7%) bolnavi cu HVBA (4 adulți și 4 copii) și un caz (1,4±1,4%) de portaj de AgHBs.

Din ancheta epidemiologică s-a precizat că acești pacienți manopere parenterale în ultimele 6 luni nu au avut. În baza datelor epidemiologice ale

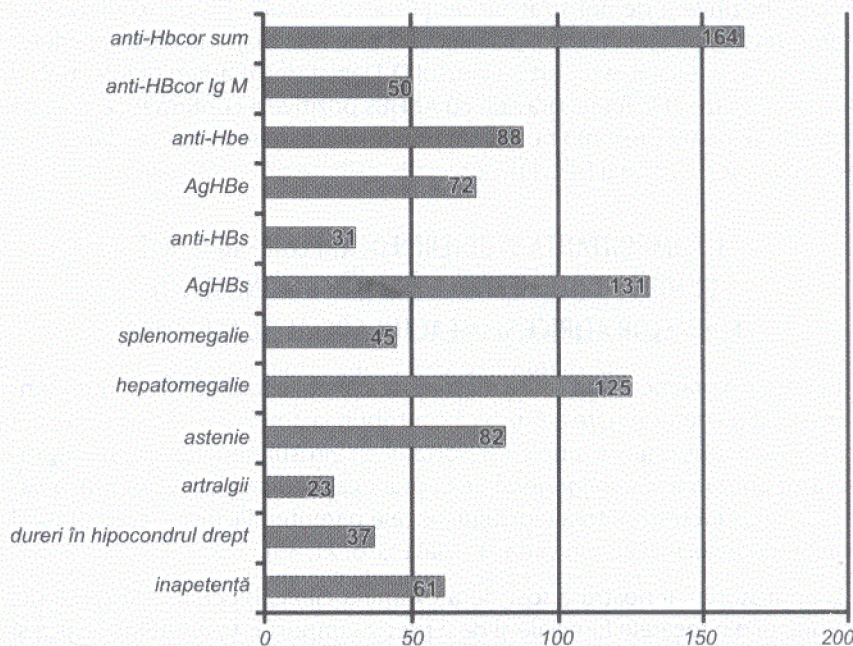


Figura 9. Frecvența simptomelor clinice și indicilor de laborator la bolnavii cu HVBA în focarele familiale (%)

focarelor s-a stabilit, că dintre 4 copii depistați cu HVBA drept sursă de infectare au fost părinții (în 3 cazuri mamele, în alt caz – tata). Din 4 adulți cu HVBA în 2 cazuri sursa de infecție a fost soția, în al 3-lea caz – copilul și în al 4-lea vecina.

Așadar, studiile efectuate au demonstrat că, de rând cu căile artificiale de transmitere a virusului B, pot fi și cele naturale, care se realizează în focare familiale (habitual, posibil și sexual).

În al doilea studiu noi am supravegheat 229 de persoane din 85 focare familiale cu HVBA. S-au efectuat investigații clinice, biochimice (au fost determinate ALAT, bilirubina, proba cu timol, sublimat, fracțiunile proteice și markerii hepatitei virale B).

S-au determinat: inapetență la 61(26,6±2,9%) persoane, dureri în hipochondrul drept – la 37(16,2±2,4%), artralgiile – la 23(10,0±1,9%), astenie – la 82(35,8±3,2%), hepatomegalie – la 125(54,6±3,3%), splenomegalie – la 45(19,7±2,6%). AgHBs s-a decelat la 131(57,2±3,3%), anti-HBs – la 31(13,5±2,3%), AgHBe – la 72(31,4±3,1%), anti-HBe – la 88(38,4±3,2%), anti-HBcor Ig M – la 50(21,8±2,7%), anti-HBcor sum – la 164(71,6±2,9%) (figura 9).

Rezultatele supravegheerii clinice și de laborator ne-a permis să depistăm 164(71,6±2,9%) persoane infectate cu virusul hepatic B. HVBA a fost stabilită la 53(32,3%), portaj de AgHBs – la 30(18,3%), hepatita virală B cronică (HVBC) – la 65(39,6%). Din ancheta epidemiologică s-a constatat, că din 131 persoane cu Ag HBs pozitive numai 19(14,5±2,7%) au avut manopere parenterale în ultimele 6 luni, ceilalți au avut contacte habituale cu bolnavi de HVB și cu purtători de AgHBs.

Prin urmare, în cadrul cercetărilor efectuate în focarele familiale au fost depistați 164 de infectați cu diverse forme de infecție ale virusului hepatic B, demonstrând că aceste persoane reprezintă o sursă reală de infecție. Pentru depistarea diferitelor forme de infectare cu VHB în focarele familiale trebuie să se efectueze un examen minuțios: clinic, epidemiologic și de laborator.

În al treilea studiu noi am supravegheat 18 focare cu HVBC, în care s-au constatat 62 persoane care au fost în contact cu sursa de infecție, fiind examinați clinic și prin metoda de laborator (biochimic și serologic). Inapetența a fost depistată la 5(8,1±3,5%) persoane, dureri în rebordul costal drept – la 10(16,1±4,7%), dureri în articulații – la 6(9,7±3,8%), slăbiciune generală – la 4(6,5±3,1%), hepatomegalie – la 23(37,1±6,1%) și splenomegalie – la 5(8,1±3,5%) persoane. AgHBs s-a decelat la 29(46,8±6,3%) din cei 62 contactați, anti-HBs – la 6(9,7±3,8%), AgHBe – la 9(14,5±4,5%), anti-HBe – la 22(35,5±6,1%), anti-HBcor Ig M – la 4(6,5±3,1%), anti-HBcor sum – la 29

(46,8±6,3%). Astfel, examenul clinic și de laborator asupra a 62 membri de familie din 18 focare cu HVBC, ne-a permis să depistăm 27 (43,5±6,3%) persoane cu HVB, dintre care HVBA a fost stabilită la 7(11,3±3,9%) persoane, HVBC – la 20(32,3±5,9%) și 9(14,5±4,5%) purtători de AgHBs. Din ancheta epidemiologică s-a constatat, că din 29 persoane la care s-a depistat AgHBs numai 6(20,7%) din ele au avut manopere parenterale în ultimele 6 luni.

În al patrulea studiu au fost supravegheate 22 focare familiale cu VHBC, în care s-au stabilit 74 de persoane care au fost în contact, fiind examinați clinic și prin metoda de laborator (biochimic și serologic, la markerii hepatitei virale B și D). Simptome clinice caracteristice pentru HVB s-au constatat la 35(47,3±5,8%) de persoane, AgHBs – la 38(51,4±5,8%), ALAT-emie – la 19(25,7±5,1%), bilirubinemie – la 9(12,2±3,8%). HVBA s-a diagnosticat – la 3(4,1±2,3%), HVBC – la 32 (43,2±5,8%) și portaj de AgHBs – la 3(4,1±2,3%) persoane. La 24(32,4±5,4%) persoane care au fost în contact concomitent s-a investigat la AgHBs și anti-VHD sum. AgHBs s-a depistat la 10 (41,7%), iar la ultimii anti-VHD sum s-au decelat – la 8(33,3%). Dintre 32 bolnavi cu HVBC anti-VHD sum s-au înregistrat la 11(34,4±8,4%).

Studiile efectuate au demonstrat că în focarele familiale are loc o circulație largă nu numai a virusului hepatic B, dar și D.

Importanța studiilor noastre despre rolul sursei de infecție cu virusul hepatic B în răspândirea ei în focare familiale au fost confirmate în numeroase studii [12, 20, 28, 36].

PARTICULARITĂȚILE CLINICE, BIOCHIMICE, SEROLOGICE ȘI EVOLUTIVE ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE C, B ȘI D

Termenul de hepatită cronică are, mai curând, un conținut sindromatic, reflectând etiologii variate (virusurile hepatice B,C,D, factorii medicamentoși, boala autoimună, factorii metabolici), dar având o expresie clinică comună și substrat necroinflamator de grade variate. Prin prisma acestor constatări, hepatita cronică se definește ca fiind o boală inflamatoare hepatică cu durata ≥ 6 luni, simptomatologia clinică prezentă sau lipsă, dar cu modificările biochimice fluctuante față de normă.

4.1. HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ

Actualmente e conturată o tendință de scădere a înbolnăvirilor prin hepatita virală acută C, rămâne totuși un larg rezervoar de subiecți cu infecție cronică, reprezentând o sursă de transmitere a maladiei în comunitate și un grup populațional cu risc de evoluție spre hepatită cronică, ciroză hepatică (CH), carcinom hepatocelular (CHC) și de aici importanța medico-socială de studiere a infecției cronice cu virusul hepatic C.

În actualul studiu s-au aflat 182 de pacienți cu diagnosticul de HVCC cu vârsta de la 19 – la 64 ani, durata maladiei fiind de la unu până la 13 ani. Pacienții au fost examinați clinic, biochimic (determinarea bilirubinei, ALAT, probei cu timol și sublimat, fracțiile proteice) și serologic (determinarea anti-VHC IgM și anti-VHC sum).

Tabloul clinic s-a manifestat prin următoarele simptome: greață – la 32(17,6 \pm 2,8%), vome – la 20(10,9 \pm 2,3%), subfebrilitate – la 52(28,6 \pm 3,3%), fatigabilitate – la 45(24,7 \pm 3,2%), slăbiciune generală – la 102(56,0 \pm 3,7%), artralgiile – la 60(33,0 \pm 3,5%), dureri în rebordul costal drept – la 122 (67,0 \pm 3,5%), inapetență – la 112 (61,5 \pm 3,6%), hepatomegalie – la 182 (100%), splenomegalie – la 168(92,8 \pm 2,9%), steluțe vasculare – la 56(30,8 \pm 3,4%), eritem palmar – la 36(19,8 \pm 2,9%). Bilirubinemia (până la 40 mcmol/l) a fost constatăată la 64(35,2 \pm 3,5%) pacienți, transaminazemia (ALAT 1 – 6 mmol/h/l) – la 143(78,6 \pm 3,0%), aldolazemie (14 – 20 un) – la 122(67,0 \pm 3,5%), proba cu timol era majorată (peste 10 un) – la 168 (92,3 \pm 1,9%), proba cu sublimat micșorată – la 168(92,3 \pm 1,9%), gamaglobulinemie (25 – 35%) – la 160(87,9 \pm 2,4%).

Pacienții au fost supravegheați timp de 3 ani, fiind examinați clinic, biochimic și instrumental. La 14 (13%) din bolnavi dintre acei 182 aflați în studiu s-a constatat o ameliorare clinică și biochimică, la 132 (67%) din pacienți procesul patologic s-a stabilizat, iar la 36 (20%) a evoluat spre ciroză hepatică. Cercetările noastre sunt confirmate prin numeroase studii. Rata progresiei pacienților cu HVCC spre ciroză hepatică este de 5 – 10% (la un interval de 10 ani și de 20% după 20 ani de evoluție), fiind mai scăzută la pacienții tineri și la femei [20, 28, 29, 48]. S-a determinat o evoluție a infecției cu virusul hepatic C, cu documentarea morfologică a hepatitei cronice la 10 ani de la forma acută, a cirozei – la 20 ani și a CHC – la 30 ani [2, 28, 29, 48]. Pe loturi mari s-a stabilit o durată medie de evoluție a infecției virale C de 21 ani, înainte de dezvoltarea cirozei [16, 20, 28, 29, 48].

4.2. HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ

În secolul XX din cele 6 miliarde de locuitori ai planetei 2 miliarde s-au infectat într-un moment al vieții lor cu VHB, peste 500 de milioane rămânând infectați cronic. Dintre aceste persoane 5 – 30% vor dezvolta în timp ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular. În fiecare an de diferite forme ale infecției cu virusul hepatic B mor circa 2 milioane de oameni [16, 20, 28, 29, 48, 139, 142, 145].

În cadrul studiului au fost examinați 160 de pacienți cu HVBC, dintre care cu hepatită virală cronică persistentă (HVBCP) – 100(62,5±4,8%) pacienți cu hepatită virală B cronică activă (HVBCA) – 60(37,5±6,3%), vârsta pacienților fiind între 16 și 48 ani, cu o vechime a maladiei între 1 și 4 ani. Pacienții au fost investigați clinic, biochimic și serologic. Rezultatele sunt prezentate în *tabelul 14*. La examenul clinic s-a constatat hepatomegalia la 50 (50,0±5,0%) pacienți cu HVBCP și la 46(76,7±5,5%) – cu HVBCA ($p<0,001$), splenomegalia – la 20(20,0±4,0%) și respectiv la 30(50,0±6,5%) ($p<0,001$), slăbiciune generală – la 16(16,0±3,7%) și 22(36,7±6,2%) ($p<0,001$), dureri în rebordul costal drept – la 10(10,0±3,0%) și 16(26,7±5,7%) ($p<0,001$), greață – la 8(8,0±2,7%) și 14(23,3±5,5%) ($p<0,05$), icter numai la 18(30,0±5,9%) pacienți cu HVBCA ($p<0,001$), urină brună – la 8 (8,0±2,7%) și 14 (23,0±5,5%) ($p<0,05$), cefalee – la 6(6,0%) și 18(30%), prurit cutanat – la 8(8,0%) și 10(16,0%), fatigabilitate – la 6(6,0%) și 18(30,0%), steluțe vasculare numai la un pacient cu HVBCA. ALAT-emia (de la 2 până la 6 mmol/h/l) a fost constatată la 30(30%) bolnavi cu HVBCP și la 34(56%) – cu HVBCA, aldolazemia (de la 15 până la 25 un) – la 20(20%) și 32(53%), proba cu timol mărită (până la 15 un) – la 10(10%) și 30(50%), proba cu sublimat micșorată (până la 1,4 ml) – la 12(12%) și 34(56%), gamaglobulinemia (până la 25%) – la 20(20%) și 36(60%). Indexul

de protrombină micșorat până la 60% s-a înregistrat numai la 6(10,0±3,9%) pacienți cu HVBCA. AgHBs s-a decelat la 90 (90,0±3,0%) bolnavi cu HVBCP și la 60(100%) cu HVBCA ($p < 0,001$), anti-HBcor IgM – la 10(10,0±3,0%) și 24(40,0±6,3%), anti-HBcor sum la toți 160 pacienți aflați în studiu.

Tabelul 14. Comparația simptomelor clinice și indicilor de laborator în loturile bolnavilor cu HVBCP și HVBCA

Caracteristicile	Lotul HVBCP n=100		Lotul HVBCA n=60		p
	Abs.	P±ES, %	Abs.	P±ES, %	
Hepatomegalia	50	50,0±5,0	46	76,7±5,5	<0,01
Splenomegalia	20	20,0±4,0	30	50,0±6,5	<0,01
Slăbiciune generală	16	16,0±3,7	22	36,7±6,2	<0,01
Dureri în rebordul costal drept	10	10,0±3,0	16	26,7±5,7	<0,01
Greață	8	8,0±2,7	14	23,3±5,5	<0,05
Icter	-	-	18	30,0±5,9	<0,001
Urina brună	8	8,0±2,7	14	23,3±5,5	<0,05
Cefalee	6	6,0±2,4	18	30,0±5,9	<0,001
Prurit cutanat	8	8,0±2,7	10	16,7±4,8	<0,05
Fatigabilitatea	6	6,0±2,4	18	10,0±5,9	<0,001
Steluțe vasculare	-	-	1	1,7±1,7	<0,001
ALATemie	30	30,0±5,2	34	56,7±6,4	<0,01
Aldolazemie	20	20,0±4,0	32	53,3±6,4	<0,001
Proba cu timol mărită	10	10,0±3,0	30	50,0±6,5	<0,001
Proba cu sublimat micșorată	12	12,0±3,2	34	56,7±6,4	<0,001
γ-globulinemia	20	20,0±4,0	36	60,0±6,3	<0,001

Supravegherea clinică și de laborator timp de 3 ani a constatat că 24,0±4,3% din pacienți cu HVBCP s-au vindecat, iar la 76,0±4,3% procesul patologic s-a stabilizat; la 80,0±5,2% din pacienți cu HVBCA s-a determinat o ameliorare clinică și biochimică, iar la 20,0±5,2% evoluție spre ciroză.

Remisiuni naturale se notează secundar seroconversiei "e" cu o rată anuală de 10–17%, iar clearance viral natural cu 1–2%. Rareori se notează reconversii la stadiul imunotolerant (2%) [16, 28, 29, 48, 127, 139, 145].

Ciroza hepatică survine la 15–20% dintre adulți și respectiv la 40% dintre copii infectați perinatal în decurs de 5–20 ani [43]. *Rata de progresie anuală la ciroză este de 1,5–2,5%*, iar cea cumulativă de 5 ani variază între 12 și 20%. Rata cumulativă pe 5 ani a progresiei de la ciroza compensată la cea decompensată constituie 20–23% [16, 20, 28, 29, 48, 139].

Un alt studiu s-a efectuat asupra 100 bolnavi cu HVBCA. Au fost examinați pacienți cu vârsta între 14 și 72 ani, bărbați – 56(56,0%), femei – 44(44,0%). Din anamneza epidemiologică s-a precizat, că 73(73,0±4,4%) bolnavi s-au infectat pe cale parenterală, 6(6,0±2,4%) – pe cale sexuală, 5 (5,0±2,2%) – pe cea habituală și la 6 (6,0±2,4%) calea de infectare nu a fost stabilită. Durata maladiei cuprindea 1 – 2 ani – la 53 pacienți, 4–5 ani – la 21, 6–10 ani – la 18 și 11–20 ani – la 5 pacienți cu HVBCA.

Tabloul clinic s-a manifestat prin greață la 30(30,0±5,2%) pacienți, vomă – la 10(10,0±3,0%), inapetență – la 42(42,0±4,9%), dureri în hipocondrul drept și epigastru – la 69(69,0±4,6%), fatigabilitate – la 79(79,0±4,1%), indispoziție – la 40(40,0±4,9%), icter – la 27(27,0±4,4%), artralгии – la 18(18,0±3,8%), meteorism – la 21(21,0±4,1%), prurit cutanat – la 4(4,0±1,9%), subfebrilitate – la 5(5,0±2,2%), stelute vasculare – la 3(3,0±1,7%), eritem palmar – la 2(2,0±1,4%), hemoragii nazale – la 5(5,0±2,2%) pacienți. ALAT a fost mărit (până la 4 mmol/h/l) la toți pacienții, bilirubina (până la 32 mcmmol/l) – la 27(27,0±4,4%), proba cu timol – la 87(87,0±3,4%), gamaglobulinemia (până la 26%) – la 76(76,0±4,3%). AgHBs a fost depistat la 97(97,0±1,7%) pacienți, anti-HBcor IgM – la 21(21,0±4,1%) și anti-HBcor sum – la toți pacienții (100,0±0,0%). La examenul ultrasonor s-a depistat hepatomegalie și splenomegalie la toți pacienții, la 2 – semne de hipertensiune portală moderată și la 5 – steatoză hepatică. Tratamentul antiviral a fost aplicat la toți 100 de pacienți cu HVBCA, reaferonă – la 48(48,0±4,9%), realderonă – la 45(45,0±4,9%) și la 7 pacienți (7,0±2,6%) inron A câte 3 mln s.c. de 3 ori pe săptămână timp de 6 luni. Tratamentul efectuat a dus la ameliorare clinică și biochimică.

4.3. IMPORTANȚA EPIDEMIOLOGICĂ A DECELĂRII ANTI-HBCOR SUM ÎN HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ

Studiul a avut drept scop stabilirea diagnosticului în hepatitele cronice de etiologie nedeterminată, unde în prealabil au fost investigați la markerii hepatitei B (AgHBs), markerii hepatitei D(anti-VHD sum) și markerii hepatitei C(anti-VHC sum), fiind negativi, deci diagnosticul de hepatită cronică virală nu a fost confirmat.

Lotul analizat a cuprins un număr de 24 bolnavi cu diagnosticul de hepatită cronică de etiologie nedeterminată. La toți 24(24,0±4,3%) pacienți s-a determinat hepato – și splenomegalie, ALAT mărită de 1,5 mmol/h/l până la 2,8 mmol/h/l, proba cu timol mărită de la 4,5 până la 11,7 un. S-au mai investigat de asemenea prin ELISA la AgHBe și anti-HBe, anti-HBcor sum, anti-HBs și prin PCR la ADN-VHB.

În urma investigațiilor efectuate AgHBe, anti-HBe și anti-HBs nu au fost depistați, anti-HBcor sum s-au decelat la toți cei investigați. Diagnosticul de HVBC a fost stabilit în baza decelării ADN-VHB. Anti-HBcor sum în absența AgHBs și anti-HBs rămâne indicatorul infecției cronice cu VHB.

În absența oricărui alt marker serologic de infecție cu VHB anti-HBcor sum – pozitiv în titruri înalte semnifică infectivitate. Infecția cu virusul hepatic B, la 5 – 10% din pacienți este trădată de prezența anti-HB cor sum [11].

Luând în considerare prezența mutațiilor a VHB la nivel de înveliș, testarea numai a AgHBs pentru determinarea infecției cu VHB trebuie revăzută. Pacienții pozitivi la anti-HBcor sum în absența altor markeri a infecției cu virusul hepatic B prezintă o sursă de infecție pentru sănătoși.

4.4. HEPATITA VIRALĂ D CRONICĂ

În studiu au fost incluși 160 de bolnavi de hepatită virală D cronică activă (HVDCA) cu vârsta între 18 și 62 ani, cu o vechime a maladiei de 1–10 ani. HVDCA s-a prezentat ca un proces evolutiv al infecției acute D (suprainfecție) asociată cu o hepatită cronică B AgHBs pozitivă. Bolnavii cu HVDCA au fost examinați clinic, biochimic, serologic și instrumental.

Tabloul clinic s-a manifestat prin: hepatomegalie, depistată la 156 (96,2±1,5%) bolnavi, astenie – la 120 (75,0±3,4%), dureri în rebordul costal drept – la 118 (73,7±3,5%), splenomegalie – la 92 (56,5%), inapetență – la 48 (30%), greață – la 40 (25%), icter sclero-tegumentar – la 54 (33,7±3,9%), urină de culoare brună – la 30 (17,7±3,0%), sindrom hemoragic – la 24 (15,0±2,8%), cefalee – la 22 (13,7±2,7%), excitabilitate – la 20 (12,5±2,6%), scaun aholic – la 16 (10,0±2,4%), abdomen balonat – la 14 (7,5±2,1%), febră – la 8 (5,0±1,7%), steluțe vasculare – la 8 (5,0±1,7%) și eritem palmar – la 4 (2,4±1,2%) din cei 160 de pacienți examinați.

Creșterea nivelului transaminazei (ALAT) de la 1 până la 10 mmol/h/l a fost constatată la 128 (80,0±3,2%) bolnavi cu HVDCA, a aldolazei (15 – 27 un) – la 32 (20,0±3,2%), a probei cu timol (5 – 20 un) – la 112 (70,0±3,6%), proba cu sublimat era micșorată la toți bolnavii, dar mai jos de 1,3 ml până la 0,6 ml – la 70 (43,0%), gamaglobulina mărită de la 25 până la 50,0% s-a constat la 80 (50,0±3,9%), protrombina micșorată de la 70 până la 55,0% – la 112 (70,0±3,6%).

Markerii hepatitei virale B și D au fost decelați prin metoda ELISA. AgHBs s-a depistat la 132 (82,5±3,0%) pacienți cu HVDCA, anti-HBcor IgM – la

28(17,5±3,0%), anti-HBcor sum – la 68(42,5±3,9%), anti-VHD IgM – la 8(5,0±1,7%), anti-VHD sum – la 160(100,0%).

În cadrul examenului instrumental s-a determinat fixarea neomogenă a izotopului(Th), hepatomegalie, splenomegalie și prezența sindromului de hipertensiune portală la 102(63,8±3,8%) din 160 pacienți cu HVDC. Aceste date confirmă, că procesul patologic în ficat persistă, având tendință de evoluție lentă spre ciroză hepatică.

Au fost supravegheați clinic, biochimic, serologic și instrumental timp de 5 ani (de două ori pe an) 100 de pacienți. Normalizarea indicilor biochimici și ameliorarea clinică a fost stabilită la 14(14,0±3,5%) pacienți, la 60(60,0±4,9%) – stabilizarea procesului infecțios, iar la 26(26,0±4,4%) – evoluția spre ciroză.

Așadar, datele menționate confirmă că pacienții cu HVDC necesită supraveghere clinică, tratament antiviral și patogenetic cel puțin de 2 ori în fiecare an, tabloul clinic fiind la ei variat, cu o evoluție de cronicizare lentă sau rapidă spre ciroză hepatică.

Evoluție. Prognostic. HC cu VHD evoluează natural în populație cu infecție endemică în două moduri: fie rapid spre ciroză și deces în 1–2 ani(15% din cazuri), fie lent, pe o perioadă de 10 – 20 ani, la ciroză hepatică inactivă, bine tolerată, compatibilă cu o supraviețuire îndelungată (70% din cazuri). Remisiuni ale bolii s-au înregistrat la 15% din cazuri [12, 16, 20, 28, 29, 39, 127].

EVALUAREA CLINICĂ, BIOCHIMICĂ, IMUNOLOGICĂ ȘI MOLECULAR BIOLOGICĂ ÎN TRATAMENTUL ANTIVIRAL CU VIFERON, REALDIRON, INTRON A, INFERGEN, LAMIVUDINĂ, PEGASYS ȘI COPEGUS ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE C, B ȘI D

Utilizarea tratamentului antiviral la bolnavii cu hepatite virale cronice a adus un sentiment de speranță mult așteptat în rezolvarea acestei probleme. Rezultatele cercetărilor în acest domeniu sunt încurajatoare. Dacă la începutul anilor 1990 interferonul standard în monoterapie, administrat timp de 24, apoi până la 48 săptămâni demonstra că există speranțe pentru identificarea unui tratament (răspuns virusologic susținut fiind sub 10%) în HVCC, în prezent interferonul pegilat în combinație cu ribavirină determină un răspuns virusologic susținut în 52% din cazuri [1, 2, 29, 33, 48, 121, 142].

5.1. INTERFERONII (INT)

Reprezintă un grup de glicoproteine produse de celulele nucleate stimulate viral sau prin inductori ce aparțin clasei citokinelor; ei manifestă proprietăți antivirale, imunoreglatorii și antiproliferative.

Au fost descoperiți de Isaacs și Lindemann în 1957 ca factor de interferență și blocare a replicării virale.

Există trei tipuri de INT:

INT-alfa este produs de limfocitele B, limfocitele nule și macrofage. INT-alpha natural este o mixtură de cel puțin 21 glicoproteine fiecare dintre ele formată din 166 aminoacizi codificați de 13 situsuri genetice ale cromozomului 9. Până în prezent au fost izolate și purificate 3 tipuri de alpha-INT; alfa 2a, alfa 2b și alfa 2c. Producții Intron-A (INT-alpha 2b, Schering-Plough) și Roferon- A (INT-alpha 2a, Roche) sunt obținuți prin inginerie genetică și diferă între ei prin aminoacidul din poziția 23: arginină pentru Intron și lizină pentru Roferon. Produsul Wellferone (INT-alpha 2c, Wellcome) este extras și purificat din culturile de limfocite expuse la acțiunea virusurilor și diferă de primele două prin aminoacidul din poziția 24.

INT-beta, produs de fibroblaști și de celulele epiteliale, a fost primul descoperit și precede apariția celorlalți INT ca răspuns la infecția virală. INT-alfa și beta sunt stabili în mediu acid, recunosc același receptor membranar și sunt codificați de cromozomul 9. INT-alfa și beta blochează replicarea virală, cresc expresia antigenelor HLA I pe membrana celulelor infectate, cresc activitatea citotoxică a limfocitelor natural killer (NK) și interferează cu diferențierea celulară.

INT-gama este produs de limfocitele T și NK, se descompune în mediu acid, recunoaște un receptor membranar diferit și este codificat de cromozomul 12. INT-gama crește expresia antigenelor HLA I și II pe membrana limfocitelor ceea ce facilitează cooperarea dintre ele, crește expresia antigenelor HLA I pe membrana celulelor infectate mai mult decât INT-alfa, stimulează activitatea citotoxică a celulelor T și NK și a macrofagelor crește secreția de limfokine și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), inițiază producția de INT-beta de către fibroblaști.(tab.15)

Tabelul 15. Principalele caracteristici ale Interferonilor

Clasa	I	I	II
Tipul	Alpha	Beta	Gamma
Alte denumiri	Leucocitar	Fibroblastic	Imun
Originea	Limfocite B Limfocite nule Macrofage	Fibroblaste Celule epiteliale	Limfocite T Limfocite NK
Cromozomul	9	9	12
Receptorul	Comun alfa și beta	Comun alfa și beta	Diferit
Inductorii	ARN-viral	ARN-viral	Antigene specifice mitogene

Mecanismele de acțiune ale INT-ului sunt:

1. **Antiviral.** Studii recente au demonstrat efectul antiviral complex al INT. Celule neinfectate expuse la INT sunt protejate și nu se infectează. Celulele infectate răspund la stimulul viral prin activarea genelor care codifică producția INT. Interferonul secretat și eliberat de celula infectată se leagă de receptorii aceleiași celule sau pe alte celule. La 14-30 s după ce INT se fixează pe receptorul specific, semnalul este procesat și concretizat prin creșterea rapidă a diacilglicerolului și inozitoltrifosfatului. Diacilglicerolul activează proteinkinazele și consecutiv accelerează fosforilarea și inactivarea facto-

rului 2 de inițiere eukariocitară. INT crește expresia 2-5 oligoadenilat sintetazei și oligonucleotidelor, care la rândul lor, în prezența ARN-ului viral, activează ribonucleozele și proteina Mx. Ribonucleozele scindează ARN-ul viral și mesager. Proteina Mx inhibă sinteza ARN-ului mesager. Ca urmare transducția și sinteza proteică virală sunt blocate. Trebuie menționat faptul că INT acționează doar în faza replicării virale și nu are nici o influență asupra virusurilor integrate în genomul celular.

2. **Imunomodulator.** Acțiunea imunomodulatoare a INT este legată de creșterea expresiei antigenelor membranare HLA I implicate în procesul de recunoaștere imunologică tip "dual", în care limfocitele T citotoxice și NK identifică antigenul numai în combinație cu antigenul HLA I de pe membrana hepatocitelor. INT optimizează recunoașterea imunologică a hepatocitelor infectate și stimulează activitatea limfocitelor NK prin accelerarea diviziunii și transformării limfocitelor NK noncitotoxice în celule NK citotoxice. De asemenea INT crește activitatea fagocitară a macrofagelor și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi a limfocitelor și a celulelor NK. În concluzie activitatea antivirală a INT se exercită direct, blocând replicarea virală și indirect, optimizând imunoeliminarea hepatocitelor infectate.

3. **Antitumoral** (antiproliferativ). Activitatea antitumorală a INT se realizează pe trei căi diferite: inhibiția sintezei proteinelor necesare celulelor tumorale în faza G, blocarea sau inhibiția directă a oncogenelor și creșterea răspunsului imun celular antitumoral.

Cele mai importante acțiuni biologice ale INT sunt:

- acțiunea antivirală nespecifică, acțiuni inhibitorii pe alți paraziți intracelulari;
- inducția secreției mai multor citokine:
- IL-1, TNF (tumor necrosis factor), 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 de "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).

Interferonii se divizează în 2 clase, sau tipuri. Clasa I cuprinde 22 subtipuri de IFN-alfa și un subtip de IFN-beta, clasa II-IFN-gama.

Interferonii de tip I acționează ca inhibitori ai replicării virale, iar de tipul 2-ca supresori ai activității imunomodulatorii. IFN de tip I sunt produse ca răspuns la infecțiile virale de către toate celulele nucleate. Leucocitele și limfocitele produc predominant IFN-alfa, iar fibroblaștii și alte celule produc predominant IFN-beta. Datele recente sugerează că hepatocitele produc predominant IFN-alfa.

PEG-interferonii

Tehnologia PEG presupune atașarea chimică a polietilenglicol (PEG)-ului de proteinele terapeutice sau molecule mici în scopul intensificării valorii terapeutice. PEG este un polimer relativ non-toxic și non-reactiv care este utilizat frecvent în alimente și produse farmaceutice.

Avantajele PEG-tehnologiei sunt:

- Extinderea vieții circulante;
- Toxicitatea scăzută;
- Stabilitatea crescută;
- Solubilitatea crescută.

În unele cazuri PEG poate transforma o proteină din una ineficientă în una eficientă. Utilizarea proteinelor în calitate de preparate terapeutice este limitată din cauza inducerii unui răspuns imunologic. Prin atașarea PEG are loc deguizarea compusului și reducerea recunoașterii lui de către sistemul imun, ceea ce duce la imunogenicitate redusă și diminuarea producerii de autoanticorpi. Astfel, frecvența dozărilor poate fi redusă fără diminuarea eficienței, sau pot fi administrate doze mai mari pentru obținerea unui efect mai pronunțat.

Conceptul de pegilare a IFN constă în producerea unei molecule care ar putea menține concentrații terapeutice pe o durată mai lungă prin optimizarea absorbției și distribuției, în același timp descrescând rata clearance-ului și reducerii proteolizei. Aceasta se realizează prin atașarea unei molecule de polietilen glicol (PEG) la IFN standard prin conjugare covalentă. Molecula PEG este un polimer nontoxic care este ușor excretat prin urină, prezentarea sa poate fi liniară sau ramificată. Moleculele PEG mai mari duc la reducerea clearance-ului renal și absorbție subcutanată mai pronunțată. Cu cât mai mare este greutatea moleculară a PEG-IFN, cu atât mai mare este timpul său de viață, însă cu atât mai mică este activitatea sa antivirală, deci este necesară obținerea raportului optimal între acești indici.

Primele formule de PEG-Interferon erau molecule PEG cu un lanț și aveau puține avantaje față de IFN nemodificat. Realizările obținute în tehnologia PEG au dus la elaborarea unor formule PEG mult mai mari, cu mai multe proprietăți benefice. În prezent se produc două formule de IFN pegilat: peginterferon-alfa-2b liniar de 12-kD (IFN-alfa 2b atașat de lanțul simplu de PEG de 12 kD) (PegIntron, Schering-Plough) și peginterferon-alfa-2a ramificat de 40-kD (IFN-alfa atașat de molecula ramificată PEG de 40 kD) (PEGASYS, Hoffmann-La Roche).

Interferonii moderni

În prezent sunt utilizate preparate din *grupul IFN-alfa 2a*

- Roferon A, Hoffmann La Roche (Elveția)

Din *grupul IFN – alfa 2b*

- Intron A, Schering – Plough (SUA)
- Realdiron Bitechna (Lituania)
- Reaferon, Viferon (interferon recombinat a2b + vitamina E și acid ascorbinic, supozitorii), Rusia
- Laferon, Biofarm (Ucraina)

Interferonul limfoblastoid (IFN – alfa – ni), Wellferon GlaxoWellcome

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 (polietilenglicol)
- Pegasys (PEG – IFN a2α)
- PegIntron (PEG –IFN a2β)

HVBC reprezintă un proces complex, care poate evolua în timp de la faze ușoare de boală la ciroză hepatică și la carcinom hepatocelular. Este evidentă necesitatea unui tratament antiviral eficient, care precis ar trebui să conducă la clearance-ul viral. Aceasta ar avea drept consecință prevenirea sau reducerea leziunilor hepatice cu stoparea sau limitarea progresiei bolii și implicit cu creșterea duratei de viață a pacienților [7, 21].

5.2. TRATAMENTUL CU VIFERON ÎN HVCC

S-a efectuat un studiu asupra unui lot de 22 de bolnavi (bărbați – 12(54,5%), femei – 10(45,5%)) cu HVCC. Diagnosticul a fost stabilit prin anamneză, examen clinic, biochimic (determinarea ALAT, bilirubinei, probei cu timol și

sublimat), serologic (determinarea anti-VHC IgM și anti-VHC sum) și instrumental (examen ultrasonor).

Tabloul clinic s-a manifestat prin slăbiciune generală (la toți 22 bolnavi), inapetență la 8(36,4%), dureri la rebordul costal drept la 9(40,9%), urină hipercromă la 8(36,4%), hemoragii nazale la 3(13,6%), steluțe vasculare la 3(13,6%), prurit cutanat la 4(18,2%), hepatomegalie și splenomegalie la 22 bolnavi (100,0%).

S-au depistat următoarele modificări biochimice: valorile medii ale ALAT s-au egalat cu $1,88 \pm 0,12$ mmol/h/l, ale probei cu timol $6,22 \pm 0,97$ un, ale probei cu sublimat $1,39 \pm 0,42$ ml, gamma – globulinele crescute mai mult de 25% – la toți 22 de bolnavi cu HVCC.

Diagnosticul serologic a fost confirmat prin depistarea anti-VHC IgM la 14(63,6%) și anti-VHC sum – la 22(100,0%) pacienți.

Toți bolnavii au fost tratați cu viferon timp de 12 luni. S-au administrat câte 500 mii UI în supozitoare intrarectal în 2 prize: la ora 10 și 22. Primele 10 zile viferonul s-a prescris în fiecare zi, apoi de 3 ori pe săptămână cu interval de o zi.

S-a constatat o ameliorare clinică și biochimică ALAT – $1,18 \pm 0,25$ mmol/h/l, proba cu timol – $5,4 \pm 0,97$ un, proba cu sublimat – $1,58 \pm 0,26$ ml ($p < 0,01$), iar la 12 bolnavi s-a restabilit complet capacitatea de muncă.

Astfel, tratamentul aplicat cu viferon la 22 bolnavi cu HVCCA timp de 12 luni a condus la ameliorarea clinică și biochimică, asigurând restabilirea capacității de muncă la 12 (54%) din ei. Dintre reacțiile adverse s-au depistat leucopenia și trombocitopenia.

5.3. EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU REALDIRON (INTERFERON-ALFA 2B) ÎN HVCC

S-a efectuat o analiză asupra unui lot de 18 pacienți cu HVCC. Vârsta pacienților varia între 30 și 47 ani (bărbați – 10, femei – 8), durata maladiei la ei fiind de la 2 până la 7 ani.

Diagnosticul de HVCC s-a stabilit prin examen clinic, biochimic, instrumental și prin depistarea anti-HVC, utilizând metoda ELISA și confirmat prin PCR (depistarea ARN-VHC).

Tabloul clinic a fost următorul: la 6(33,3%) pacienți – jenă în regiunea rebordului costal drept, la 8(44,4%) – artralгии, la 4(22,2%) – scăderea poftei de mâncare și la 12(66,7%) – slăbiciune generală. Hepatomegalia s-a constatat

la toți bolnavii, splenomegalia – la 8(44,4%), fiind confirmate prin examenul ultrasonor. Valorile medii ale ALAT au înregistrat $2,51 \pm 0,82$ mmol/h/l, nivelul bilirubinei era normal, ale probei cu timol – $5,8 \pm 0,86$ un, ale probei cu sublimat – $1,42 \pm 0,2$ ml.

S-a studiat eficacitatea tratamentului cu realdiron (interferon alfa 2b) produs de BIOFA (Lituania). Realdironul s-a administrat în doze de 3 mln. UI i.m. x 3 ori/săptămână timp de 6 luni. Reacții adverse nu s-au depistat.

După 6 luni de tratament cu realdiron la pacienții cu HVCC s-a constatat o ameliorare a simptomatologiei clinice și biochimice (ALAT $0,9 \pm 0,13$ mmol/h/l, proba cu timol $1,90 \pm 0,85$ un, proba cu sublimat $1,70 \pm 0,38$ ml ($p < 0,01$)). La 10 (55,5% dintre pacienți) ARN-VHC a devenit nedetectabil.

Ășadar, tratamentul cu realdiron în HVCC a condus la ameliorarea simptomatologiei clinice și biochimice și la negativarea ARN-VHC la 10 (45,4%) dintre pacienți.

5.4. TRATAMENTUL HVCC CU INTRON A

În studiu s-au aflat 30 de pacienți cu HVCC (bărbați – 12(40,0%), femei – 18(60,0%)) cu vârsta de 21 până la 61 ani. Vechimea maladiei era de la 1 până la 16 ani. Pacienții au fost examinați clinic, biochimic (ALAT, proba cu timol, bilirubina), serologic (determinarea markerilor HVC anti-VHC IgM și anti-VHC sum), molecular biologic (decelarea ARN-VHC prin PCR), hemoleucograma și numărul de trombocite, investigații imunologice (determinarea statusului imun), examen ultrasonor. Toți bolnavii au urmat tratament cu intron A timp de 12 luni. Preparatul a fost administrat injectabil s.c. conform protocolului standard admis (3MUlx3 ori/săptămână). Datele clinice sunt prezentate în *tabelul 16*.

Analizând datele din *tabelul 16* constatăm că simptomatologia clinică la pacienții cu HVCC a fost foarte săracă, cele mai frecvente simptome clinice s-au dovedit a fi durerile în hipocondrul drept și în epigastru (14) și slăbiciunea generală (8), ficatul mărit în dimensiuni la 23 pacienți, splina – la 21. Administrarea de intron A a condus la ameliorare clinică la majoritatea pacienților, hepatomegalia s-a depistat la 5, iar splenomegalia la 7 ($p < 0,05$). Valorile ALAT au fost mărite la toți pacienții aflați în studiu, iar la sfârșitul tratamentului s-a normalizat la majoritatea cazurilor. Valorile bilirubinei totale s-au normalizat doar la 3 bolnavi din 8, la 5 constatându-se sindromul Jilber. Proba cu timol a demonstrat o tendință spre micșorare, normalizându-se la jumătate din bolnavi. Anti-VHC IgM au fost prezenți inițial la 13 pacienți, iar peste 6 și 12 luni nu s-au mai depistat ($p < 0,001$). La finele tratamentului

ARN-VHC a devenit nedetectabil la 12 (40%) din cei 30 de pacienți aflați în studiu.

Tabelul 16. Simptomatologia clinică, indicii biochimici, markerii virali și dinamica evoluției lor la pacienții cu HVCC

Simptome	La început de tratament	Peste 6 luni	Peste 12 luni	F	p
Dureri în hipocondrul drept și epigastriu	14	6	3	0.143	**
Slăbiciune generală	8	2	–	0.231	**
Greață	4	–	–	0.141	**
Senzație de amărăciune în gură	3	–	–	0.131	*
Ficatul 1-5 cm sub rebordul costal drept	23	11	5	0.427	***
Splina 1-3 cm sub rebordul costal stâng	21	12	7	0.536	****
ALAT (1,4-2,76 mmoli/h/l)	30	20	4	0.631	****
Bilirubina totală (mărită până la 28 mcmmoli/l)	8	5	5	0.386	**
Proba cu timol (mărită până la 9 un)	16	12	8	0.531	***
Anti-HVC IgM	13	–	–	0.352	**
Anti-HVC sum	30	30	30	-	-
ARN-VHC	30	20	18	0.631	***

* $p > 0,05$ ** $p < 0,05$ *** $p < 0,01$ **** $p < 0,001$

Statusul imun. Cercetările imunologice la început de tratament la bolnavii cu HVCC au constatat dereglări ale indicilor statusului imun (leucopenie, deficiență celulară T, disechilibru de imunoreglare) la 25 pacienți. De menționat că pe parcursul tratamentului la câțiva bolnavi numărul de leucocite a scăzut la nivel critic, ceea ce a necesitat micșorarea dozei de intron A la 1,5 – 2,0 MU. La 15 bolnavi după tratament s-a observat creșterea numărului de limfocite T și T ajutoare, precum și creșterea semnificativă a indicelui de imunoreglare. S-a observat o corelare evidentă între dispariția ARN-VHC și indicii de imunoreglare. La pacienții unde ARN-VHC nu s-a depistat, s-a constatat o stare accentuată de hiposupresie. Este cunoscut faptul, că starea de hiposupresie conduce la intensificarea răspunsului imun.

Tratamentul cu intron A timp de 12 luni în HVCC a condus la ameliorarea simptomatologiei clinice, normalizarea sau ameliorarea activității ALAT și probei cu timol, nedecelarea anti-VHC IgM, negativarea ARN-VHC la 12 pacienți.

5.5. TRATAMENTUL HVBC CU INTRON A

În studiu s-au inclus 30 de pacienți cu HVBC (bărbați – 16(53,3%), femei – 14(46,7%)) în vârstă de 19 – 62 ani, vechimea maladiei fiind de 2 – 22 ani. Bolnavii au fost investigați clinic, biochimic (ALAT, bilirubina, proba cu timol), hemoleucograma și trombocitele, decelarea markerilor hepatitei virale B (AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, anti-HBcor sum și anti-VHD sum pentru excluderea hepatitei virale D), investigații imunologice (determinarea statusului imun). Toți pacienții au urmat tratament cu intron A, administrat injectabil subcutanat după protocolul standard admis 3mlnUI de 3 ori pe săptămână.

Statusul imun. La bolnavii cu HVBC s-au observat dereglări ale indicilor statutului imun la 26(86,7%) de pacienți. Cele mai frecvente dereglări au fost: leucopenia, deficiența celulară T și disfuncții de imunoreglare, cu referire specială la stările de hiposupresie. După tratament s-a constatat o creștere esențială a numărului de leucocite totale și limfocite la 22(73,3±4,4%) din cei 30 de pacienți luați în studiu, atingând valori normale la majoritatea din ei. Activitatea funcțională a limfocitelor T a cunoscut o ascensiune esențială la circa 70% din cei examinați. A crescut și numărul de celule TFR și TFS (T – ajutoare și T – supresoare), modificând astfel indicele de imunoreglare (TFR/TFS) la 24(80,0±4,4%) dintre cei 30 de bolnavi cu HVBC. Concentrația complexelor imune circulante s-a redus la 16(53,3±4,9%), dar în același timp a crescut la 8(26,7±4,4%) bolnavi cu HVBC.

ADN-VHB după 6 luni nu a fost depistat la 8(26,7±4,4%), iar după 12 luni la 10(33,3±4,7%) pacienți, datele fiind prezentate în *tabelul 17*.

În baza datelor din *tabelul 17* conchidem că simptomatologia clinică la pacienții cu HVBC a fost săracă, cele mai frecvente simptome erau: durerile în hipocondrul drept la 14(46,7±4,9%), slăbiciunea generală la 16(53,3±4,9%), ficatul mărit – la 21(70,0±4,6%) din cei 30 examinați și splina mărită la 18(60,0±4,9%). După 6 luni de tratament simptomatologia clinică s-a ameliorat considerabil, însă s-au mai păstrat dureri în rebordul costal drept(3), slăbiciunea generală(5), greața(3), hepatomegalia(10) și splenomegalia – la (8) ($p < 0,05$).

Valorile ALAT și ale probei cu timol post tratament s-au normalizat ($p < 0,001$).

La început de tratament AgHBe a fost depistat la 5, iar după 6 luni de tratament nu s-a mai depistat, dar au fost decelați anticorpi față de acest antigen. Anti-HBcor IgM a fost depistat la 3, iar după 6 și 12 luni de tratament acest marker nu a mai fost depistat.

Tabelul 17. Simptomatologia clinică, indicii biochimici, markerii virali și evoluției lor la pacienții cu HVBC (nr. de bolnavi – 30)

Simptome	La început de tratament	Peste 6 luni	Peste 12 luni	F	p
Dureri în hipocondrul drept	14	3	–	0.141	***
Disconfort în epigastriu	5	–	–	0.232	**
Slăbiciune generală	16	5	–	0.153	***
Greață	9	3	–	0.167	**
Febră	5	–	–	0.232	**
Somnolență	4	–	–	0.141	**
Inapetență	2	–	–	0.101	*
Scaun diareic	3	–	–	0.131	*
Ficatul 1-5 cm sub rebordul costal drept	21	10	6	0.246	***
Splina până la 3 cm sub rebordul costal stâng	18	8	5	0.214	**
ALAT (1,5-3,4 mmoli/h/l)	30	6	–	0.362	****
Bilirubina totală (mărită până la 28 mcmmoli/l)	6	2	2	0.109	*
Proba cu timol (mărită până la 13,2 un)	20	10	6	0.532	****
AgHBs	26	22	21	0.253	*
AgHBe	5	–	–	0.232	**
anti-HBe	25	–	30	0.201	*
anti-HBcor IgM	3	–	–	0.131	*
anti-HBcor sum	30	30	30	–	–
anti-HBs	–	3	5	0.163	*
ADN-VHB	30	22	20	0.367	***

* $p > 0,05$ ** $p < 0,05$ *** $p < 0,01$ **** $p < 0,001$

Anti-HBs, fiind împreună cu anti-HBcor sum sunt indicatori ai vindecării în hepatita cu virusul hepatic B, peste 6 luni a fost înregistrat la 3 pacienți, iar după 12 luni – la 5 pacienți.

Așadar, tratamentul cu intron A timp de 12 luni în HVBC a condus la ameliorarea simptomatologiei clinice, la normalizarea ALAT și probei cu timol, dispariția ADN-VHB la 10 (33%) din 30 pacienți aflați în studiu, la apariția de anti-HBs la 5 (16,6%) pacienți, creșterea numărului de leucocite și de limfocite T-totale, tendința de normalizare a indicilor statusului imun.

5.6. EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU INFERGEN ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE B, C ȘI D

S-a efectuat un studiu asupra unui lot de 115 pacienți cu hepatite virale cronice: 82(72,3%) – cu HVCC, 8(16,9%) – cu HVBC și 25(21,8%) – cu HVDC. Vârsta pacienților varia între 18 și 68 ani (bărbați – 76, femei – 39).

Diagnosticul a fost stabilit în baza datelor anamnestice, examenului clinic, biochimic și instrumental. Durata medie a maladiei a fost în HVCC – de 2,9 ani, în HVBC – de 2,5 ani, în HVDC – de 3,6 ani.

Tabloul clinic s-a manifestat prin simptome ale sindromului astenic, dispeptic, artralgiic și hepatomegalie la toți cei examinați, splenomegalia fiind la 45 pacienți. Activitatea ALAT a fost în medie 1,7 mmol/h/l, în HVCC, de 2,9 mmol/h/l – în HVDC și de 1,3 mmol/h/l – în HVBC.

S-a studiat eficacitatea tratamentului cu infergen(interferon alfacon-1), produs de AMGEN. Infergenul s-a administrat în doze de 15,0; 9,0 și 7,5 mcg s.c. x 3 ori pe săptămână timp de 6 luni. Dintre reacțiile adverse s-au constatat după prima injecție: febră, frisoane, cefalee, mialgii, artralgii, dureri în abdomen, greață, vomă, iritabilitate, erupții la 11 pacienți, la care doza infergenului a fost de 15 mcg, ce s-a redus considerabil după prima lună de tratament.

Leucopenia s-a decelat după o lună de la începutul tratamentului la 8(6,9%) pacienți.

După 6 luni de tratament cu infergen la pacienții cu HVCC și HVBC s-a constatat o normalizare a indicilor ALAT și o ameliorare până la 1,2 mmol/h/l la pacienții cu HVDC. Dimensiunile ficatului s-au redus substanțial la pacienții cu HVCC și HVBC.

Așadar, tratamentul cu infergen în hepatitele virale cronice B, C și D a condus la normalizarea sindromului citolitic în HVCC și HVBC și la ameliorare în HVDC. Reacțiile adverse s-au manifestat prin febră, frisoane, cefalee, greață, vomă, dureri în abdomen, iritabilitate, erupții și leucopenie.

5.7. TRATAMENTUL CU LAMIVUDINĂ ÎN HEPATITA VIRALĂ B CRONICĂ AGHBS ȘI AGHBE NEGATIVI

Lamivudina (Zeffix). Este un analog nucleozidic de a doua generație (2; 3- dideoxi- 3tiacitidină, Epivir, Glaxo-Wellcome), care inhibă activitatea polimerazei VHB-ADN dependente, stopează sinteza noului lanț de ADN-VHB având avantajul administrării orale, a unei bune biodisponibilități, activitate redusă.

Au fost studiați 24 bolnavi (12 bărbați și 12 femei cu vârstă 28–39 ani) cu diagnosticul de HVBC, AgHBs și AgHBe negativi. Diagnosticul maladiei s-a stabilit în baza datelor clinice, biochimice serologice și molecular biologice. De menționat, că la pacienții aflați în studiu AgHBs, AgHBe și anti-HBe nu s-au depistat, diagnosticul fiind stabilit prin decelarea anti-HBcor sum (ELISA) și determinarea la ADN-VHB (PCR). Tabloul clinic a fost sărac, dar la toți bolnavii s-a determinat hepatomegalia, la 5 din ei cu 5 – 6 cm mai jos de rebordul costal drept, de asemenea și splenomegalia. Nivelul ALAT era mărit de la 1,5 până la 2,7 mmol/h/l și proba cu timol mărită de la 4,5 până la 11,7 un la toate cazurile. Toți pacienții au primit tratament cu lamivudină 100 mg/zi timp de 12 luni. Monitorizarea a cuprins obligatoriu determinarea anti-HBcor sum și prin PCR a încărcăturii virale la 3, 6 și 12 luni; a ALAT, bilirubinei, probei cu timol, analiza generală a sângelui și numărul trombocitelor în fiecare lună.

Peste 3 luni de la inițierea tratamentului, activitatea ALAT s-a normalizat la toți 24 de pacienți ($p < 0,001$), aflați în studiu, iar proba cu timol s-a normalizat numai la 6 pacienți după 12 luni de tratament. ADN-VHB nu era detectabil peste 3 luni de la inițierea tratamentului la 8(33,3%) pacienți, peste 6 luni – la 14(58,3%) și peste 12 luni – la 16(66,7%) pacienți. Toți pacienții au avut o toleranță bună la tratamentul cu lamivudină.

Rezultatele studiului au demonstrat eficiența tratamentului cu lamivudină în hepatita cronică virală B AgHBs și AgHBe negativă și pacienții nu au avut reacții adverse la acest preparat.

5.8. TRATAMENTUL HVDC CU LAMIVUDINĂ ȘI INTRON A

În studiu au fost incluși 18 pacienți (10 femei și 8 bărbați cu vârsta de la 22 – 49 ani). Vechimea maladiei era de la 2 până la 12 ani. Diagnosticul de HVDC s-a stabilit în baza datelor anamnestice, clinice, biochimice (ALAT, proba cu timol, bilirubina) și serologice (AgHBs, anti-HBcor IgM, anti-HBcor sum, AgHBe și anti-HBe, anti-VHD IgM și anti-VHD sum). Tratamentul a fost combinat intron A 3 mln UI de 3 ori/săptămână și lamivudină 100 mg/zi timp de 12 luni. Pacienții au fost monitorizați clinic, biochimic, serologic și molecular biologic. Până la inițierea tratamentului ALAT a înregistrat valori crescute până la 4 mmol/h/l. La sfârșit de tratament ADN-VHB și ARN-VHD nu a fost detectabil respectiv la 8(44,4%) și la 6 (33,3%) pacienți, iar la 2(11,1%) concentrația ARN-VHD s-a micșorat de la 10^5 copii/ml până la 10^3 copii/ml. ALAT s-a normalizat la 10(55,6%) bolnavi, iar la 8(44,4%) s-a ameliorat. Dimensiunile ficatului și ale splinei s-au micșorat.

Așadar, studiile efectuate au demonstrat că tratamentul antiviral combinat cu lamivudină și inron A a condus la ameliorarea clinică, biochimică și molecular biologică.

5.9. TRATAMENTUL ANTIVIRAL COMBINAT PEGASYS ȘI COPEGUS ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ (HVCC)

Studiul a avut drept obiectiv evaluarea eficacității tratamentului antiviral combinat cu pegasys și copegus în HVCC, prin determinarea încărcăturii virale ARN-VHC, a valorilor ALAT, a probei cu timol și a bilirubinei și simptomatologiei clinice.

S-au investigat 45 pacienți cu vârsta de 18–60 de ani (25 bărbați și 20 femei), fiind diagnosticată HVCC. Maladia a fost confirmată în baza datelor clinice, biochimice (determinarea ALAT, bilirubinei, probei cu timol), de asemenea de hemoleucogramă, indicii serologici (decelarea anti-VHC IgM și anti-VHC sum) și molecular biologici (determinarea ARN-VHC prin PCR-Real Time). Tratamentul a durat 6 luni. Criteriile de includere în tratament erau următoarele: ARN-VHC detectabil, ALAT cu valori crescute (0,69 – 7,54 mmoli/h/l) – 25(55,6%) pacienți și cu valori normale – 20(44,4%), care nu aveau contra-indicații.

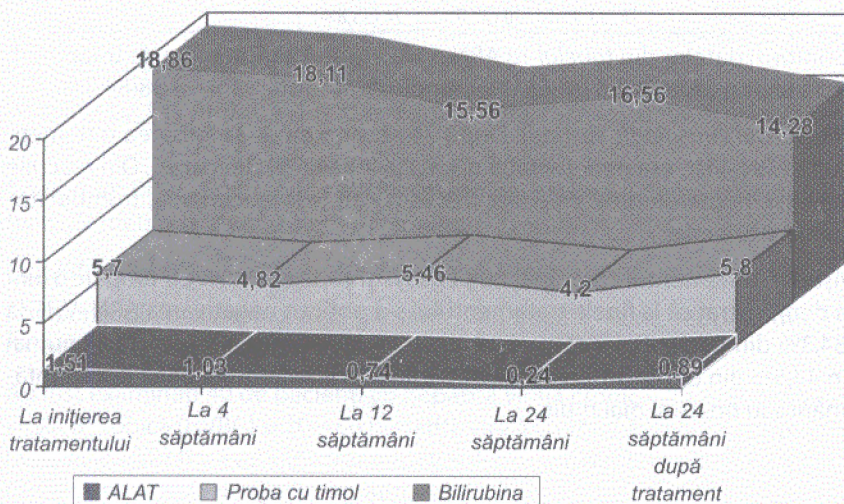


Figura 10. Dinamica indicilor biochimici la pacienții cu HVCC tratați cu pegasys și copegus timp de 24 săptămâni

Terapia combinată a inclus: pegasys – 180 mcg i.m. săptămânal și copegus – 1000mg/zi la pacienții cu greutatea corporală sub 75 kg și 1200 mg/zi – la cei cu greutatea corporală > 75 kg.

Din cele elucidate în *figura 10* se constată că la început de tratament ALAT a înregistrat valori crescute $1,51 \pm 0,19$ cu tendința spre ameliorare pe parcursul tratamentului și normalizare la sfârșit. După 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului se observă o creștere nesemnificativă a valorilor ALAT $0,89 \pm 0,18$, corelând cu pozitivarea ARN-VHC; proba cu timol – cu tendință spre ameliorare la sfârșit de tratament, dar nu și cu normalizare. Bilirubina totală – cu valori normale pre – și posttratament.

ARN-VHC s-a determinat la 12, 24 săptămâni de la inițierea tratamentului și la 24 săptămâni posttratament. Valorile încărcăturii virale la începutul tratamentului variau între 300.000 IU/ml și 40.000.000.

Tabelul 18. Dinamica încărcăturii virale (ARN-VHC) și reacțiilor adverse hematologice

Teste	Săptămâni			
	4	12	24	24 săptămâni după tratament
ARN-VHC: pozitiv	0	13 (19%)	7 (15,7%)	25 (54,5%)
negativ	0	32 (71%)	38 (84,3%)	20 (44,5%)
Anemie	10 (14,9%)	21 (31,3%)	15 (22,3%)	–
Trombocitopenie	19 (28,4%)	23 (34,3%)	16 (23,9%)	–
Leucopenie	16 (23,9%)	20 (29,9%)	24 (35,8%)	–

Conform datelor din *tabelul 18* ARN-VHC, după 12 săptămâni de tratament, a devenit nedetectabil la 32(71%), iar după 24 săptămâni – a 38(84,3%).

Răspunsul virusologic susținut. După 24 săptămâni de la finalizarea tratamentului ARN-VHC era nedetectabil numai la 20(44,5%) din cazuri. Din reacțiile adverse hematologice, cele mai frecvente au fost leucopenia, trombocitopenia și anemia.

Așadar, tratamentul combinat cu pegasys și copegus în HVCC timp de 6 luni a demonstrat că la finele tratamentului s-a obținut negativarea ARN-VHC la 84,3% din pacienți, iar răspunsul virusologic susținut a fost obținut numai în 44,5% din cazuri, impunând continuarea tratamentului până la 48 săptămâni sau poate și mai mult.

CAPITOLUL VI

EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU HEPATITO-LIZ, IMUHEPTIN, IMUPURIN, CITOMIX, GUNA LIVER, INTERFERON GAMMA ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE C, B ȘI D

Luând în considerare prezența contraindicațiilor în tratamentul antiviral în hepatitele cronice virale C, B și D, în unele cazuri și imposibilitatea efectuării acestuia, ne-am pus scopul de a testa și alte medicamente cu proprietăți benefice asupra funcției ficatului, de exemplu „hepatoprotectoarele”, utilizarea cărora a condus la ameliorarea clinică, biochimică și morfologică, însă ele nu posedă proprietăți antivirale. Unele posedă proprietăți antioxidante, antitoxice, stabilizator al membranelor celulei hepatice, diminuarea procesului de peroxidare a lipidelor de către radicalii liberi, ceea ce înseamnă formarea țesutului conjunctiv.

6.1. HEPATITO-LIZ ÎN TRATAMENTUL BOLNAVILOR CU HEPATITE VIRALE CRONICE B ȘI C

Hepato-Liz se prezintă ca supliment alimentar cu efect hepato-protector și imunomodulator.

Hepato-Liz 1 se prezintă sub formă de capsulă, care se administrează dimineața.

Compoziții: acid glutamic, lizina, asparagina, prolina, alanina, leucina, cisteina, 3- metilhistidina, arginina, treonina.

Hepato-Liz 2 se prezintă ca capsulă care se administrează seara.

Compoziții: fenilalanina, acid glutamic, asparagina, lizina, leucina, treonina, alanina, glicina, prolina, valina.

Au fost examinați 40 de pacienți cu hepatită virală cronică: 20 – cu hepatită virală B cronică (HVBC) și 20 – cu hepatită virală C cronică (HVCC). Timp de 6 luni pacienților li s-a administrat hepato-liz, capsula de dimineața – hepato-liz 1 și capsula de seară–hepato-liz 2.

Bolnavii au fost monitorizați clinic, biochimic (ALAT, bilirubina totală și proba cu timol), serologic (depistarea markerilor infecției cu virusul hepatic B

și C), molecular biologic (determinarea ADN-VHB și ARN-VHC prin PCR), imunologic (investigarea T și B limfocitelor), de asemenea hemoleucograma la inițierea tratamentului și peste 1, 2, 3, 4, 5, 6 luni.

Simptomatologia clinică la bolnavii cu HVBC a fost săracă, cele mai frecvente simptome au fost: dureri în rebordul costal drept la 10(50,0±6,8%) pacienți, greață – la 7(35,0±6,0%), hepatomegalie – la 17(85,0±7,8%), splenomegalie – la 15(75,0±7,7%). ALAT: valorile medii au fost de 3,12±1,82 mmol/h/l, bilirubina generală – valorile medii – 18,6±1,75, proba cu timol – 6,7±0,6. AgHBs s-a depistat la 17(85,0±7,8%) pacienți, anti-HBs – la 0, AgHBe – la 1(5,0±2,5%) pacient, anti-HBe – la 19(95,0±7,9%), anti-HBcor sum – la 20(100,0±7,9%), anti-HB cor IgM – la 2(10,0±3,4%). ADN-VHB detectabil s-a înregistrat la 20(100,0±7,9%) pacienți cu concentrația virusului între 200.000 UI/ml și 135.000.000UI/ml. Dereglările statusului imun s-au manifestat prin leucopenie, deficiență celulară –T și disfuncție de imunoreglare cu referire la stările de hiposupresie.

Simptomatologia clinică la pacienții cu HVCC s-a manifestat prin dureri în rebordul costal drept – la 9(45,0%), greață – la 2(10,0%), hepatomegalie – la 13(35,0%), splenomegalie – la 11(55,0%), ALAT – valorile medii au fost de 2,34±0,32 mmol/h/l, bilirubina – 23,86, proba cu timol – 7,7±0,8, anti-VHC IgM s-a decelat la 11(55,0%), iar anti-HVC sum – la toți 20(100,0%) bolnavi. ARN-VHC, de asemenea a fost detectabil la toți pacienții – de la 150.000 UI/ml până la 5.500.000 UI/ml. Majoritatea bolnavilor luați în studiu prezentau dereglări semnificative ale indicilor statutului imun: leucopenie, deficiență celulară –T și deficiență de imunoreglare.

După 6 luni de la inițierea tratamentului cu hepatito-liz, la pacienții cu HVBC s-a constatat o ameliorare clinică, normalizarea dimensiunilor ficatului la 13(65,0%) și ale splinei la 11(55,0%) pacienți ($p<0,05$). La finele tratamentului ADN-VHB nu s-a decelat la 9(45%), iar anti-HBs s-a depistat numai la 2 pacienți. S-a observat deasemenea tendința de normalizare a indicilor TFR/TFS și a concentrației CIC($p<0,01$), care reprezintă o dinamică favorabilă a indicilor statusului imun. Activitatea ALAT s-a normalizat – 0,41±0,18 ($p<0,01$), valorile bilirubinei generale nu s-au modificat – 16,7±3,27, proba cu timol s-a normalizat – 3,25±0,86 ($p<0,05$).

La pacienții cu HVCC s-a constatat o ameliorare clinică și normalizarea dimensiunilor ficatului la 10(50,0%), a splinei – la 6(30,0%) pacienți ($p<0,05$). Valorile ALAT s-au normalizat 0,64±0,22, bilirubinei generale, de asemenea s-au normalizat 14,5±1,4, ale probei cu timol 4,0±1,12.

ARN-VHC nu a fost detectabil la 12(60%). S-a observat o corelare clară în procesul de reducere(negativare) a concentrației ARN viral în dinamică și a

indicelui de imunoreglare ($p < 0,01$). La toți pacienții cu negativarea a ARN-VHC s-a constatat o stare accentuată de hiposupresie. Deoarece starea de hiposupresie conduce la intensificarea răspunsului imun, prin care s-ar explica efectul antiviral.

Rezultatele obținute ne sugerează [23] că hepato-liz are efect imunomodulator, antiviral (indirect), hepatoprotector și prezintă avantaj economic în tratamentul pacienților cu hepatite virale B și C cronice.

6.2. TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU HEPATITE CRONICE VIRALE C ȘI B CU IMUHEPTINĂ

Imuheptin este un extras din unele insecte. Conține proteine, enzime și aminoacizi, inclusiv esențiali.

Proprietățile farmacologice: Imuheptin posedă acțiune imunomodulatoare, antiproliferativă, hepatoprotectoare, antioxidantă și antivirală. Preparatul ampică procesele de detoxicare și crește activitatea proceselor metabolice în ficat. Componentele preparatului sunt donatori de radicali, care se utilizează la sinteză sau sunt substraturi necesare activității hepatocitelor pentru cuplarea produselor toxice obținute în rezultatul metabolismului. Datorită cantității mari de antioxidanți hidrosolubili inhibă peroxidarea lipidelor, fapt ce duce la micșorarea lezării membrelor hepatocitelor. Această acțiune poate fi favorizată și de cuplarea radicalilor liberi din țesutul ficatului. Hepatocitele afectate fosfolipidele contribuie la stabilizarea membranei lizozomilor și prevenirea pierderii componentelor intracelulare, de exemplu, a transaminazelor.

În studiu s-au aflat 32 pacienți cu hepatite cronice virale C și B (22 pacienți cu HVCC și 10 cu HVBC, bărbați – 20 și femei – 12, cu vârsta de 19 – 62 ani). Durata maladiei a fost de la 1 an până la 8 ani. Pacienții au fost examinați clinic, biochimic (determinarea ALAT, bilirubinei totale, probei cu timol), serologic: decelarea markerilor hepatitei virale C (anti-VHC IgM și anti-VHC sum), a hepatitei virale B (AgHBs, anti-HBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, anti-HBcor sum), de asemenea hemoleucograma și trombocitele, statusul imun. Monitorizarea clinică, biochimică și imunologică a fost efectuată la inițierea tratamentului și la finalizarea lui (peste 3 luni).

Simptomologia clinică s-a exprimat prin: dureri în rebordul costal drept – la 6(18,8%) pacienți, cefalee moderată – la 4(12,5%), slăbiciune generală – la 10(31,3%) și oboseală spre sfârșitul zilei – la 11(34,4%) pacienți. După prima lună de tratament aceste simptome au dispărut, diferența statistică fiind veridică ($p < 0,05$). Hepatomegalie a fost depistată la 28(87,5%) pa-

cienți din 32 aflați în studiu, iar splenomegalie – la 14(43,8%). După tratament hepatomegalie s-a constatat la 10(31,3%), iar splenomegalie – la 8(25,0%) pacienți($p<0,05$). Modificările determinate palpator și percutor s-au confirmat prin examenul ultrasonor la început și sfârșit de tratament. Valorile ALAT au fost moderat mărite $1,41\pm 0,548$, iar după tratament s-au normalizat $0,41\pm 0,184$ ($p<0,001$). Valorile bilirubinei generale au constituit $22,3\pm 3,556$, după tratament – $15,1\pm 3,266$ ($p<0,05$). Proba cu timol a fost mărită $7,33\pm 3,847$, iar după tratament s-a normalizat $3,15\pm 2,263$.

Statusul imun. Înainte de tratament s-a depistat dereglări semnificative a statusului imun (leucopenie, deficiență celulară T și disfuncții de imunoreglare, cu referire specială la stările de hiposupresie). După tratament s-a observat, că imuheptina favorizează creșterea numărului de leuco- și limfocite, dar în același timp la pacienții cu limfocitoză pronunțată s-a determinat normalizarea acestui indice. IgG au fost mărite până la 23,47, iar după tratament s-au normalizat $10,8\pm 0,47$ ($p<0,01$). CIC a fost mărit – $98,6\pm 27,6$, iar după tratament s-a normalizat ($p<0,05$). La finele tratamentului s-a observat creșterea numărului de limfocite T și T – ajutătoare, precum și majorarea semnificativă a indicelui de imunoreglare ($p<0,05$).

Așadar, în urma testării preparatului imuheptină la pacienții cu hepatite virale C și B s-a stabilit că acest remediu posedă proprietăți imunomodulatoare, ce se referă la creșterea numărului de leucocite totale, apoi la normalizarea lor, totodată, a apărut tendința de normalizare a indicelui TFR/TFS și a concentrației CIC. S-a produs normalizarea ALAT, probei cu timol, ce ne sugerează ideea că acest preparat are o proprietate hepatoprotectoare și antiproliferativă.

6.3. TRATAMENTUL CU IMUPURINĂ LA BOLNAVII CU HEPATITĂ VIRALĂ C CRONICĂ

Imupurina este lipoproteină obținută din țesuturile unor Lipidoptere.

Proprietățile farmacologice: Imuprin posedă acțiune imunomodulatoare, anti-proliferativă și antivirală. Contribuie semnificativ la procesele regeneratoare și ameliorarea funcțiilor specifice ale organelor, modelarea sistemului imun cu creșterea rezistenței organismului la diferite influențe endo- și exogene nocive. Posedă capacitatea de formare a interferonului (interferonogeni).

Stimulează reactivitatea imunologică generală a organismului, normalizează indicii sistemului T- limfocitar, stimulează producerea anticorpilor, limfocinelor, normalizează alți parametri ai imunității celulelor. Normalizează raportul dintre T- și B-limfocite, sporește activitatea fagocitară a neutrofilelor.

Studiul s-a efectuat asupra a 17 bolnavi cu hepatită virală cronică C (bărbați – 10, femei – 7, vârsta de la 41 până la 61 ani). Durata maladiei a înregistrat un termen de 1 an până la 5 ani.

Pacienții au fost examinați clinic, serologic (decelarea markerilor hepatitei virale C: anti-HVC IgM și anti-VHC sum), biochimic (determinarea ALAT, bilirubinei generale și proba cu timol). S-au mai investigat hemoleucograma și numărul de trombocite, determinarea statusului imun. Monitorizarea clinică, biochimică și imunologică s-a efectuat la inițierea tratamentului și peste 3 luni, după finisarea lui. Imupurina a fost administrată a câte 2 capsule (150 mg) o dată în zi, cu 2 ore după cină.

Simptomologia clinică s-a caracterizat prin: dureri în rebordul costal drept la 8(47,1%) pacienți, slăbiciune generală – la 6(35,3%). După 3 luni de tratament aceste simptome au dispărut (diferența fiind veridică $p < 0,05$). Hepatomegalie s-a determinat la toți pacienții, splenomegalie – la 10(58,8%).

După tratament s-a observat o micșorare în volum a dimensiunilor ficatului și splinei (diferența statistică n-a fost veridică $p > 0,05$). Valorile medii ale ALAT au fost de $1,561 \pm 0,598$, după tratament $0,845 \pm 0,376$, se observă o ameliorare, dar nu și normalizare. Valorile bilirubinei generale s-au dovedit a fi normale până la tratament și după el. Valorile medii ale probei cu timol pretratament au fost de $5,425 \pm 1,252$, posttratament – $4,657 \pm 1,225$.

Statusul imun. Înainte de tratament la toți bolnavii aflați în studiu s-a depistat dereglări imune: deficiență celulară – T și dezechilibru al funcțiilor imunoreglatorii. S-a constatat că 4(23,5%) pacienți aveau leucopenie severă ($2,2 - 2,3 \times 10^9/l$) și 4(23,5%) – limfocitoză. La 10(58,8%) bolnavi s-a redus numărul de limfocite TFR, iar la 8(47,1%) – și cel de celule TFS. La 6(35,3%) pacienți era crescută IgG serică, iar la 8(47,1%) – și a complexelor imune circulante.

În urma tratamentului cu imupurină s-au constatat: normalizarea numărului de leucocite și limfocite. Deficiență celulară depistată la 6(35,3%) pacienți până la tratament – s-a normalizat la 4(23,5%). De menționat, că tratamentul în cauză a avut o acțiune variată asupra acestui indice (numărul de limfocite – T – totale) la diferiți bolnavi. Creșterea numărului de limfocite T – totale a avut loc, în deosebi, pe contul subpopulației de celule teofilinrezistente și mai puțin pe contul celor teofilinsensibile. La 3 bolnavi s-a ameliorat indicele LTL, iar la 4 și indicele de imunoreglare (TFR/TFS). Cel din urmă s-a normalizat indiferent de tipul dereglării (stării de imunosupresie sau de hiposupresie).

Așadar, în rezultatul testării preparatului imupurin la pacienții cu hepatită virală cronică C s-a constatat că el posedă anumite proprietăți imunomo-

dulatoare, cu referire la normalizarea numărului de limfocite totale și a indicelui de imunoreglare, deci a raportului dintre celulele T – ajutatoare și T – supresore. S-au ameliorat indicii ALAT, a probei cu timol și simptomatologiei clinice până la dispariția ei completă. Reacții adverse la utilizarea imupurinei n-au fost depistate.

6.4. TRATAMENTUL COMBINAT (CITOMIX+GUNA LIVER +INTERFERON GAMA) ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE B, C ȘI MIXTE B+C

Scopul studiului a fost de a determina eficacitatea triterapiei preparatelor citomix+guna liver+interferon gamma în hepatitele cronice virale B,C și mixte B și C.

Citomix este un preparat homeopatic cu administrarea sublingvală, utilizat în tratamentul maladiilor infecțioase, bacteriene și virale.

Compoziția: Ananassa 3x; Granuloczte colonz stimulating factor 4C/9C/15C/30C; Hydrocotyle asiatică 3X; Interferon gamma 4C; Interleukin I beta 5C; Interleukin 2 5C/7C; Interleukin 4 4C; Interleukin 6 7C/9C/15C; Lymphatic vessel, Porcine 4C; Medulla Ossis suis 4C, Mountain cranberry 3X, Thymus gland, Porcine 4C. Saccharose.

Proprietățile farmacologice: Citomix posedă acțiunea antiseptică, antiinflamatoare și imunomodulatoare, contribuind la proliferarea limfocitelor B, T și celulelor NK.

Guna- Liver

Guna- Liver este un preparat homeopatic cu administrarea sublingvală, utilizat în afecțiunile hepatobiliare cu scop de detoxifiere

Compoziția: Carduus marianus 2X, Ceanothus americanus 6X, Chelidonium majus 2X, Chionanthus virginica 6X, Cholinum 4X, Cobalamin 4X, Fumaricum acidum 4X, Gall bladder, Porcine 8X, Hepar suis 6X, Inositol 4X, Jejunum, Porcine 8X, Kali sulphuricum 6X/8X/12X, Leptandra virginica 6X, Lycopodium clavatum 6X, Natrum oxalaceticum 4X, Natrum pyruvicum 4X, Natrum sulphuricum 6X/8X/12X, Niacin 6X, Pancreas suis 8X, Pyridoxinum 2X, Thiaminum hydrochloricum 6X, Saccharose.

Proprietățile farmacologice: Guna- Liver posedă acțiunea antitoxică, antiinflamatoare, cholerică și metabolică.

Interferon gamma

Interferon gamma este un preparat homeopatic cu administrarea sublingvală.

Compoziții: Substanța activă- Interferon gamma 4CH, alcool 30%.

Proprietățile farmacologice:

Interferon gamma posedă acțiune antivirală, proliferativă și imunomodulatorie, macrofagii, normalizează activitatea T-limfocitelor, celulelor NK și macrofagilor.

În lotul experimental cu triterapie au fost incluși 17 pacienți (9 bărbați și 8 femei cu vârsta între 18 și 80 ani), vârsta medie fiind de 49,47 ani, dintre ei 8(47,1%) pacienți cu diagnosticul HVBC, 7(41,2%) – cu HVCC și 2(11,7%) – cu hepatite virale cronice mixte B și C.

În lotul martor au fost incluși 16 pacienți (10 bărbați și 6 femei cu vârsta între 27 și 72 ani, media constituind 45,62 ani. Dintre ei 6(37,5%) pacienți – cu diagnosticul HVBC, 8(50,0%) – cu HVCC și 2(12,5%) – cu hepatite virale cronice mixte B și C.

Pacienții cu HVCC, HVBC și mixte B+C au fost examinați clinic și prin metode de laborator: biochimice(determinarea valorilor ALAT, ASAT, bilirubinei totale, probei cu timol, protrombinei), serologice(decelarea AgHBe, anti-HBe, anti-HBs, anti-VHC IgM), statusul imun și hemoleucograma. Investigațiile au fost efectuate la început și la sfârșit de tratament. Durata tratamentului a cuprins o perioadă de trei luni. *Citomix* a fost administrat primele 5 zile câte 10 granule de 2 ori în zi, sublingval, dimineața și seara, apoi câte 3 granule până la finele tratamentului; *guna liver* – câte 3 granule de 2 ori, sublingval, dimineața și seara, peste 15 minute de la administrarea citomixului; *interferon gamma* – câte 20 picături de 2 ori/zi sublingval, dimineața și seara, peste 15 minute de la administrarea gună liver.

Simptomatologia clinică s-a manifestat prin: dureri în rebordul costal drept, astenie, hepato și splenomegalie. La inițierea tratamentului simptomatologia clinică a fost mai bogată la pacienții cu HVBC, depistându-se o gamă de simptome vizavi de pacienții cu HVCC și HVBC+HVCC. Peste 3 luni de tratament simptomatologia clinică s-a ameliorat, depistându-se două simptome clinice – astenie și dureri în rebordul costal drept la pacienții cu HVBC ($p < 0,05$). Dimensiunile ficatului și splinei au revenit la normă în toate trei grupuri la peste 50% la sfârșitul tratamentului(diferența fiind veridică statistic $p < 0,01$).

Simptomatologia clinică a pacienților din lotul martor a fost săracă, cele mai frecvente simptome clinice în toate trei grupuri fiind: astenie, dureri în rebordul costal drept, slăbiciune generală, hepato și splenomegalie. Monitorizarea în dinamică a demonstrat o ameliorare nesemnificativă (diferența statistică în comparație cu datele inițiale nu era veridică $p > 0,05$).

Dinamica indicilor biochimici la pacienții din lotul martor și cel experimental sunt prezentate în *tabelul 19*.

Tabelul 19. Dinamica indicilor biochimici la pacienții din loturile experimental și martor, la început și la sfârșitul tratamentului

Indicele	Valorile normale	La început de tratament			La sfârșit de tratament		
		HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2	HVBC n=8	HVCC n=7	HVBC+ HVCC n=2
Bilirubina generală	13,0-19,0 mcmol/l	15,5± 1,351	20,028± 2,79	15,6± 3,4	16,75± 3,271	20,885± 3,73	16,8± 2,4
ALAT	0,1-0,68 mmol/h/l	1,596± 0,387	1,378± 0,465	2,41± 1,02	0,41± 0,265	0,68±01	0,62± 0,120
ASAT	15-42 UI	66,825± 13,80	81,071± 19,58	84,6± 34,5	29,525± 3,329	20,510± 3,752	21,62± 4,
Protrombina	80-100%	74,05± 9,512	80,6± 1,569	81,15± 3,85	85,237± 1,578	83,957± 2,396	82,05± 2,95
Proba cu timol	0-4 un	7,937± 2,717	6,342± 1,125	4,5± 4	6,737± 2,117	5,371± 0,850	6,2± 3,5
Lotul martor							
Bilirubina generală	13,0-19,0 mcmol/l	20,03± 3,09	16,4± 1,98	13,2± 1,2	18,4± 2,68	21,25± 1,83	16,9± 0,1
ALAT	0,1-0,68 mmol/h/l	1,38± 0,36	1,13± 0,42	0,6± 0,26	1,69± 0,50	0,73± 0,15	0,73± 0,23
ASAT	15-42 UI	48,98± 6,59	49,27± 5,31	29,95± 4,95	58,78± 8,58	60,23± 10,03	45± 3
Protrombina	80-100%	76,16± 6,38	81,51± 2,49	82,5± 0,5	82,66± 1,68	85,87± 2,56	85,65± 0,65
Proba cu timol	0-4 un	6,65± 1,79	3,41± 0,84	22,3± 9,3	7,53± 1,75	3,81± 0,78	16,65± 12,35

Din datele *tabelului 19* observăm, că valorile ALAT și ASAT în lotul experimental s-au normalizat, iar în lotul martor această tendință nu s-a marcat. Indicele de protrombină, moderat micșorat la pacienții cu HVBC spre sfârșit de tratament s-a normalizat. Modificări statistice ale probei cu timol n-au fost depistate. AgHBe a fost depistat la început și la sfârșit de tratament la un pacient, la care seroconversia AgHBe - anti-HBe nu a avut loc. Anti-HBs s-a format la doi pacienți cu HVBC și la un pacient cu hepatită virală cronică mixtă B+C, ceea ce ne sugerează despre a acțiune benefică a tratamentului cu triterapie (citomix+guna liver+interferon gamma). Totodată, anti-VHC a

fost depistat cu aceeași frecvență la început și la sfârșit de tratament, deci proprietăți antivirale asupra virusului hepatic C nu au fost depistate [19].

Studierea indicilor imunologici în dinamică au demonstrat că la început de tratament la pacienții cu diagnosticul HVBC s-a determinat o imunosupresie celulară – T gradul III – la 37,5%, gradul II – la 50% cu o creștere concomitentă a limfocitelor B la 75% din pacienți. La sfârșitul tratamentului s-a constatat o ameliorare a imunosupresiei celulare – T până la revenirea în limitele normei la 37,5% din pacienți ($p < 0,05$), însă cu menținerea limfocitozei – B de diverse grade la 87,5% din ei ($p < 0,01$) (figura 11).

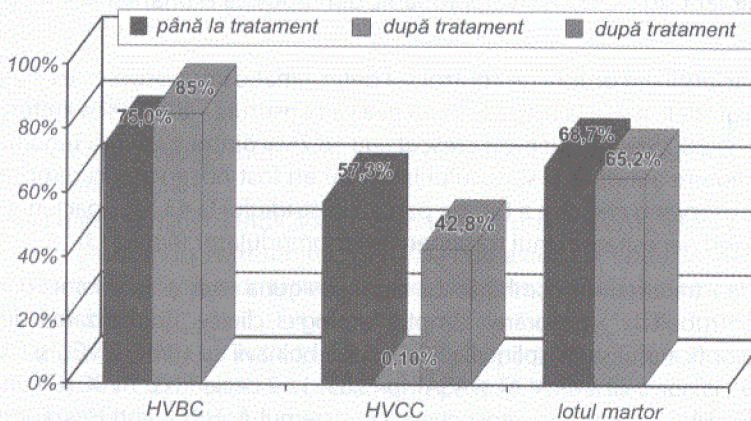


Figura 11. Dereglările imune (Imunosupresie celulară de gradul II și III) la pacienții din lotul experimental și martor

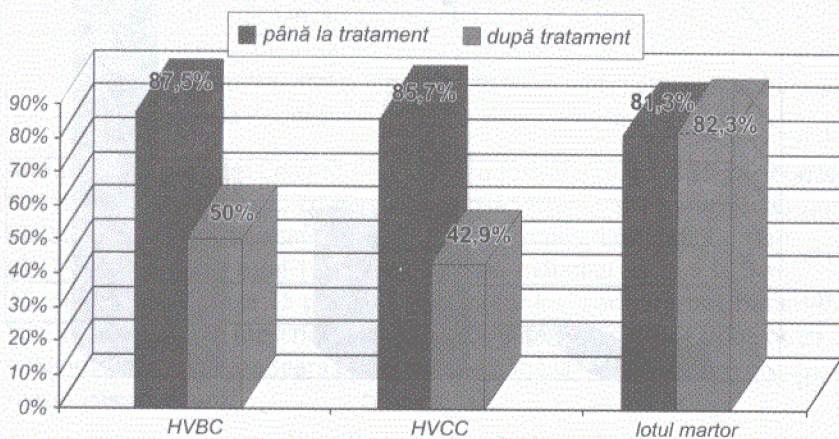


Figura 12. Dereglările imune (limfocitoză B) la pacienții din lotul experimental și martor

La bolnavii cu HVCC s-a determinat o imunosupresie de gradul III – la 14,3%, de gradul II – la 71,4% din pacienți, limfocitoză B de gradul II – la 57,1% și CIC cu nivel crescut – la 28,5%. La finele tratamentului s-a constatat o ameliorare a imunosupresiei până la revenirea în limitele normale – la 42,8% bolnavi ($p < 0,05$), cu normalizarea limfocitozei B – la 57,1% ($p < 0,05$), însă la 42,8% din ei s-a urmărit o tendință de creștere a limfocitozei – B de gradul I, ca rezultat al reactivității umorale a organismului (figura 12). CIC a revenit în limitele normei (figura 12) la 85,7% pacienți ($p < 0,05$).

La pacienții cu hepatită virală cronică mixtă B+C modificări pozitive după tratament nu s-au observat, probabil, din motiv că numărul pacienților era mic.

La pacienții din grupul de control s-a determinat o imunosupresie celulară – T de gradele II și III la toți bolnavii, ceea ce constituie – 81,3% și o limfocitoză – B – la 68,75%. CIC cu nivel crescut – la 18,75% dintre pacienți. Tendințe de ameliorare a indicilor statusului imun nu au fost observate, ci dimpotrivă, s-a observat o creștere a CIC pe parcursul studiului la 43,75% pacienți, confirmând necesitatea unui tratament imunomodulator (figura 13).

Așadar, tratamentul combinat cu citomix +guna liver și interferon gamma a contribuit la ameliorarea simptomatologiei clinice, normalizarea dimensiunilor ficatului și ale splinei la 50% dintre bolnavii cu HVBC, HVCC și HVBC+HVCC, la normalizarea ALAT și ASAT ($p < 0,05$). La 2 pacienți cu HVBC și la unul cu HVBC+HVCC a avut loc seroconversia în sistemul AgHBs – anti-HBs. Formarea

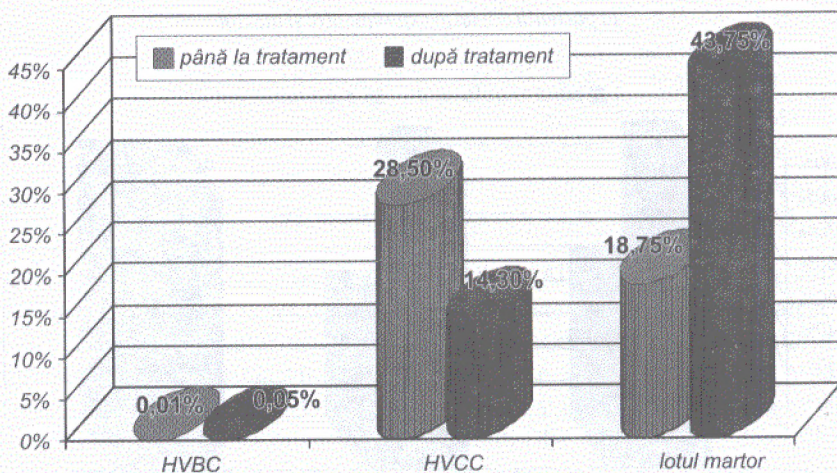


Figura 13. Complexele circulatorii imune la pacienții din lotul experimental și martor

anti-HBs(anticorpi protectivi) către AgHBs la 3(30%) pacienți ne sugerează ideea că preparatele utilizate pot poseda proprietăți antivirale. Anti-VHC IgM au fost depistați cu aceeași frecvență la pacienții cu HVCC atât la început de tratament, cât și la sfârșitul lui, ceea ce ne indică, că o posibilă proprietate antivirală asupra virusului hepatic C nu a fost confirmată. Totodată, s-a constatat o ameliorare a statusului imun, care era mai accentuată la pacienții cu HVCC.

6.5. TRATAMENTUL CU CITOMIX ÎN HEPATITA VIRALĂ C CRONICĂ

Scopul studiului: Aprecierea eficienței preparatului homeopatic Citomix prin evaluarea parametrilor clinico-biologici la pacienții cu hepatită cronică virală C.

Sarcinile studiului:

- Studierea evoluției simptomatologiei clinice la pacienții cu hepatită cronică virală C;
- Evaluarea dinamicii indicilor biochimici (bilirubina, ALAT, ASAT, proba cu timol, ind. protrombinic, GGTP) la bolnavii cu hepatită virală cronică C la început de tratament, peste 2 luni și la sfârșitul tratamentului;
- Evaluarea dinamicii indicilor imunologici la pacienții cu hepatită virală cronică C la început de tratament, peste 2 luni și la sfârșitul tratamentului;
- Evaluarea dinamicii titrului de anti-HVC IgM a început de tratament și la 4 luni după tratament;
- Evaluarea dinamicii încărcăturii virale (prin PCR Real Time, test cantitativ) la început de tratament și la sfârșit de tratament;
- Determinarea toleranței și efectelor adverse a preparatului homeopatic Citomix la Pacienții cu hepatită virală cronică C.

Materiale și metode: Cercetările clinice au fost efectuate la 30 pacienți cu hepatită virală cronică C, cu vârsta cuprinsă între 21 și 71 ani. Vârsta medie $50,0 \pm 9,1$ ani, dintre care 15 bărbați și 15 femei, din mediul urban – 20 (66,7%), din mediul rural-10 (33,3%). Durata maladiei de la 1 la 5 ani – la 15, de la 7 la 15 ani la 15 pacienți. Pacienților li s-a administrat tratament cu Citomix. Schema prescrierii preparatului: câte 3 granule de două ori în zi sublingval dimineața și seara cu 15 minute până la mese sau cu o oră după mese timp de 4 luni.

Metode de investigații: Investigații biochimice (determinarea ALAT, ASAT, bilirubina, proba cu timol, ind. protrombinic, GGTP), investigații clinice

(hemoleucograma), investigații serologice (determinarea anti-HVC IgM), investigații molecular biologice (determinarea ARN-VHC test cantitativ prin PCR Real-Time), investigații imunologice (determinarea spectrului statusului imun).

Rezultate: Examinând rezultatele obținute, la toți pacienții, cărora li s-a administrat Citomix, s-a constatat o evoluție favorabilă a simptomatologiei clinice (tabelul 20).

Tabelul 20. Simptomatologia clinică și dinamica evoluției la pacienții din lotul de studiu.

Nr. d/o	Simptome	La început de tratament	Peste 2 luni	La sfârșit de tratament
1	Dureri în rebordul costal drept	3(10,0%)	-	-
2	Astenie	4(13,3%)	-	-
3	Disconfort abdominal	2(6,6%)	-	-
4	Inapetență	2(6,6%)	-	-
5	Oboseală	4(13,3%)	-	-
6	Slăbiciune generală	2(6,6%)	-	-
7	Amărăciune în gură	1(3,3%)	-	-
8	Transpirații	1(3,3%)	-	-
9	Vertijuri	3(10,0%)	-	-
10	Ficatul 1-4 cm	21(70,0%)	12(40,0%)	8(26,6%)
11	Splina	5(16,6%)	3(10,0%)	2(6,6%)

O analiză a simptomatologiei clinice prezente în tabelul 20 ne demonstrează că tratamentul cu Citomix a contribuit la ameliorarea clinică până la dispariția lor.

Evaluarea parametrilor biochimici la pacienții aflați în studiu, de asemenea ne demonstrează o evoluție favorabilă după administrarea Citomixului timp de patru luni (tabelul 21).

Analizând parametrii biochimici, constatăm că valorile medii ale transaminazelor atât ALAT cât și ASAT, au prezentat variații favorabile sub influența tratamentului cu Citomix, valorile medii constituind la început de tratament $1,36 \pm 0,9$ și la sfârșit de tratament $0,9 \pm 1,0$ ($p < 0,05$), iar ale ASAT-ului fiind respectiv $85,5 \pm 47,8$ și $74 \pm 45,4$ ($p < 0,05$), ale probei cu timol $5,0 \pm 4,2$ și $4,5 \pm 3,2$ ($p < 0,05$), GGTP $62,8 \pm 107,8$ și $43,9 \pm 71,2$, bilirubina generală $18,9 \pm 8,7$ și $17,9 \pm 8,1$ ($p < 0,05$). Bilirubina generală cu valori crescute, constatată la unii pacienți a fost din contul bilirubinei indirecte (neconjugată), la acești pacienți fiind stabilit diagnosticul Sindromul Jilbert.

Tabelul 21. Dinamica valorilor medii a indicilor biochimici și a trombocitelor la pacienții aflați în studiu.

nr. d/o	Indicele	Valorile normale	La început de tratament	Peste 2 luni	La sfârșit de tratament
1	ALAT	0,1-0,68 mmol/h/l	1,36±0,9	1,5±1,2	0,9±1,0
2	ASAT	0-42 UI	85,8±47,8	90±50,5	74±45,4
3	Bilirubina generală	13,0-19,0 mcmol/l	18,9±8,7	20,0±9,6	17,9±8,1
4	Proba cu timol	0-4 Un	5,0±4,2	5,2±3,7	4,5±3,2
5	GGTP	5-45 U/l	62,8±107,8	56,8±96,0	43,9±71,2
6	Trombocite	120,0-320,0	268,8±123,8	255,5±110,5	248,0±118,4

Numărul de trombocite conform datelor din tabelul 2 a fost normal la început de tratament și la sfârșit de tratament. La 2 pacienți din 30, numărul de trombocite a fost micșorat la început și la sfârșit de tratament. Valorile titrelor de anti-VHC IgM și ale încărcăturii virale sunt reflectate în tabelul 22.

Tabelul 22. Dinamica valorilor medii a titrelor anti-VHC IgM și ale încărcăturii virale la pacienții aflați în studiu.

Indicii	Valorile normale	La început de tratament	La sfârșit de tratament
Anti-VHC IgM	-	81,8±71,1	70,6±75,2
ARN-VHC	negativ	5035993,6±7559378,6	9546417,6±1917777,9

Analizând indicii incluși în tabelul 22, constatăm că se observă o scădere moderată a titrului anti-VHC IgM de la 81,8±71,1 până la 70,6±75,2, iar o dinamică pozitivă a încărcăturii virale nu se observă. Dinamica valorilor statusului imun la pacienții aflați în studiu este elucidată în tabelul 23

Tabelul 23. Statusul imun la pacienții aflați în studiu

Indicii	Valori normale	La început de tratament	Peste 2 luni	La sfârșit de tratament
Leucocite	4,5-8,0	5,4±1,7	5,9±1,4	6,0±2,2
limfocite	1,2-2,4	1,9±0,5	2,1±0,7	2,2±0,9
Ea-RFC	0,3-0,7	0,3±0,1	0,4±0,5	0,5±0,4
Ea-RFCtot	0,9-1,5	0,8±0,4	1,0±0,5	0,9±0,5
Ea-RFCterm	0-0,09	0,0±0,1	0,0±0,1	0,0±0,1
TFR-E-RFC	0,7-1,1	0,5±0,3	0,6±0,4	0,7±0,4

Limfocite TFS	0,23-0,43	0,3±0,2	0,4±0,2	0,3±0,2
EAC-RFC	0,18-0,32	0,4±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2
CIC	≤60	77,2±65,1	48,7±36,7	78±46,0
LTL	4,0-7,0	8,4±6,0	6,5±3,0	7,4±3,6
T/B	2,0-5,0	1,9±0,9	3,4±2,1	3,3±1,5
TFR/TFS	2,0-4,0	2,2±1,9	2,7±6,2	2,5±0,8

Din datele statusului imun prezentate în tabelul 23, constatăm o imunosupresie de gradul III la 16,5%, de gradul II la 73,3% și o limfocitoză B la 63,3%. La sfârșitul tratamentului s-a produs o ameliorare a imunosupresiei până la revenirea la limitele normale la 66,6% cu normalizarea limfocitozei B. CIC a fost cu valori crescute la început de tratament (77,2±11,89), iar peste 2 luni de la administrarea tratamentului s-a normalizat (48,7±6,7) $p < 0,05$, iar la sfârșit de tratament a crescut (78,23±8,39).

Așadar, tratamentul cu citomix la pacienții cu HVC a contribuit la: ameliorarea până la dispariția simptomelor clinice; ameliorarea indicilor sindromului de citoliză, ce confirmă că preparatul posedă proprietăți hepatoprotectoare; s-a constatat o micșorare moderată a titrelor anti-HVC IgM cu negativare la 2; s-a constatat o ameliorare a statusului imun până la revenirea la normă la 66,6% din pacienți aflați în studiu, ceea ce indică că preparatul posedă proprietăți imunomodulatorii;

Citomixul a fost bine tolerat, reacții adverse nu au fost determinate.

RECOMANDĂRI PENTRU MEDICINA PRACTICĂ

1. Pentru diagnosticul precoce a HVCA este necesar de a investiga pacienții la ARN-VHC, acesta fiind prezent în sânge pe parcursul primelor 2 săptămâni la 100% din bolnavi.
2. Determinarea spectrului anti-VHC poate fi utilizată atât în diagnosticul precoce al HVCA (anti- NS1 – NS3B), cât și în cel tardiv (anti-NS4 – NS5) pentru precizarea evoluției maladiei spre cronicizare.
3. Investigațiile statusului imun la bolnavii cu HVCA permit depistarea dereglărilor imune, celulare și umorale, de asemenea și prognosticarea evoluției maladiei spre cronicizare.
4. Preparatul autohton pacovirină se recomandă pentru tratamentul complex al bolnavilor cu HVCA.
5. Tratamentul antiviral standard cu pegasys și copegus utilizat bolnavilor cu HVCC se recomandă și acelor cu HVCA.
6. În scopul depistării infecției cu virusurile hepatice B și D la femeile gravide se recomandă investigarea lor și a membrilor familiei la markerii hepatici B și D (AgHBs, anti-HBcor sum și anti-HVD sum).
7. Se recomandă investigarea la anti-HB cor sum în instituțiile medicale, stațiile de transfuzie a sângelui pentru excluderea cazurilor de HVBC, unde AgHBs este absent.
8. În activitatea medicinei practice se recomandă ca „standard de aur”, în tratamentul bolnavilor cu HVCC, utilizarea combinată a interferonului pegilat (pegasys) cu copegus, iar la acei cu HVBC – pegasys în asocieră cu lamivudină; la pacienții cu HVDC – monoterapia cu pegasys.
9. Bolnavii cu HVCC, HVBC și HVDC necesită o evidență îndelungată la medicul infecționist pentru a fi monitorizați clinic, biochimic, imunologic, molecular biologic și instrumental, de asemenea și în alegerea unui management eficient în acordarea tratamentului adecvat.
10. Indicarea preparatelor: hepatito-liz, imuheptin, imupurin, citomix, guna liver, interferon gamma, care posedă proprietăți hepatoprotectoare și imunomodulatoare, se recomandă în tratamentul pacienților cu HVCC, HVBC și HVDC.

1. Alberti A., Benvegno L. Management of hepatitis C. J Hepatol. 2003, 38, p. 118.
2. Alter M.J., Kruszon-Moran D., Mainan O.V. The prevalence of hepatitis C virus infection in United States 1988 through 1994. N. Engl. J. Med., 1999, 34(1), p. 556- 562.
3. Almasio P, Mirto S, malleo C. et al. – *Recombinant interferon alpha – 2b for acute posttransfuzion hepatitis in myeloid leukemia // Haematologica.* – 1991, v. 76(5), p. 429-430.
4. Andriuță C., **Pânteș V.**, Botezatu I., Mihnevici E., Cercetari în hepatitele virale timp de un semicentener la Catedra Boli Infecțioase, tropicale și parazitologie medicală. Conferința a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova. În: Actualități în patologia infecțioasă și parazitară. Chișinău, 2006, p. 36 – 43.
5. Andriuță C., Mihnevici E., **Pânteș V.** Aprecierea clinică a indicilor de laborator în bolile infecțioase, indicații metodice pentru studenți. Chișinău, 1995, p. 5-9.
6. Andriuță C.A., Botezatu I. T., **Pânteș V.** Criteriile de externare și dispenseizare a persoanelor mature, ce au suportat unele boli infecțioase și invazive. Indicații metodice pentru studenți. Chișinău, 1990, p. 3-5.
7. Andriuță C., **Pânteș V.**, Iarovoi L. Etiologia, epidemiologia, profilaxia, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul hepatitelor virale B, C și D acute și cronice. Indicații metodice pentru medici. Chișinău, 1998, p. 37-50.
8. Andriuță C., **Pânteș V.**, Holban T., Rusu I. Materialele didactice în bolile infecțioase, tropicale și parazitare. Ghid practic pentru studenți și rezidenți. Chișinău, 2004, 182 p.
9. Andriuță C., **Pânteș V.**, Andriuță A. Epidemiologia infecției virale B și D la gravide și pruncii lor. Probleme actuale ale epidemiologiei, microbiologiei și parazitologiei contemporane. În: Materialele conferinței III al igieniștilor, epidemiologilor, microbiologilor și parazitologilor din Republica Moldova. Chișinău, 1992, p. 10-11.
10. Andriuță C., Mihnevici E., **Pânteș V.** Cercetari în hepatitele virale pe parcursul a 40 ani la Catedra Boli infecțioase a USMF „ N. Testemițanu” din Republica Moldova. Conferința a IV-a a infecționiștilor din Moldova. În: Probleme actuale în patologia infecțioasă. Chișinău, 1996, p. 29–32.

11. Andriuță C., Mihnevi E., **Pânteu V.**, Negrescu G., Andriuță A., Plăcintă Gh. Hepatita virală Delta: Particularitățile clinice. În: Curierul medical. Chișinău, 1993, nr.1, p. 62 – 64
12. Andriuță C., Magdei M., Andriuță A. Boli infecțioase și parazitare. Chișinău, 2000, p. 244– 247.
13. Blatt LM, Mutchnick MG, Tong MJ et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States // Journal Viral Hepatitis, 2000, May, vol.7, nr.3, p.196-202.
14. Bertoletti A., D'Elis M.M., Boni C. et al. Different cytokine profiles on intrahepatic T cells in chronic hepatitis B and C virus infection. Gastroenterology, 1997. vol.112. nr.1, p.193-200.
15. Booth CL, O'Grady J, Neubergher J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C // Gut, July 1 – 2001, vol. 49, p.11-21.
16. Buligescu L. Tratat de Hepato-Gastro-Enterologie. București, 1999, p. 278-287, p.419- 421.
17. Castera L, Pawlotsky JM. *Diagnosis and monitoring of viral Hepatitis*. Bio-Merieux, France, 2002, P.18.
18. Cernescu Costin. Virusuri hepatice cu transmitere parenterală. Virusologie medicală. Ediția a II-a. Editura medicală. București, 2000, p.233-267.
19. Choo GL, Kuo G, Weiner AJ. et al.: Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome; Science, 1989, 224, 359-362.
20. Cârștina D., Ciutică I. Infecția cu virusuri hepatice. Modalități evolutive și posibilități terapeutice. Cluj-Napoca, 2002, 191 p.
21. Ceașu E., Căruntu F.A. Infecția cu virusurile hepatice B și C. În: Actualități, certitudini, controverse. București, 2004, p. 137-149.
22. Cojuhari L., **Pânteu V.**, Semeniuc S. Ghinda S. Caracteristica statusului imun la bolnavii cu hepatita virală C acută în dependență de vârstă. În: Analele științifice ale USMF „ Nicolae Testemițanu”. Ediția a VIII-a. Volumul 3. Chișinău, 2007, p. 26–31.
23. Cojuhari L., **Pânteu V.**, Spânu C., Holban T., Spânu I. Eficacitatea Pacovirinei în tratamentul hepatitei acute virale C. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Volumul 3. Ediția VII. Chișinău, 2006, p. 406- 410.
24. Chang KM. Immunopathogenesis of hepatitis C viral infection. In: rosen HR, Pawlotsky JM (eds). Clinics in liver disease. Philadelphia: WB Saunders Company, 2003; vol. 7. p. 89-105.
25. Cușnir Gh., Cojuhari L., **Pânteu V.**, Deatișen V. Dereglări imune în hepatita acută virală C. În: Curierul medical. Chișinău, 2006, nr.5, p. 33 – 35.

26. Cușnir Gh., **Pântea V.** Cojuhari L. Cebotarescu V., Hodoroagea L., Jâmbei P. Particularitățile clinice și imunologice în hepatita acută virală C. Conferința a VI-a a infecționiștilor din Republica Moldova. În: Actualități în patologia infecțioasă. Chișinău, 2006, p. 65–69.
27. Delic D., Nesic Z., Prostran M., Simonovic J., Svrtlih N. Treatment of anicteric acute hepatitis C with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Vojnosanit Pregl.* 2005, nov; 62(11). P. 865-868.
28. Dumbravă V.-T. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. 2005, 303 p..
29. Grigorescu M. *Tratat de hepatologie.* București, 2004, p.346-351; p. 410-412.
30. Holban T., Gâlcă R., Andriuță C., **Pântea V.**, Deatișen V. Utilizarea lamivudinei și a vaccinului anti-VHB în tratamentul hepatitei virale cronice, faza replicativă. În: *Curierul medical.* Chișinău, 2006, Nr.4, p. 34 – 38.
31. Holban T., Gâlcă R., Andriuță C., Deatișen V., **Pântea V.**, Pojoga Z. Tratatamentul cu lamivudină în hepatita virală B cronică, faza resplicativă. În: *Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Volumul 3B. Ediția VI.* Chișinău, 2005, p. 330 – 333
32. Howell CH, Jeffers L, Hoofnagle JH. Hepatitis C. In: *African Americans: Summary of Workshop. Gastroenterology*, 2000; 119:1385-1396.
33. Hoofnagle J.H. Challenges in therapy of chronic hepatitis B. *Jornal Hepatology*, 2003, vol. 39, (suppl. 1), p.230–235.
34. Gâlcă R., **Pântea V.**, Andriuță C. Rezultatele aplicării tratamentului cu In-fergen (CIEN) la pacienții cu hepatite cronice B, C și D. Probleme actuale în medicina internă. În: *Materialele conferinței științifico–practice, consacrate aniversării 30 ani a Spitalului Clinic Municipal nr.5.* Chișinău, 2000, p. 278 -287.
35. Gâlcă R., Andriuța C., **Pântea V.**, Gâlca V., Rață S. L'Importance epidemiologique de la profilaxie et du traitement antiviral des virales B, C, D dans une zone endemique. 9^e Colloque provincial en maladies infectieuses. *Lowes le concorde, Quebec*, 2002, p. 9.
36. Iarvoi P., Râmiș C., Isac M., Spânu C., Andriuță C., Iarvoi L. Morbiditatea prin hepatite virale acute parenterale în Republica Moldova și rezultatele obținute în combaterea lor. Conferința a II-a Republicană "Actualități în gastrohepatologie: aspecte terapeutice și chirurgicale". Chișinău, 2003, p.203-207.
37. Iarvoi L., **Pântea V.**, Popescu M. Depistarea formelor de infecție cu virusul hepatic B în focarele familiale. Conferința a IV-a a infecționiștilor din Moldova. În: *Probleme actuale în patologia infecțioasă.* Chișinău, 1996,p. 49-50.

38. Iarovoi L., Andriuța C., **Păntea V.** Cercetarea clinică și de laborator a focarelor familiale de infecție Virală B. În: Revista de Medicină și Farmacie. Publicație a Universității de Medicină și Farmacie din Târgul-Mureș. Al VII-lea congres Național de patologie infecțioasă cu tematica : „Meningitele acute bacteriene, hepatitele virale acute B, C varia (exceptând infecția HIV/SIDA) Tg.-Mureș, România, 1995, p. 177-178.
39. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 2001, vol.345, p.41-52.
40. Neumann-Haefelin C., Blum H.E., Chisari F.V., Thimme R. T cell response in hepatitis C virus infection. *J. Clin. Virol.*, 2005, 32(2), p.75-85.
41. Nomura H., Sou S., Tanimoto H. et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomised control trial. *Hepatology*, 2004; 39, p. 1213-1219.
42. Paladii N., **Păntea V.** Particularitățile epidemiologice, clinice și evolutive în hepatita virală D cronică activă. Supravegherea epidemiologică în maladiile actuale pentru Republica Moldova. În: *Materialele conferinței științifice*. Chișinău, 2000, p. 41-42.
43. Pawlowsky JM. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenetic and clinical implications. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 44-66.
44. Peters L., Lindhardt B.O. Acute hepatitis C virus infection-clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Ugeskr Laeger*. 2006,168(42), 360, p.1-4.
45. **Păntea V.**, Cojuhari L., Cebotarescu V. Tratatamentul cu *Pegasys* în hepatita virală C acută. În: *Arta Medica.. Materialele Congresului de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Asociația Medicală Hepateg*. Chișinău, 2008, nr. 3 (30), p. 152–154.
46. **Păntea V.**, Spânu C., Jâmbei P., Smeșnoi V. Terapia combinată Citomix + Guna-Liver + Interferon Y 4CH in pacienți HVBC, HVCC e HVBC+HVCC. *La Medicina Biologica*. În: *Revista italiana di Omeopatia, Omotossicologia e medicine integrate. XXIV Congresso do Omepoatia, Omotossicologia, Medicina Biologica*. Roma, Italia, 2009, nr.4, p. 57–62.
47. **Păntea V.**, Cojuhari L., Holban T., Spânu I., Spânu C. Tratatamentul cu Pacovirină a hepatitei virale C. În: *Sănătatea publică, economie și management în medicină*. Revista științifico- practică. Chișinău, 2006, nr.2 (13), p. 46-48.
48. **Păntea V.** Hepatitele virale acute și cronice. *Actualități*. Chișinău, 2009, 224 p.
49. **Păntea V.** Spânu C., Cojuhari L., Cebotarescu V. Hepatita Virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie. Chișinău, 2009, 108 p.

- 50. Pântea V.**, Cușnir Gh. Tratatamentul hepatitei cronice virale C cu Hepatito – Liz 1 și Hepatito – Liz 2. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Volumul II. Ediția V. Chișinău, 2004, p. 778 – 781.
- 51. Pântea V.**, Cojuhari L. Decelarea ARN-VHC și spectrului anti-HVC – teste de referință în diagnosticul HVC acute. În: Arta Medica. Materialele Congresului II de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Asociația Medicală Hepateg. Ediție specială. Chișinău, 2008, №3 (30), p. 144 – 148.
- 52. Pântea V.**, Cojuhari L., Semeniuc S., Iarovoi L., Spânu I. Evaluarea pacienților cu HVC acută tratați cu *Pacovirină*. În: Arta Medica.. Materialele Congresului de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Asociația Medicală Hepateg. Ediție specială. Chișinău, 2008, № 3 (30), p. 155–157.
- 53. Pântea V.**, Spânu C., Smeșnoi V., Jâmbei P. Tratatamentul combinat Cito-mix+ Guna liver, interferon Gamma în hepatita cronică virală B, C și mixtă B+C. În: Analele științifice ale USMF “ Nicolae Testemițanu “. Volumul 3. Ediția a X – a. Chișinău, 2009, p. 266 – 273.
- 54. Pântea V.**, Cojuhari L., Semeniuc S. Dereglările imunologice în HVC acută la pacienții de vârstă tânără și medie. În: Arta Medica. Materialele Congresului de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională. Asociația Medicală Hepateg. Ediție specială. Chișinău, 2008, № 3 (30), p. 148–152.
- 55. Pântea V.**, Cojuhari L., Andriuța C., Semeniuc S. Caracteristica clinică și supravegherea convalescențelor după hepatita virală C acută în dependență de vârstă. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Ediția a VIII-a. Volumul 3. Chișinău, 2007, p. 32– 36.
- 56. Pântea V.** Cojuhari L., Iambulatova O. Aspecte clinice și diagnostic ale hepatitei virale C. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu” Volumul 3. Chișinău, 2006, p. 403–406.
- 57. Pântea V.** Tratatamentul hepatitelor cronice virale C și B cu *Imuheptină*. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Volumul 3. Ediția VII. Chișinău, 2006, p. 54 – 57.
- 58. Pântea V.**, Moraru L., Jâmbei P. Tratatamentul hepatitei cronice virale B cu Intron A. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Volumul 3B. Ediția VI. Chișinău, 2005, p. 336 – 340.
- 59. Pântea V.**, Moraru L., Jâmbei P. Tratatamentul hepatitei virale cronice virale C cu Intron A. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Volumul 3B. Ediția VI. Chișinău, 2005, p. 340–343.
- 60. Pântea V.**, Cușnir Gh., Tratatamentul hepatitei cronice virale C cu Hepatito – Liz 1 și Hepatito – Liz 2. În: Analele științifice ale USMF „ Nicolae Testemițanu”. Volumul II. Ediția V. Chișinău, 2004, p. 778 – 781.

- 61. Pântea V.,** Ghicavăi V., Cușnir Gh. Tratatamentul hepatitei cronice virale B cu Hepatito – Liz 1 și Hepatito – Liz 2. În: Analele științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Volumul II. Ediția V. Chișinău, 2004, p.774–777.
- 62. Pântea V.,** Spânu C., Jâmbei P., Smeșnoi V. Terapia combinată Citomix + Guna–Liver + Interferon Y 4CH in pacienți HVBC, HVCC e HVBC+HVCC. La Medicina Biologica. În: Revista italiana di Omeopatia, Omotossicologia e medicine integrate. XXIV Congresso do Omeopatia, Omotossicologia, Medicina Biologica. Roma, Italia, 2009, nr.4, p. 57–62.
- 63. Pântea V.,** Cojuhari L. Particularitățile epidemiologice și de diagnostic în hepatita virală C acută la pacienții de vârstă tânără și medie. În: Materialele Congresului VI al igienistilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova. Vol.II. Chișinău, 2008, p. 167–169.
- 64. Pântea V.** Tratatamentul cu *Imupurină* în hepatita cronică virală C. Conferința a VI–a a infecționiștilor din Republica Moldova. În: Actualități în patologia infecțioasă. Chișinău, 2006, p. 57–59.
- 65. Pântea V.** Tratatamentul hepatitelor cronice virale C și B cu Imuheptină. Conferința a VI–a a infecționiștilor din Republica Moldova. În: Actualități în patologia infecțioasă și parazitărilor. Chișinău, 2006, p. 54 – 57.
- 66. Pântea V.** Tratatamentul HVD cronice. În: Analele Științifice ale USMF “ Nicolae Testemițanu”. Volumul II. Probleme clinico– terapeutice (medicina internă, tradițională, boli infecțioase). Zilele Universității. Ediția IV. Chișinău, 2003, p. 574 – 577.
- 67. Pântea V.** Tratatamentul cu lamivudină în hepatita cronică virală C AgHBs – AgHBe-. Conferința a II-a Republicană Actualități în Gastroenterologie, aspecte terapeutice și chirurgicale. În: Materialele conferinței. Chișinău, 2003, p. 251 – 252.
- 68. Pântea V.,** Andriuță C. Hepatita acută virală tip D (delta). Conferința a II-a Republicană În: Actualități în Gastroenterologie, aspecte terapeutice și chirurgicale. Chișinău, 2003, p. 253 – 258.
- 69. Pântea V.** Tratatamentul antiviral în hepatitele cronice B și D –un tratament de referință. Conferința a V–a a Infecționiștilor din Republica Moldova. În: Probleme actuale în patologia infecțioasă. Chișinău, 2001, p. 80 – 83.
- 70. Pântea V.** Hepatitele virale acute în practica medicului de familie. În: Materialele conferinței internaționale „Instruirea specialiștilor pentru Asistența Medicală Primară, International conference Training Professionals for Primary Health Care. Chișinău, 2003, p. 204 – 205.
- 71. Pântea V.** Tratatamentul antiviral în hepatita virală C cronică, un tratament de referință. Gastroenterologie, actualități și specific autohton. În: Materialele conferinței științifico-practice internaționale. Chișinău, 2001, p. 85-90.

- 72. Pântea V.** Importanța epidemiologică a decelării-anti-HBcor sum în hepatita cronică virală B. În: Materialele congresului V ale igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova. Volumul 2^B. Chișinău, 2003, p.123.
- 73. Pântea V.,** Paladii N. Particularitățile epidemiologice și evolutive în hepatita virală B cronică activă. Supravegherea epidemiologică în maladiile actuale pentru Republica Moldova. În: Materialele conferinței științifice. Chișinău, 2000, p. 43-44.
- 74. Pântea V.,** Jitari V. Tratatamentul cu Viferon în hepatita virală cronică activă C. În: Materialele Conferinței Științifice anuale a colaboratorilor și studenților. Chișinău, 1997, p.169.
- 75. Pântea V.,** Pântea N. Hepatita virală D cronică activă. Particularitățile clinice și evolutive. Conferința a IV-a a infecționiștilor din Moldova. În: Probleme actuale în patologia infecțioasă. Chișinău, 1996, p. 72 .
- 76. Pântea V.** Particularitățile clinice și evolutive în hepatita virală C cronică activă. În: Materialele conferinței științifice anuale consacrate semicentinarului Universității. Chișinău, 1995, p.177 .
- 77. Pântea V.,** Sedlețchi L. Depistarea formelor atipice și cronice în hepatita virală D la gravide. În: Tezele conferinței științifice anuale a USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 1993, p.129.
- 78. Pântea V.,** Andriuță C., Iarovi L. Epidemiologia infecției virale B în focare cronice de familie. În: Materialele conferinței III al igieniștilor, epidemiologilor, microbiologilor și parazitologilor din Republica Moldova. Chișinău, 1992, p. 157-158.
- 79. Pântea V.** Particularitățile clinice ale hepatitei virale C. În: Tezele conferinței științifice a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „ Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova . Chișinău, 1992, p. 400.
- 80. Pântea V.** Smeșnoi V. Terapia combinată Citomix+Guna-Liver+Interferon Y e terapia în pacienți HVBC, HVCC, e HVBC+HVCC. 24 Congresso di Omeopatia, Omotossicologia, medicina biologica. Roma, Italia, 2009, p.5 .
- 81. Pântea V.,** Cojuhari L. Particularitățile epidemiologice, clinice și de diagnostic în hepatita acută virală C. În: Clujul Medical. Revista de Medicină și Farmacie. Al X-lea Congres Național de Boli Infecțioase, Cluj Napoca, România, 2008, vol. LXXXI-Supliment, p. 86-87.
- 82. Pântea V.,** Cojuhari L. Importanța decelării ARN-HVC și spectrului anti-VHC în diagnosticul și prognosticul hepatitei virale acute C. În: Clujul Medical. Revista de Medicină și Farmacie. Al X-lea Congres Național de boli infecțioase Cluj Napoca, România, 2008, vol. LXXXI-Supliment 2008, p. 88-89.

- 83. Pânteu V.** Cojuhari L.. Tratamentul cu Pegasys și Copegus, tratament de referință în hepatita acută virală C. . În: Clujul Medical. Revista de Medicină și Farmacie. Al X-lea Congres Național de Boli Infecțioase, Cluj Napoca, România, 2008, vol. LXXXI-Supliment, p.89-90.
- 84. Pânteu V.,** Holban T., Plăcintă Gh., Deatișen V., Rașcov-Potâng V. Tratamentul antiviral combinat Pegasys plus Copegus în hepatita virală C. Un tratament de referință. Al X-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă. În: Rezumate. Iași, România, 2008, p.140.
- 85. Pânteu V.,** Cojuhari I., Deatișen V. Eficacitatea tratamntului antiviral în hepatita cronică virală C. Romanian Journal of Hepatology. Program final. În: Volum de rezumate. Al XVIII-lea Congres Național de hepatologie cu participare internațională. București, România, 2008, vol.4, supplement, nr.4, p.57.
- 86. Pânteu V.,** Cojuhari L. Genotipul VHC la pacienții cu hepatita acută virală C în Republica Moldova. Romanian Journal of Hepatology Official Journal of the Romanian Association for the Study of the liver. În: Programme and Abstracts of the XVIIth National Congres of Hepatology. Bucharest, România, 2007, vol 3, supplement no.1, p. 55-56
- 87. Pânteu V.,** Cojuhari L. Tratamentul antiviral combinat în hepatita virală mixtă B+C. Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Al 28-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie, Endoscopie Digestivă. În: Rezumate. Sibiu, România, 2007, Volume 16, Supliment 1, 2007, p.64.
- 88. Pânteu V.,** Cojuhari L. Hepatita acută virală C. Romanian Journale of Hepatology. Eficacitatea tratamentului cu Pegasys și Copegus. Program final. În: Volume rezumate. Al XVI-lea congres Național de Hepatologie cu participare internațională. București, România, 2006, p. 66.
- 89. Pânteu V.** Tratamentul cu Intron A și Lamivudină în hepatata cronică virală D. Romanian journal of Gastroenterology. The XXVI-th congresso National Symposium of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy. În: Abstracts postgraduate course oral. Timișoara, România, 2005, Volume 14, Supplement 1, p. 163-164.
- 90. Pânteu V.,** Cușnir Gh., Ghicavâi V., Ciuhrii V. Tratamentul cu Imuheptin în hepatita cronică virală C. Romanian journal of Gastroenterology. Al XV-lea congres Național de Hepatologie cu participare internațională. Program final. În: Volum de rezumate. București, România, 2005, p. 87-88.
- 91. Pânteu V.,** Ghicavâi V, Ciuhrii M. Hepatito-Liz în tratamentul hepatitei cronice virale B și C. Al XIV-lea Congres Național de Hepatologie. În: Volum de rezumate. București, România, 2004, p. 80-81.

- 92. Pântea V.,** Ghicavâi V., Ciuhrii M. Tratamentul hepatitei cronice virale C cu Hepatito-Liz 1 și Hepatito-Liz 2. Romanian journal of Gastroenterology. Al XXV-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. În: Program Științific și Rezumate. Volume 13, Supplement 1, Constanța, România, 2004, p.180 .
- 93. Pântea V.,** Cojuhari L. Tratamentul antiviral în hepatita acută virală C. Un tratament de referință. În: Craiova Medicală. Revista Universității de Medicină și Farmacie. Revista medicilor și farmaciștilor din Oltenia. Volumul 6, Supplementul 3, Craiova, România, 2004, p.68-69.
- 94. Pântea V.** Importanța decelării anti-HBcor sum în hepatita cronică virală B. Romanian journal of Gastroenterology. Al IX-lea Congres Român de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă. În: Rezumate. Volume 12, Supplement 1, Craiova, România. 2003, p. 131-132.
- 95. Pântea V.** Eficacitatea tratamentului cu Realdiron (Interferon-alfa 26) în hepatita virală C cronică. Al X-lea congres Național de Hepatologie. În: Volum de rezumate. București, România, 2000, p.109 .
- 96. Pântea V.** Eficacitatea tratamentului cu Viferon în hepatita virală cronică C. În: Romanian journal of Gastroenterology. Al 8-lea congres Național de Gastroenterologie. Volume 8, Supplement 1, Timișoara, România, 1999. p. 111-112.
- 97. Pântea V.,** Cucuș N. Tratamentul cu Viferon în hepatita virală C cronică activă. Al VII-lea congres Național de hepatologie. În: Volume de rezumate. Bucharest, România, 1997, p. 175 .
- 98. Pântea V.,** Andriuță C., Cucuș N., Sedlețchii L. Diagnosticul formelor atipice și cronice în hepatita virală D la gravide. Al IV-lea congres Român de hepatologie. În: Rezumate. București, România, 1993, p. 12 .
- 99. Pântea V.** Hepatita acută virală. În: Ghid practic al medicului de familie. Chișinău, 2003, p. 246-255.
- 100. Pântea V.,** Spânu C., Cușnir Gh., Cojuhari L., Holban T., Deatișen V., Simonov L., Spânu I., Chintea P. Particularitățile clinice, imunologice și opționale tratamentului în hepatita acută virală C. Recomandări metodice. Chișinău, 2006, 32 p.
- 101. Potâng - Rașcov V.,** Pantelimonov T., **Pântea V.,** Deatișen V., Rusu I. Meceneanu E. Rezultatele tratamentului cu Pegasys și Copegus a unui lot de pacienți cu hepatita virală C cronică. În: Analele științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu". Volumul 3. Ediția a IX-a. Chișinău, 2008, p. 345 -348.
- 102. Rehemann B.** Interaction between the hepatitis C virus and immune system. Semin liver Dis, 2000, 127-141.
- 103. Resti M, Azzari C, Mannelli F. et al.:** Mother to child transmission of hepatitis C: prespective study of risc factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV 1; BMJ, 1998, 317, 437-440.

104. Rizzetto M., Hadziyannis S., Hansson B.G. et al. Hepatitis D virus infection in the world, epidemiological patterns and clinical expression. *Gastroenterology Int* 1992; 5: 18–32.
105. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus into major genotypes and series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol*, 1993 Nov; 74 (Pt 11); 2391–9.
106. Spânu C., Chintea P. Procedeu de obținere a 5 α -furostan-3 β ,22,26-triol-3- [O- β -D-glucopiranozil(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozid (pacovirinei). Brevet de invenție MD 2700 C2 2005.02.28 BOPI nr.2/2005.
107. Spânu C., Spânu I., **Pântea V.**, Scoferța P., Holban T., Bârcă L., Chintea P., Romanenco E. Utilization of original medicamentous phytodrug „Pacovirin”, made from vegetal steroid glucosides for treatments viral infections. În: *Bacteriologia Virusologia Parazitologia Epidemiologia*. Vol. 54. Iași, România, 2009, nr.3, p.81 .
108. Spânu C., Iarvoi P, Holban T, Cojuhari L. *Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, diagnostic și tratament)*. Chișinău 2008, 199 p.
109. Spânu C., Bahnarel L., Chintea P., **Pântea V.**, Rusu G., Dumbravă V., Valica V., Scoferța P., Corețchi L., Spânu I., Calin V. Performante și implimentarea metodelor de tratament și profilaxie a infecțiilor virale cu diminuarea impactului radiațiilor ionizante. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Revista Științifico-practică*. Chișinău, 2008, 3 (17), p. 188 – 192.
110. Țăbuleac S., Gâlcă R., Rață S., Drobeniuc J. Hepatita virală C. Indicații metodice. Chișinău, 1995, p. 4.
111. Wasley A., Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C: geografic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis*, 2000, 20, p.1-16.
112. WILLEMS M, METSELAAR HJ, TILANUS HW, SCHALM SW, de MAN RA. Liver transplantation and hepatitis C. *Transplant Int* 2002; 15:61-72
113. Yang S., Zeng X.M., Men Y.L., Zhoo L.S. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus, a sistematic revirw. *Virol. J.*, 2008, vol. 28, nr. 5, p.100.
114. Yurdaydin C. Hepatitis delta – choices for therapy and expected outcomes. *Hepatology. First Pre-Congress Balkan Course. New tretments, new directions in hepatology*. Bucharest, 2008, p. 19.
115. Андриуца КА., Вязов С.О., Блохина Н.П. Вирусный гепатит дельта, 1993. 137 с.
116. Андриуца К. А., Вязов С.О., Палади Н. Е., Михневич Е. В., **Пынтя В. Е.**, Панасюк А. Л. Диагностика Дельта – инфекции в Молдавской ССР В: Актуальные вопросы лабораторной диагностики. II Конференция врачей–лаборантов Эстонской ССР. Таллин, 1989, стр. 97–99.

117. Андриуца К. А., **Пынтя В. Е.**, Докучаева К. Д., Кожухарь Т. П., Маринчук Н. Е., Царан О. А. К характеристике отдельных семейных очагов вирусного гепатита В. В: Проблемы эпидемиологии, микробиологии. Кишинёв, 1987, с. 84-85.
118. Андриуца К. А., **Пынтя В. Е.**, Седлецкая Л.К. Клинико-лабораторная характеристика и лечение хронического активного вирусного гепатита В. В: Материалы Съезда врачей инфекционистов в г Суздале. Москва-Киров, 1992, с. 40-43.
119. Андриуца К. А., Вязов О. С., Палади Н. Е., Михневич Е. В., **Пынтя В. Е.** Выявлении вирусной и дельта-инфекции в семейных очагах вирусного гепатита В. III съезд инфекционистов УССР 21-23 сентября 1988 года г. Харьков. В: Тезисы докладов. Киев, 1988. с. 75 .
120. Андриуца К.А., **Пынтя В.Е.** Клиническая, биохимическая, серологическая и инструментальная характеристика хронического активного вирусного гепатита Д. Гепатит В, С, Д и G – проблемы изучения диагностики, лечения и профилактики. В: Тезисы докладов II- й Российской научно-практической Конференции с Международным участием. Москва, 1997, с.12.
121. Блохина Н.П., Цурикова Н.Н. Лечение острого гепатита С препаратами интерферонового ряда. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы, п. 2 (15), 2002, с. 12-15.
122. Гепатит С. Консенсус 2002. Национальный институт здоровья (США) 10–12 июня 2002 г, Вирусные гепатиты, информационный бюллетень п. 2, 2002, с. 3–11.
123. Гылка Р. И., **Пынтя В. Е.**, Андриуца К. А., Дятишен В.А., Симонова Л.Г. Опыт лечения **Интерфероном** больших хроническими вирусными гепатитами С, В и Д. Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов. В: Материалы научно-практической Конференции с Международным Участием. Харьков, 2000, с. 39-41.
124. ЕРШОВА О.Н. Характеристика современных эпидемиологических особенностей HС-вирусной инфекции и активность перинатальной передачи вируса гепатита С: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2000.
125. Дробинский И.Р., Михневич Е. В., **Пынтя В. Е.** Серо – иммунологическая дифференциальная диагностика вирусных гепатитов А, В и С и некоторые особенности их клинического течения. Вопросы эпидемиологии и гигиены в Литовской ССР. Кишечные и вирусные инфекции и инвазии. В: Материалы республиканской научной конференции. Вильнюс, 1979, с. 242 -243.

- 126.** Дробинский И.Р., **Пынтя В. Е.** Сравнительная Клинико – лабораторная характеристика HB-антигенположительного HB – антигенотрицательного сывороточного гепатита . Вопросы эпидемиологии и гигиены в Литовской ССР. Кишечные и вирусные инфекции. В: Материалы республиканской научной Конференции. Вильнюс, 1979, с. 97 – 99.
- 127.** Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Москва, 1999, 423 с.
- 128.** Михайлова Е.А. Гепатит С сравнительная характеристика факторов определяющих исходы острой и течение хронической фазы болезни. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Казань, 2004, 33 с.
- 129.** Михайлов М.И. Лабораторная диагностика гепатита С (серологические маркеры и методы их выявления). Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Информационный бюллетень, п.2, с 8–18.
- 130.** **Пынтя В. Е.,** Калмык А. Ф., Рассохина Е.И., Баканча Г.В. Об эпидемиологической опасности больных острым вирусным гепатитом В в семейных очагах. В: Актуальные вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечение инфекционных болезней. Тарту, 1987, с. 60–61.
- 131.** **Пынтя В. Е.,** Ботезату И. Ф. Динамика иммунологических и биохимических показателей в процессе реабилитации лиц перенесших гепатит В. В: Актуальные вопросы гепатологии. Кишинев, «Штиинца», 1986, с. 20 – 22.
- 132.** **Пынтя В. Е.,** Андриуца К. А., Палади Н. Е., Панасюк А. Л. О выявлении вирусной и дельта – инфекции среди беременных. В: Актуальные вопросы гепатологии. Кишинев, «Штиинца », 1986, с. 97 – 99.
- 133.** **Пынтя В.Е.,** Андриуца К.А., Седлецкая Л.А. Опыт диспансерного наблюдения реконвалесцентов вирусных гепатитов в кабинете последующих наблюдении, интенсивная терапия и поликлиническое обслуживание больных с инфекционными заболеваниями. В: Материалы докладов научной практической конференции. Благовещенск, 1991, с. 27-29.
- 134.** **Пынтя В. Е.,** Седлецкая Л. А., Телеукэ Л. В., Пантелимонова Т. К. Вирусная В-инфекция у беременных. În materialele Conferinței a III-a a infecționiștilor din R. Moldova. Chișinău, 1991, p. 53-54.
- 135.** **Пынтя В. Е.,** Андриуца К. А. О выявлении вирусной В инфекции среди беременных. În: Tezele conferinței științifice a Institutului de Stat de Medicina. Chișinău, 1991, p. 310
- 136.** **Пынтя В. Е.,** Андриуца К. А. Клинико-лабораторная характеристика и исходы хронического вирусного гепатита В. Гепатит В, С , Д и G

- проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики. В: Тезисы докладов II-й Росийской Научно-практической Конференции с международным участием. Москва, 1997, с. 177-178.
- 137. Пынтя В.Е.,** Андриуца К. А. Хронический активный вирусный гепатит С. Клинические особенности и исходы. Гепатит В, С, Д и G-проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики. В: Тезисы докладов II-й Росийской Научно-практической Конференции с Международным участием. Москва, 1997, с. 178-179.
- 138. Пынтя В. Е.,** Андриуца К.А., Седлецкая Л.А., Крылов А.П. Клинико-биохимическая и иммунологическая характеристика хронического активного вирусного гепатита В .I Българо-съветски симпозиум по вирусни инфекции V Национална Конференция по бактериални инфекции и иммунология, с международно участие. Варна, България, 1990 г. с.70.
- 139. Подымова С.Д.** Болезни печени. Москва, «Медицина», 2005, с. 229-234.
- 140. Пынтя В. Е.,** Андриуца К. А., Палади Н. Е., Панасюк А. Л. О выявлении вирусной и дельта – инфекции среди беременных В: Актуальные вопросы гепатологии. Кишинев, «Штиинца », 1986, с. 97 – 99.
- 141. Пынтя В. Е.,** Калмык А. Ф., Рассохина Е.И., Баканча Г.В. Об эпидемиологической опасности больных острым вирусным гепатитом В в семейных очагах. В: Актуальные вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечение инфекционных болезней. Тарту, 1987, с. 60–61.
- 142. Соринсон С.Н.** Вирусные гепатиты в клинической практике. Санкт-Петербург, 1996, 306 с.
- 143. Шерлок Ш., Дули Дм.** Заболевание печени и желчных путей. Москва, 1999, 859 с.
- 144. Чернобровкина Т.Я.** Оценка эффективности терапии больного гепатитом С фосфогливом с учетом показателей специфического гуморального иммунитета. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2004, 29 с.
- 145. Учайкин Н В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В.** Вирусные гепатиты от А до TTV у детей. Москва, 2003, с. 189-210.

SUMMARY

ACUTE AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS C, B AND D. CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL, IMMUNOLOGICAL EVOLUTIVE SPECIFIC FEATURES AND TREATMENT

This monography covers the scientific activity of the author. It is devoted to a problem of world significance, which deals with the increasing of morbidity with viral hepatitis C, B and D, predominanty of the chronic ones. WHO declared this problem of world importance, and researches performed in this pathology have a major significance. The study performed in this pathology during many years was included in strategic properties of research and development from Republic of Moldova. The study covered 236 patients with acute viral hepatitis C and 368 with acute viral hepatitis B were included in the study. 4766 serums from 9 risk groups were investigated for AgHBs, 258 gravidas, 435 persons from 16 foci of acute from of hepatitis B and D and 336 chronic patients with HVCC, 280 with HVBC and 260 with HVCC. The patients in the study have been examined clinically, epidemiological, biochemically, serologically, immunologically and molecular biologically.

The diagnosis of acute and chronic viral hepatitis C, B and D has been confirmed by serological markers testing AgHBs, anti- HBc IgM, anti- Hbc core sum, AgHBe, anti- Hbe, anti-VHC IgM, anti- VHC sum, anti- VHD IgM, anti-VHD sum, and anti- HBs; establishing of ARC- VHC by PCR quantitative test, assessing of immune status.

Was confirmed the importance of RNA-HVC study and anti-VHC spectrum in the early diagnostics of AVHC. The conducted studies have demonstrated that AVHC was determined by the 1b genotype (95,5%). For the first time was justified the need to treat the patients with AVHC with pegasys, pegasis and copegus at patients with AVHC. For the first time in Moldova, simultaneously with the artificial transmission ways of viral hepatitis B were established the natural ones, as there has been attested a mechanism of maternal-fetal transmission. The studies demonstrate a wide spread of not only viral hepatitis B, but also of the viral hepatitis D in the Republic of Moldova.

For the first time was demonstrated the efficiency of various antiviral drugs: viferon, intron A, realdiron, Infergen, pegasys, copegus, lamivudin and immune modulation drugs: hepatito-lyz, imuheptin, imupurin, cytomix, guna

liver, interferon gamma in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C, B and D.

Keywords: Viral hepatitis C, B, and D, pacovirine, pegasys, copegus. lamivudin, imuheptin, imupurin, cytomix, guna liver, interferon gamma.

РЕЗЮМЕ

МОНОГРАФИЯ „ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С, В И D. КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ“

В монографии отражена вся научная деятельность автора и посвящена очень важной проблеме в медицине, а именно острых и хронических вирусных гепатитов С, В и D. ВОЗ считает данную проблему глобального значения а исследования в этой области ири приоритетными.

Проводимые исследования на протяжении многих лет включались в стратегических научных направлений Республики Молдова.

Исследование охватывало 236 пациентов с острым вирусным гепатитом С и 368 пациентов с острым вирусным гепатитом В. Было исследовано 4766 анализов HBsAg из 9 групп риска и от 2158 беременных женщин, 435 лиц из 165 инфекционных очагов вирусного гепатита В и D в острой и хронической формах, 336 пациентов с ХВГС, 280 с ХВГВ и 260 с ХВГД.

Больные обследовани клинически, эпидемиологически, серологически и молекулар биологическим методом..

Диагноз остроого и хронического вирусного гепатита С, В и D был подтвержден на основании определения маркеров этих гепатитов: HbsAg, anti- Hbcor IgM, anti- Hbcor sum, HbeAg, anti- Hbe, anti- VHC IgM, anti- VHC sum, anti- VHD IgM, anti- VHD sum и anti- HBs, определение PHK- ВГС методам ПЦР и имуного статуса.

Была подтверждена важность исследования PHK-ВГС и анти-ВГС спектра при ранней диагностике ОВГС. Проведенные исследования продемонстрировали, что ОВГС определяется генотипом 1b (95,5%). Впервые была обоснована необходимость лечения пациентов с ОВГС паковиринном, пегасисом и копегусом. Впервые в Молдове, одновременно с искусственными путями передачи вирусного гепатита В были установлены и природные пути, было подтверждено существование вертикального механизма передачи вирусного гепатита от матери к плоду. Выполненные исследования свидетельствуют о широкой распространенности в Республике Молдова не только вирусного гепатита В, но и вирусного гепатита D.

Впервые была продемонстрирована эффективность различных противовирусных препаратов, таких как виферон, интрон А, реалдирон, инферген, пегасис, коpegус, ламивудин, а также иммуномодуляторов: гепатито-лиз, имухептин, имупурин, цитомикс, гуна ливер, интерферон гамма в лечении пациентов с хроническими вирусными гепатитами С, В и D.

Ключевые слова: Вирусный гепатит С, В, и D, паковирин, пегасис, коpegус, ламивудин, имухептин, имупурин, цитомикс, гуна ливер, интерферон гамма.

Numele și prenumele:

Pântea Victor

Data nașterii:

20.01.1942

Starea civilă:

căsătorit, doi copii

Cetățenia:

Republica Moldova

Studii universitare și postuniversitare

1964-1970 Institutul de Stat de Medicină din Chișinău;

1973-1976 doctorand catedra Boli infecțioase Institutul de Stat de Medicină din Chișinău;

Grad științific – doctor habilitat în medicină, 2010;

Titlul științific – profesor universitar, 2010;

Activitatea didactică și clinică

1970-1973 asistent catedra epidemiologie, Institutul de Stat de Medicină din Chișinău

1977-1978 medic infecționist SCBI „Toma Ciorbă”, or. Chișinău;

1979-1988 asistent catedra Boli infecțioase, USMF “Nicolae Testemițanu”;

1989-1998 conferențiar, șef. studii catedra Boli infecțioase, USMF “Nicolae Testemițanu”;

1998 și în prezent șef catedră Boli infecțioase FECMF, USMF “Nicolae Testemițanu”.

Activitatea științifică este consacrată problemei hepatitelor virale acute și cronice B, C și D, diagnosticul lor, particularitățile clinice și evolutive, tratamentul antiviral.

Până în prezent au fost publicate 287 lucrări științifice, din care 3 monografii, 4 cărți, 4 ghiduri, 13 recomandări metodice, 4 instrucțiuni de lucru,

6 inovații, 2 invenții, 3 Protocoale clinice Naționale. Sub conducerea sa au fost susținute 2 teze de doctor în medicină în anul 2007 și 2008, consultant la 3 teze de doctor în medicină.

Alte activități

1985-1990 vicedecan activitatea clinică Facultatea Medicină Preventivă USMF „Nicolae Testemițanu”;

1990-2005 vicedecan Facultatea Medicină Generală USMF „Nicolae Testemițanu”;

2006 și în prezent Președintele Societății Boli infecțioase din Republica Moldova;

2006 și în prezent Președintele Comisiei electorale de alegeri în Senatul USMF „Nicolae Testemițanu”;

2006 și în prezent Președintele Consiliului de Etică a USMF „Nicolae Testemițanu”;

2000-2011 vicepreședinte a Comisiei de Atestare a Medicilor infecționiști;

2000 și în prezent membru al seminarului științific Patologia infecțioasă al MS RM;

1990- 2011 membru al comisiei de atestare a medicilor de familie;

1999 și în prezent membru al consiliului științific al FECMF, USMF “Nicolae Testemițanu”;

2000 și în prezent membru al consiliului Metodic Central.

Limbi – româna (limba maternă), rusa (perfect), engleza (fluent).