

Pl. 36
P25

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
NICOLAE TESTEMIȚANU
Facultatea de Perfecționare a Medicilor

VICTOR PÂNTEA

**HEPATITELE VIRALE
ACUTE ȘI CRONICE**

ACTUALITĂȚI



We Innovate Healthcare

Chișinău' 2009

016.36(075)

P 25

Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
Facultatea de Perfecționare a Medicilor

Victor Pântea

Hepatitele virale acute și cronice

Curs postuniversitar

Prelegeri. Prelegeri. Prelegeri

683169

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚEANU"
BIBLIOTECA

sl

Tipografia Sirius
Chișinău - 2009

616.36-002(075)

P 25

Lucrearea a fost aprobată la ședința Consiliului Metodic Universitar din 19 februarie 2009 proces verbal N 2

Autor: Victor Pântea șeful catedrei Boli infecțioase FPM, USMF „Nicolae Testemițanu”, doctor în medicină, conferențiar universitar

Recenzenți:

Constantin Andriuță, profesor universitar, doctor habilitat în medicină, Catedra Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, Om emerit al RM

Constantin Spânu, profesor universitar, doctor habilitat în medicină, vicedirector CNȘPMP, Om emerit al RM

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Pântea, Victor

Hepatitele virale acute și cronice : Curs postuniversitar. Prelegeri /

Victor Pântea. – Ch. : S. n., 2009 ("Tipogr.-Sirius" SRL). – 224 p.

300 ex.

ISBN 978-9975-9976-4-5

616.36-002(075)

P 25

Lucrearea este dedicată dascălului meu Isaak Drobinski, profesor universitar, doctor habilitat în medicină, fondatorul școlii de hepatologi-infecționiști din Republica Moldova

Îi aducem sincere sentimente de recunoștință și mulțumire doamnei Ala Ciobanu, director al Firmei Hoffmann la Roche în RM pentru generozitate în sponsorizarea lucrării fără de care lucrarea nu ar fi văzut lumina tiparului

ISBN 978-9975-9976-4-5

ARGUMENT

Acest curs postuniversitar a fost conceput în urma activității de mai mulți ani la catedra Boli Infecțioase, Facultatea Perfecționare a Medicilor USMF „Nicolae Testemițanu” în cadrul modulului postuniversitar „Probleme actuale în hepatologie” într-un domeniu cu evoluție spectaculoasă în ultimii ani - descoperirea de noi virusuri ce preponderent afectează ficatul - TTV, SENV, elaborarea de noi metode de diagnostic molecular - biologice și serologice, tratamentul etiologic de elecție în hepatitele virale acute și cronice și, nu în ultimul rând, activitatea practică și științifică a autorului în domeniul hepatologiei.

Dragă cititorule, am conceput acest curs și din scopul suprem pe care îl are fiecare din noi - Sănătatea poporului care locuiește pe pământul moldav. Este clar că fără o informație detaliată de ultimă oră în domeniul hepatologiei infecțioase tactica de diagnostic precoce și de tratament adecvat riscă să rămână depășită, iar în cel mai rău caz - chiar periculoasă pentru pacient. A fost important ca să aduc la cunoștința Domniilor Voastre cele mai noi informații în domeniul hepatologiei infecțioase ca apoi tot Dumneavoastră să le utilizați în practica medicală.

PREFAȚĂ

Hepatitele virale rămân a fi o problemă de sănătate publică globală. După incidență ele urmează după infecțiile respiratorii virale acute și infecțiile intestinale acute. Dar importanța abordării acestei probleme se impune nu doar prin morbiditatea înaltă, ci și prin severitatea și consecințele lor, îndeosebi a hepatitelor virale parenterale. De exemplu, infecția cu virusul hepatic B, care are încă un impact biologic și social ridicat, deși în anul 1991 s-a introdus un vaccin eficient. Astfel, infecția VHB 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 este de 8–20%, iar incidența anuală a CCH produs de VHB este de 2,5%. Impactul biologic și social al hepatitei determinate de virusul hepatic D (VHD) nu este mai puțin important. De menționat că cronicizarea după suprainfecție este extrem de înaltă 70–98%. La moment nu este elaborat un vaccin eficient contra hepatitei virale C (HVC) și aici procentul de cronicizare este mare (50–90%). Succesele în elaborarea și utilizarea noilor metode de diagnostic în hepatitele virale atât enterale, cât și parenterale sunt remarcabile.

Au apărut noi concepții de tratament cu abordare în practica medicală și în primul rând tratamentul antiviral.

Sperăm că problemele abordate în acest curs postuniversitar vor servi drept călăuză pentru medici infecționiști, hepatologi, gastroenterologi, precum și rezidenților și studenților.

CUPRINS

Hepatita virală A	11
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, dispensarizare, tratament</i>	
Hepatita virală B acută	29
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, dispensarizarea, profilaxia</i>	
Hepatita virală C acută	63
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, dispensarizarea, tratamentul, profilaxia</i>	
Hepatita virală D acută	83
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, dispensarizarea, tratamentul, profilaxia</i>	
Hepatita virală G acută	91
<i>Etiologie, epidemiologie, patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, tratamentul, profilaxia</i>	
Hepatita virală E	95
<i>Etiologie, epidemiologie, tabloul clinic, diagnosticul, diagnosticul diferențial, profilaxia</i>	
Hepatita virală F acută	99
Hepatita virală TTV acută	100
Hepatita virală SENV acută	102
Insuficiența acută hepatică	103
<i>(forma fulminantă, necroza acută hepatică, encefalopatia hepatică).</i>	
<i>Etiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul</i>	
Hepatitele cronice virale	111
<i>Tabloul clinic, diagnosticul biochimic, morfologic, diagnosticul noninvaziv al fibrozei. Principii de tratament</i>	

Hepatita virală cronică B	128
<i>Fazele de evoluție, patogenie, modificările morfologic, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul. Hepatita virală B oculta</i>	
Hepatita virală C cronică	148
<i>Patogenie, modificările morfologice, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul. Hepatita virală C oculta</i>	
Hepatita virală D cronică	180
<i>Patogenie, morfopatologie, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul</i>	
Tratamentul patogenic al hepatitelor cronice	185
<i>Morbiditatea prin hepatitele cronice</i>	
Teste de verificare	195
Bibliografie selectivă	217

LISTA ABREVIERILOR

VHA	Virusul hepatic A
HVA	Hepatita virală A
ELISA	Metoda imunoenzimatică (enzyme linked immunosorbent assay)
Anti-HVA IgM	Anticorpi către virusul hepatic A, clasa imunoglobulinei M
Anti-HVA IgG	Anticorpi către virusul hepatic A, clasa imunoglobulinei G
ALAT	Alaninaminotransferaza
ASAT	Aspartataminotransferaza
F-1-F-A	Monofosfatfructozaldolaza
F-1,-6-FA	Difosfatfructozaldolaza
SDH	Sorbitdehidrogenaza
OCT	Ornitincarbamoiltransferaza
LDH ₅	Lactodehidrogenaza, fracția 5
MDH ₃	Malatdehidrogenaza, fracția 3
MDH ₄	Malatdehidrogenaza, fracția 4
A ₃	Aldolaza, fracția 3
HVBA	Hepatita virală B acută
VHB	Virusul hepatic B
AgHBe	Antigenul e al VHB
AgHBs	Antigenul superficial al VHB
AgVHA	Antigenul virusului hepatic A
ADN-P	Acid dezoxinucleotidic-polimeraza
AgHBc	Antigenul core al virusului hepatic B
RT	Reverstrascriptaza
AgHBx	Antigenul x al virusului hepatic B
Anti-HBx	Anticorpi către antigenul x al virusului hepatic B
ARN	Acidul ribonucleic
ADN	Acidul dezoxiribonucleic
LT	Limfocitele T
AgHBc	Antigenul core a virusului hepatic B
Th	Limfocite T helper
NK	Natural killer

γ -IFN	Gama interferon
Ts	Limfocite T supresoare
CIC	Complexe imune circulante
IgM	Imunoglobulinele clasei M
IgG	Imunoglobulinele clasei G
IgA	Imunoglobulinele clasei A
anti-HBc IgM	Anticorpi ai clasei IgM către antigenul core al virusului hepatic B
Anti-HBs	Anticorpi către antigenul de suprafață al virusului hepatic B
VHC	Virusul hepatic C
HVCA	Hepatita virală C acută
T1/2	Timpul de înjumătățire
HIV	Virusul imunodeficienței umane
ANA	Anticorpi antinucleari (antinuclear antibodies)
AMA	Anticorpi antimitocondriali (antimitochondrial antibodies)
LKM	Anticorpi antimicrosomali (antibodies to liver /kidney microsome)
SMA	Anticorpi antifibră musculară netedă (smooth muscle antibodies)
SLA	Anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (soluble liver antigen)
HLA (CHM)	Complexul de histocompatibilitate majoră (Human Leucocyte Antigene)
LTC	Celule T citotoxice
PCR	Reacția de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction)
b-ADN	Tehnica de amplificare (branched-chain)
RT	Revers transcriptaza
HVDA	Hepatita virală D acută
VHD	Virusul hepatic D
AgVHD	Antigenul virusului hepatic D
Anti-HVD IgM	Anticorpi IgM către virusul hepatic D
Anti-HVD IgG	Anticorpi IgG către virusul hepatic D
Anti-HVD sum	Testul pentru diagnosticul hepatitei virale D acute care include 30%-IgM și 70% IgG
HVE	Hepatita virală E acută
VHE	Virusul hepatic E
HVGA	Hepatita virală G acută
VHG	Virusul hepatic G
CHO	Celule orfane umane

VHE	Virusul hepatic E
TTV	Virus transmis prin transfuzie de sânge
IHA	Insuficiență acută hepatică
LCR	Lichidul cefalorahidian
B-LP	Betalipoproteidele
PDF	Producție de degenerație a fibrinogenului
AF	Activitatea fibrinolitică a plasmei
PBH	Puncție biopsie hepatică
NP	Necroză periportală
NL	Necroză lobulară
INT	Interferoni
TNF	Tumor necrosis factor
RA	Reacții adverse
BCP	Mutațiile promotorului core (basic core promotor)
RVS	Răspuns virusologic susținut
MCSF	Monocite circulante din sângele periferic
RT-PCR	Reverstrascriptaza - reacția de polimerizare în lanț
ANI	Activitatea Necroinflamatoare

CLASIFICAREA ETIOLOGICĂ ȘI CLINICĂ A HEPATITELOR VIRALE

După etiologie: A,B,C,D,E,F,G,TTV,SEN-virusuri

După formă

I. Tipică

1. Icterică
 - A. Cu sindromul de colestază
 - B. Colestatică

II. Atipică

1. Anicterică
2. Frustă
3. Subclinică
4. Inaparentă
5. Portaj

După gravitate

1. Ușoară
2. Moderată
3. Severă
4. Foarte severă (fulminantă, necroza hepatică acută)

După evoluție

1. Acută (până la 3 luni)
2. Trenantă (4-6 luni)
3. Cronică (cu grad de activitate)
 - A. Activitate absentă
 - B. Activitate minimă
 - C. Activitate moderată
 - D. Activitate severă
4. Ciroză hepatică de etiologie virală
 - A. Micronodulară
 - B. Macronodulară
 - C. Mixtă
5. Carcinom hepatic

HEPATITA VIRALĂ A

Hepatita virală A este o boală infecțioasă, antropozoaă determinată de virusul hepatic A cu mecanism de transmitere fecal-oral (digestiv), care se caracterizează prin afectarea ficatului cu evoluție ciclică și se manifestă clinic prin simptome ale trei sindroame: dispeptic, astenic și cataral (pseudogripal) cu evoluție benignă, cu restabilirea rapidă a funcției hepatice și prognostic favorabil.

Etiologie. Hepatita virală A (HVA) este determinată de virusul hepatic A (VHA), care este un virus fără anvelopă cu ARN și aparține familiei picornaviride. Inițial VHA a fost inclus, de către Comitetul Internațional pentru Taxonomia Virusurilor, în genul Enterovirusurilor, cu denumirea Enterovirus 72. Analiza genomului VHA a făcut ca acesta să fie reclasificat în genul Hepativirus al familiei Picornaviridae, ca reprezentant unic al acestui gen.

VHA a fost descris morfologic în 1973 (Feinstone S.), drept un virus ARN fără anvelopă de talie mică (diametru de 27– 32 nm), sferic cu simetrie icosaedrică. Capsida are 60 centromere, fiecare fiind formată din 4 proteine imunogenetice de tip (VP1– VP4). Virionul este format dintr-un genom ARN monocatenar liniar cu 7478 nucleotide, 7,5 Kb lungime și cu sens pozitiv. ADN-ul complementar ARN-VHA a putut fi clonat în *Echerichia coli*. Există un singur serotip viral și un determinant antigenic (AgVHA) unic, fără diferențe între tulini, provenind din diferite zone geografice. Se cunosc 7 genotipuri virale (1992) cu 10– 25% deosebiri între ele, cu importanță pentru prepararea vaccinurilor specifice. Genotipul I conține majoritatea tulpinilor umane.

Genotipurile I, II, III și IV determină HVA la om, iar genotipul IV, V, și VI la maimuțe.

Viabilitatea. VHA este relativ rezistent la căldură, dar inactivat rapid la 100°C timp de 5 minute și parțial la 80°C la autoclavare 120°C, 20 minute la pupinel 180°C, 1 oră. Este sensibil la ultraviolete, clorinare și insensibil

Ag HA



ARN

Figura 1.
Structura virusului hepatic A

la solvenții organici și acizi. Infectivitatea VHA se menține după păstrarea 30 zile în condiții de uscăciune sau ani de zile la -20°C . Rezistența VHA din fecale este mai mare decât a celui din culturi și poate rezista în ape sau soluri contaminate.

Epidemiologie. HVA este cea mai răspândită formă a hepatitelor virale acute, putând fi evaluată la 60 - 70% din totalul morbidității prin hepatita virală. Prevalența bolii este foarte strâns dependentă de nivelul socio - economic. HVA se înregistrează mai frecvent la copiii, adolescenții și tineri până la 30 ani, până la 80- 90%, preponderent la copiii de la 3 până la 15 ani. Anticorpi protectivi contra VHA au fost depistați în Țările în curs de dezvoltare în 80- 100% din cei investigați: Moscova - 71%, SUA - 35%, în Finlanda - numai 0,3%. Maladia poate avea un caracter endemic și/sau epidemic cu **sezonalitate de toamnă-iarnă** și **periodicitate** la 5- 10- 15 ani.

Sursa de infecție este omul bolnav cu diverse forme clinice, îndeosebi cu cele atipice (anicterice, fruste, subclinice, inaparente).

Virusul este eliminat din organismul omului bolnav preponderent cu materiile fecale, începând din ultima săptămână a perioadei de incubație și încă 12 zile ale perioadei de stare (icterică). Durata perioadei de contagiune (infectivitate) începe în ultima săptămână a perioadei de incubație și cuprinde perioada preicterică și circa 12 zile ale perioadei icterice.

Mecanismul de transmitere este fecal-oral (digestiv) similar cu a altor infecții intestinale.

Căile de transmitere: habituală, alimentară și hidrică. Cea mai frecventă cale de transmitere este considerată calea habituală ce poate fi realizată prin:

- contact direct, persoana infectată-persoana receptivă, la îngrijirea bolnavului, prin mâinile murdare la strânsul ei, prin contact intim;
- contact indirect prin folosirea obiectelor comune (veselă, pahare, jucării).

Calea alimentară prin alimentele infectate, care pot fi contaminate cu VHA prin intermediul mâinilor murdare și al muștelor. Legumele, fructele, zarzavaturile vor fi contaminate cu VHA, care provin din soluri tratate cu îngrășăminte „naturale”, în timpul udatului, dacă apa este infectată cu VHA. Laptele și produsele lactate vor fi contaminate prin mâinile murdare.

Calea hidrică. Apa potabilă poate fi contaminată în cazurile când apele reziduale se scurg în ea. Apele din iazuri, lacuri mici și râuri sunt infectate mai frecvent în timpul ploilor torențiale, care spală solul și closetele, apa murdară ajungând în acestea. În Țările dezvoltate a fost raportată și calea sexuală (oral-anală) la homosexuali. Transmiterea pe **calea aerului** și prin **vectori** nu a fost confirmată.

Transmiterea **prin sânge** este practic extrem de rară (numai prin infectarea cu sânge în perioada de viremie care este de scurtă durată (1– 2 săptămâni până la debut și 10– 12 după debut). În cadrul hepatitelor posttransfuzionale HAV nu deține încă un rol întrucât nu se cunosc purtătorii cronici de VHA.

Receptivitatea este generală și începe în copilărie, prin numeroase forme clinice și mai ales subclinice și inaparente (anticorpii protectori fiind depistați în circa 92% la persoanele de peste 50 ani).

Imunitatea postinfecțioasă este durabilă, toată viața. Imunitatea postvaccinală durează până la 10 ani și peste.

HVA este frecvent întâlnită în RM, se caracterizează prin sezonabilitate (august-decembrie), cu periodicitatea de 5– 10 ani. Astfel, în anul 2007 au fost înregistrate 198 de cazuri, din care 149 la copii, constituind cea mai mică morbiditate în ultimii 40 ani. Prima lucrare științifică despre HVA în Republica Moldova a fost publicată de profesorul I.Drobinski, în anul 1957, apoi continuată prin discipolul său, profesorul universitar C.Andriuță, studiile în această problemă fiind reflectate în teza de doctor în medicină susținută în anul 1967.

Patogenie. Virusul A pătrunde în organism pe cale digestivă. După ingestie, particulele virale sunt absorbite de mucoasa gastrointestinală și ajung în circulația generală. Numai în ficat virusul este recunoscut de către receptorul situat pe membrana hepatocitului și pătrunde în celulă. În interiorul celulei virusul pierde capsida, eliberează ARN viral și începe transcripția. Proteinele virale sunt sintetizate și asamblate în noi capsidă, fiecare conținând noi lanțuri de ARN replicate. La 7 zile după infectare, AgVHA apare în cantitate mare în citoplasma hepatocitului. Noile virusuri sunt împachetate în vezicule și eliberate din celulă la nivelul canaliculilor biliari. Membrana veziculilor se dizolvă în bilă, eliberând particule de VHA, care, fie infectează noi hepatocite, fie, pe cale biliară, ajungând în tubul digestiv și de aici în fecale, trecând de asemenea în sânge (viremie). Multiplicarea intracelulară a VHA se marchează cu leziuni ale hepatocitelor (degenerescență, necroză), printr-un efect citopatic direct și infiltrație inflamatorie a stromei hepatice. Mecanismul lezional decurge în 2 faze, și anume:

- prima fază, non-citopatică, cu mare replicare virală și eliminarea unor mari cantități de VHA;

- a doua fază, citopatică, marcată prin scăderea producției de VHA, apariția de infiltrate celulare inflamatorii și dezvoltarea imunității prin apariția unui proces imunopatologic.

În cursul HVA, apar o serie de tulburări metabolice care sunt exprimate prin sindromul de citoliză. Creșterea unor enzime în sânge (ALAT, ASAT, aldolaza,

LDH, MDH etc.), scăderea în sânge a unor substanțe sintetizate în ficat (albumina, protrombina, proaccelerina, proconvertina etc.), tulburări ale metabolismului bilirubinei, care se manifestă prin bilirubinemie preponderent a bilirubinei conjugate (directe); metabolismului lipidelor – prin scăderea colesterolului total și mai ales a fracțiunii esterificate a acestuia, trigliceridele cresc semnificativ la începutul maladiei revenind la normal la a 4-a săptămână de boală. În cursul HVA crește fierul seric și cupremia.

În hepatita virală de tip A, aspectele fiziopatologice descrise apar, în intensitate variată, de la cele mai ușoare până la cele mai accentuate, dar fără a ajunge să realizeze (decât cu totul excepțional) marea dramă a insuficienței hepatice acute din hepatita fulminantă mai frecvent întâlnită în hepatitele acute parenterale.

Hepatita virală A se caracterizează prin tendința de vindecare rapidă și completă la câteva săptămâni. Acest fapt se datorează procesului imun intens în HVA cu seroconversie rapidă chiar în debutul maladiei care stopează procesele de citoliză și necrobioză hepatică.

Modificările morfopatologice constau în inflamații și necroze focale ale hepatocitelor, cu reacție leucocitară și histiocitară (degenerescența balonizantă, hializare, prezența de eozinofile și celule multinucleare) mai intense la periferia acinilor și adiacent venelor hepatice terminale. Lobul hepatic este dezorganizat, în sinusoidă, sunt infiltrate cu mononucleare, neutrofile și eozinofile – corpi acidofili.

Inflamația afectează și spațiile porte (proliferarea celulelor Kupffer). Colestaza este moderată, iar în canaliculele biliare apar procese proliferative.

În HVA, capacitatea de regenerare este completă, în special centrolobular, regenerarea ce se constată de la începutul bolii, devenind evidentă în stadiul de vindecare și constituie un fenomen benefic. Regenerarea are loc fără sechele în 8 - 12 săptămâni.

Clasificarea clinică

După formă

I. Tipică

1. Icterică

a. cu sindromul de colestază

b. colestatică

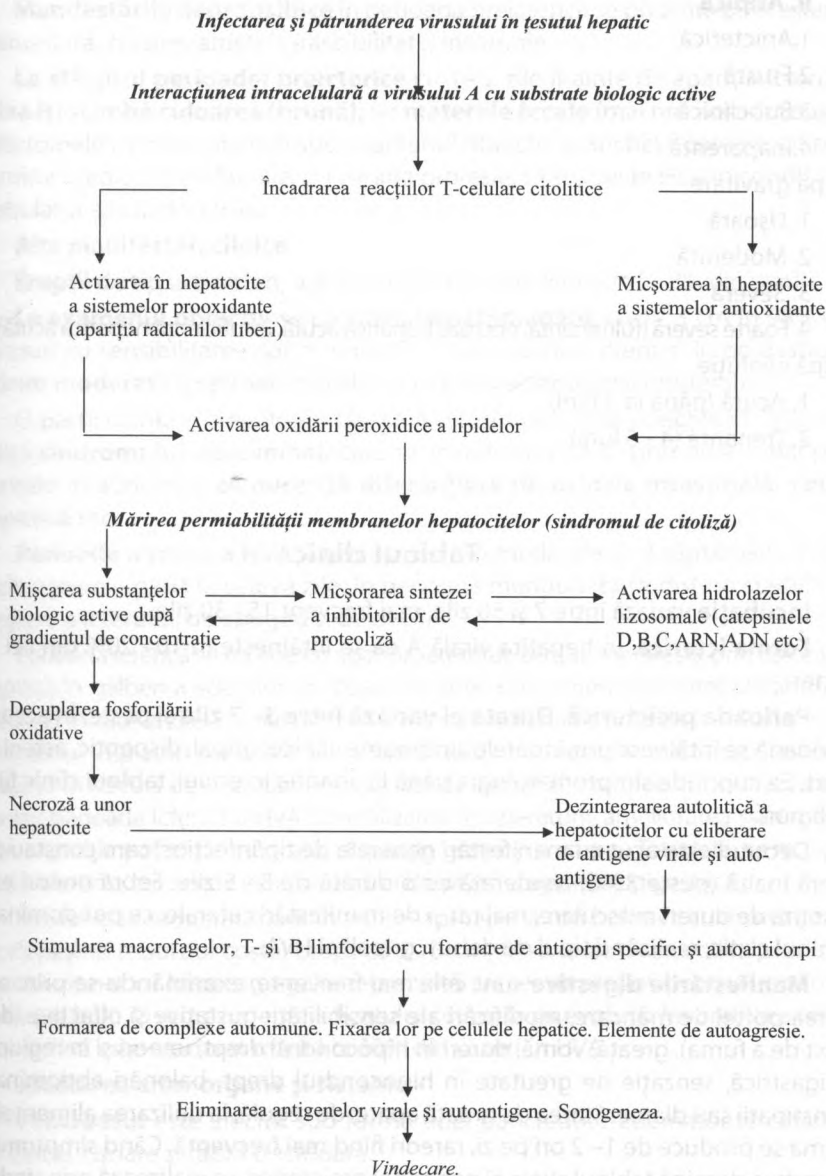


Figura 2. Patogenia hepatitei virale A

II. Atipică

1. Anicterică
2. Frustă
3. Subclinică
4. Inaparentă

După gravitate

1. Ușoară
2. Moderată
3. Severă

4. Foarte severă (fulminantă, necroza hepatică acută, insuficiență hepatică acută)

După evoluție

1. Acută (până la 3 luni)
2. Trenantă (4 - 6 luni)

Tabloul clinic

Incubația variază între 7 și 50 zile, mai frecvent 15– 30 zile.

Forma icterică. În hepatita virală A ea se întâlnește în 10– 20% din cei infectați.

Perioada preicterică. Durata ei variază între 3– 7 zile și peste. În această perioadă se întâlnesc următoarele sindroame clinice: gripal, dispeptic, astenic și mixt. Ea cuprinde simptomatologia până la apariția icterului, tabloul clinic fiind polimorf.

Debutul este acut cu manifestări generale de tip infecțios, care constau din febră înaltă (peste 39°C) moderată cu o durată de 3– 5 zile. Febra uneori este însoțită de dureri musculare, mai rar și de manifestări catarale, ce pot domina în tabloul clinic, realizând tipul de debut „gripal” al HVA.

Manifestările digestive sunt cele mai frecvente, exprimându-se prin: scăderea poftei de mâncare, modificări ale sensibilității gustative și olfactive (desgust de a fuma), greață, vomă, dureri în hipocondrul drept, uneori și în regiunea epigastrică, senzație de greutate în hipocondrul drept, balonări abdominale, constipații sau diaree. Starea de greață apare, de regulă, la utilizarea alimentelor. Voma se produce de 1– 2 ori pe zi, rareori fiind mai frecventă. Când simptomele digestive domină tabloul clinic al perioadei preicterice, se realizează prin sindromul dispeptic (60– 80% din cazuri).

Manifestările neuropsihice în perioada preicterică se prezintă prin: astenie pronunțată, cefalee, amețeli, irascibilitate, insomnie.

La sfârșitul perioadei preicterice cu 1–2 zile înainte de apariția icterului **urina își scimbă culoarea (brună)**, iar **materiile fecale** (mai rar– surii (**cenușii**)). Simptomele menționate mai sus, examenul obiectiv și ancheta epidemiologică permite medicului de familie, ori de altă profesie, să suspecte HVA în condiții de ambulator sau la domiciliu.

Alte manifestări clinice

Erupții de tip urticarian, scarlatiniform sau rujeoliform în 2–3% din cazuri.

La examenul obiectiv se constată **hepatomegalie** cu 1–3 cm în 98% din cazuri cu sensibilitate ușor dureroasă în hipocondrul drept și în epigastru, **o mărire moderată a splinei** (mai ales la copiii) și **adenopatii** moderate.

O particularitate a evoluției clinice a HVA în perioada preicterică este prezența **sindromului abdominal**, care se manifestă uneori prin dureri mai pronunțate în abdomen **ce necesită diferențiere de ocluzie intestinală, colică hepatică** etc.

Perioada icterică a HVA. Durata ei este în medie de 2–3 săptămâni, în formele ușoare – până la câteva zile. În perioada menționată se disting stadiile de creștere a icterului, de apogeu și de declin.

Perioada icterică se începe cu apariția icterului, care se manifestă prin colorarea treptată în galben a sclerelor, mucoaselor, apoi a tegumentelor, intensificându-se moderat în câteva zile. Stadiul de creștere a icterului are loc timp de 7–10 zile, menținându-se în platou până la o săptămână (stadiul de apogeu al icterului), ulterior scăzând în decurs de o săptămână (stadiul de declin al icterului). Este caracteristic pentru perioada icterică a HVA normalizarea temperaturii, ameliorarea stării generale – apariția poftei de mâncare, dispariția greței și a vomiei. Totodată, se mai pot păstra durerile moderate în hipocondrul drept și în regiunea epigastrică.

Ficatul este moderat mărit în volum aproape la toți bolnavii cu forme icterice, depășind rebordul costal drept cu 2–3 cm, fiind uneori sensibil la presiune. De menționat că hepatomegalia reprezintă un semn prețios pentru urmărirea evoluției bolii. O regresie lentă a ficatului coincide cu evoluția favorabilă a maladiei. Splina este moderat mărită la 30% din cazuri în HVA.

Afectarea altor organe și sisteme

Pancreasul este afectat sub forma unei pancreatite edematoase catarală, de obicei, ușoare și rapid trecătoare.

Stomacul și intestinul prezintă simptome de afectare mai ales sub formă de gastroduodenită acută.

683169

Căile biliare sunt afectate prin hipotonia veziculei biliare și perturbări ale funcției de rezervor și concentrație a bilei. Distonia veziculei biliare și spasme ale sfincterului Oddi.

Aparatul cardiovascular prezintă unele modificări: tensiunea arterială scade, de obicei este bradicardie, miocardul fiind uneori afectat sub forma unei miocardite discrete.

Rinichii nu sunt antrenate în procesul patologic, constatându-se uneori numai o discretă albuminurie.

Sistemul nervos este afectat în mod variabil, sub forma unor simptome psihice: astenie, apatie, stare depresivă sau irascibilitate.

Sindromul colestatic se întâlnește rar în caz de asociere a HVA cu colecistită de diversă etiologie.

Stadiul de declin al bolii se anunță aproximativ după 2 săptămâni de evoluție, printr-un „viraj” spre normalizare și vindecare; icterul cedează treptat, hepatomegalia se retrage, pofta de mâncare revine, astenia dispăre. Declinul bolii este însoțit de o normalizare a culorii urinei și a scaunului.

Perioada de convalescență se caracterizează prin dispariția completă a icterului, revenirea ficatului la dimensiunile normale, normalizarea scaunului și recâștigarea treptată a puterii fizice. Normalizarea clinică o precedă pe cea biochimică și, mai cu seamă, pe cea histologică, care necesită 1–2 luni până la retrocedarea completă a modificărilor histologice hepatice. Luând în considerare cele menționate, perioada de convalescență trebuie supusă unei supravegheri și control atât clinic, cât și de laborator timp de 3 luni.

Formele clinice

Forma anicterică se caracterizează prin lipsa completă a icterului. Celelalte simptome se întâlnesc mai rar cu o intensitate mai mică și o durată mai scurtă decât în forma frustă. Ficatul este mărit la 95–98%, indicele bilirubinei generale nu depășește limitele normale, conținând la 50–60% din fracția directă.

Forma frustă se caracterizează prin subictericitate a sclerelor. Altă simptomatologie este exprimată slab și de o durată mai scurtă în raport cu forma icterică ușoară a maladiei. Bilirubinemia nu depășește 23–25 $\mu\text{mol/l}$, fracția generală cu prezența fracției directe până la 90–98%. De regulă, la toți bolnavii cu această formă le este mărit ficatul.

În forma subclinică a HVA tabloul clinic este absent, dimensiunile ficatului și nivelul bilirubinei sunt în normă, însă totdeauna se depistează ușoare modifi-

cări morfologice în hepatocite. Se observă o creștere de scurtă durată a activității enzimelor (1–2 săptămâni), a izoenzimelor și au loc deviații imunologice.

În forma inaparentă nu numai simptomatologia clinică este absentă, dar și modificările morfologice. La bolnavi în sânge se depistează o seroconversie specială, care confirmă infectarea cu virusul A.

Frecvența formelor atipice Forma anicterică constituie – 80%; forma subclinică și inaparentă – 30 – 40%; în focare cu HVA: formele manifeste (icterică și anicterică) – 35%; forma subclinică – 15%, forma inaparentă – 50%.

De menționat, că formele atipice de HVA vor fi depistate până la maximum dacă va fi organizat activ controlul clinico-laboratoric al contactațiilor în focare.

Tabloul clinic conform formei de gravitate

Criterii de stabilire a formei de gravitate:

- criterii clinice

- simptome de intoxicație generală, care include simptome digestive, persistența și accentuarea tulburărilor digestive în perioada icterică; simptome de afectare a sistemului nervos central (astenie intensă, slăbiciune generală, tendința la somn);
- sindrom hemoragic (epistaxis, purpură cutanată etc.);
- icter intens;

- criterii de laborator

- crește nivelul bilirubinei;
- scade indexul de protrombină, β -lipoproteidelor, probei cu sublimat.

Forma ușoară – 50-60%

- simptomele de intoxicație generală sunt de intensitate mică;
- subfebrilitate de scurtă durată (ore sau o zi-două);
- ficatul cu 2 – 3 cm sub rebordul costal drept;
- nivelul bilirubinei totale până la 85 $\mu\text{mol/l}$, indexul de protrombină de 80%, proba cu timol moderat mărită, proba cu sublimat normală;
- durata perioadei icterice de 8–10 zile;
- ficatul revine la normă la a 25-35-a zi.

Forma moderată – 30%

În perioada preicterică

febră 38°C 2–3 zile, greață, vomă, dureri în abdomen, fatigabilitate, scade pofta de mâncare

În perioada icterică

- simptomele de intoxicație generală se mai mențin 2 – 3 zile, dar de o intensitate și frecvență mai mică
- icterul moderat
- ficatul 2–5 cm
- bradicardie
- hipotonie
- bilirubina până la 175 mcml/l
- indexul protrombinic 60–70%
- ficatul o-și revine în 40–60 zile

Forma severă 1–3%

- simptomele de intoxicație generală sunt accentuate: icter franc, greața persistă, voma repetată, anorexie, vertijuri, astenie, indispoziție, bradicardie, hipotonie, hemoragii nazale, gingivale, erupții hemoragice, ficatul 4–5 cm, dureros la palpare, bilirubina peste 175 mcml/l, indexul de protrombină 50–60%

Diagnosticul

În stabilirea diagnosticului de HVA se vor lua în considerare:

- datele anamnestice;
- tabloul clinic;
- datele anchetei epidemiologice;
- rezultatele investigațiilor de laborator.

Semnele, care conduc la stabilirea diagnosticului sunt: debut acut cu febră până la 38–39°C, perioada preicterică scurtă cu prezența sindroamelor gripal, disepetic și astenic: cu 1–2 zile înainte de apariția icterului schimbarea culorii urinei și a scaunului, mărirea ficatului în volum cu o sensibilitate moderată la palpare chiar de la începutul maladiei. De asenemea o mare importanță au datele anchetei epidemiologice: contact cu cazuri similare în ultimele 50 zile până la îmbolnăvire, prezența focarului epidemic familial sau colectiv; vârsta tânără a bolnavului ori depistarea la copii, **nerespectarea regulilor de igienă personală și generală**. Toate aceste suspiciuni vor fi confirmate **prin teste de laborator**.

Diagnosticul de laborator, diagnosticul specific

Metoda virusologică. Material: Materiile fecale. Virusul hepatic A se depistează în materiile fecale în ultima săptămână a perioadei de incubație, pe parcursul perioadei preicterice și în prima săptămână a celei icterice. Metoda de detectare a antigenului hepatic A este strict specifică, dar nu are utilizare largă în medicina practică fiind complicată, de lungă durată și nu totdeauna pozitivă.

Metoda serologică. Metoda imunoenzimatică (ELISA). În HVA o importanță valoare de diagnostic are decelarea anticorpilor **anti-HVA IgM**, care apar în ser precoce la finele perioadei de incubație, dar în titrul semnificativ sunt depistați la sfârșitul primei săptămâni de la debutul maladiei, fiind markerii infecției acute cu virusul hepatic A, atingând apogeul după 3–4 săptămâni de la debut, ulterior micșorându-se și menținându-se până la a 3–4 lună de la debut. Peste 2–3 săptămâni de la debut în sânge se depistează anti-HAV IgG, incidența cărora se mărește atingând apogeul în convalescență, ulterior titrul se micșorează, dar în titre mici persistă toată viața, fiind markerul suportării infecției cu virusul hepatic A.

Metode nespecifice de diagnostic

Hemoleucograma. Se caracterizează prin leucopenie moderată cu limfo – și monocitoză relativă. VSH este normală ori micșorată.

Diagnosticul diferențial

În perioada prodromală (preicterică). În această perioadă diagnosticul diferențial se va face cu:

- infecțiile respiratorii virale acute (în 70–90% din cazuri medicii de familie stabilesc acest diagnostic, un diagnostic greșit). Sindromul cataral în HVA se întâlnește rar, dar se poate manifesta cu hiperemie a rinofaringelui, ficatul, de regulă, este mărit;
- toxiinfecții alimentare (în HVA voma nu este frecventă, scaunul diareic se întâlnește rar și nu este frecvent, durerile sunt de regulă în regiunea hipocondrului drept și regiunea epigastrică) diskinezia căilor biliare, acutizarea colecistitei cronice, pancreatitei cronice;
- helmintiaze (ascaridoza, enterobioza, trichocefaloza etc.). Tabloul clinic în helmintiaze se caracterizează prin scăderea poftei de mâncare, dureri abdominale, greață, vomă, dar cu o durată mai mare săptămâni și chiar luni;
- În unele cazuri durerile în HVA sunt violente și necesită diagnostic diferențial cu apendicita acută, pancreatita acută, colică hepatică, ocluzie intestinală.

În perioada icterică: anemie hemolitică, sindromul Jilbert, sindromul Crigler-Najjar, sindromul Dubin-Johnson, sindromul Rotor, Mononucleoza infecțioasă, Leptospiroza, Adenoviroze, Yersinioza, Hepatitele cronice virale și nonvirale, Ciroza hepatică, Icter mecanic

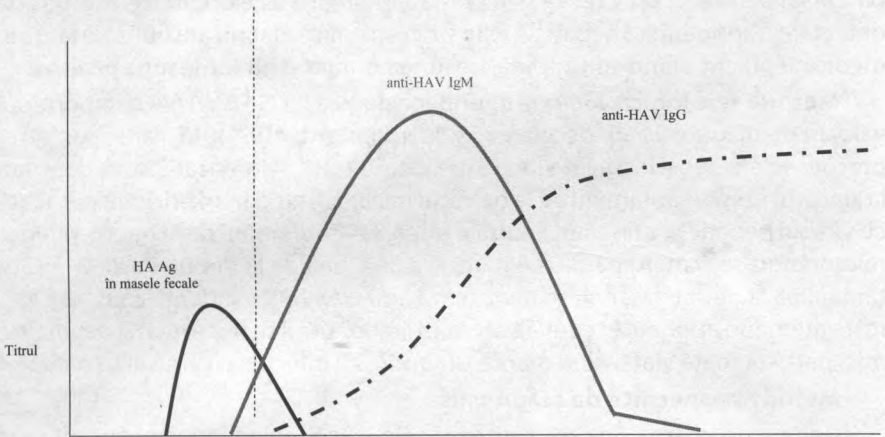


Figura 3. Dinamica markerilor specifici ai virusului hepatitei virale A

Diagnosticul biochimic

Tabelul 1. Testele sindromului de citoliză "directe"

Indicii de laborator	Valori normale	Valori în hepatitele virale acute
ALAT (alaninaminotransferaza)	0,1–0,68 mmol/h/l	11–13 mmol/h/l 9–11 mmol/h/l (HVC)
ASAT (aspartataminotransferaza)	0,1–0,45 mmol/h/l	4–6 mmol/h/l
Aldolazele		
F-1-F-A (monofosfaldolaza)	0,1–2 un	10–30 un
F-1,-6-FA (difosfaldolaza)	2–13 un	30–60 un
Urocaninaza	nu se depistează	6–10 un
SDH (sorbitdehidrogenaza)	0,4–1,5 un	4–6 un
OCT (ornitincarbamiltransferaza)	0,25–2,4 un	8–12 un
Izoenzimele		
LDH _c (lactatdehidrogenaza)	0,1–3,5%	20–30%
MDH ₁ (malatdehidrogenaza)	5–30%	50–70%
MDH ₄ (malatdehidrogenaza)	–	5–20%
A ₃ (aldolaza)	0,1–10%	30–50%

Tabelul 2. Testele sindromului de citoliză "indirecte"

Bilirubina generală	3,59–17,95 mcml/l	crește până la 500 mcml/l (preponderent directă)
Bilirubina directă	0–3,59 mcml/l	de regulă crește
Bilirubina indirectă	3,59–14,36 mcml/l	crește în formele severe și foarte severe
Albumina	55,2–64,2%	scade moderat
Gamaglobulina	13–19%	crește moderat
Protrombina	80–100%	scade
Colesterolul total	3,1–6,5 mmol/l	scade
Colesterolul liber	0,8–2,6 mmol/l	scade
Colesterolul esterificat	1,8–4,9 mmol/l	scade

Tabelul 3. Testele sindromului de coleastăz

Indicii de laborator	Valori normale	Valori în hepatitele virale acute
Fosfataza alcalină	0,5–1,3 mcml/g/l	crește
Acizi biliari	5,1 mcml/l	crește
γ-GT (γ-glutamintranspeptidaza)	0,24–1,44 mmol/h/l	crește
5-nucleotidaza	0,2–0,72 un	crește considerabil
β-lipoproteidele	25–30 un	crește considerabil
Colesterolul total	3,1–6,5 mmol/l	crește
Urobilinați în urină	+	scade și nu se determină
Fe	14,3–21,5 mmol/h/l (B) 16,1–25,1 mmol/h/l (F)	se micșorează

Tabelul 4. Testele sindromului de inflamație mezenchimală

Indicii de laborator	Valori normale	Valori în hepatitele virale acute
Proba cu timol	2–4 un	crește în HVA
Proba cu sublimat	1,8–2,2 ml	scădere moderată
L2-globulina	4,6–9,2%	crește moderat
γ-globulina	17,7–19,0%	crește moderat

Determinarea bilirubinei în urină

În normă urina conține o cantitate mică de bilirubină, care nu este percepută de testele de laborator cantitative și calitative. Bilirubina este determinată în urină, dacă cantitatea de bilirubină conjugată ("directă") este mai mare de 3,59 mcml/l.

Determinarea urobilinogenului urinar

Afectarea capacității ficatului de a menține urobilinogenul în circuitul enterohepatic prin captarea sa din sânge și excreția lui în bilă va determina, implicit, creșterea sa în urină.

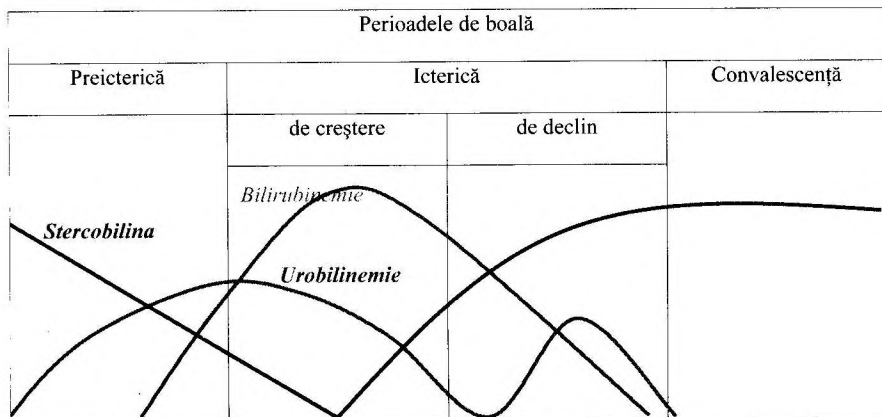


Figura 4 . Dinamica bilirubinei, urobilinei, stercobilinei în hepatitele acute virale care evoluează cu icter

Particularitățile evoluției hepatitelor acute virale la persoanele de vârstă a treia

- gravitatea maladiei crește cu vârsta;
- icterul se întâlnește în 70– 80% cazuri la adulți, 40– 50% la copii cu vârsta 7– 18 ani și 10% la copii cu vârsta 1– 6 ani;
- formele fulminante se întâlnesc mai frecvent ca la copii;
- letalitatea în hepatita virală A este de mai puțin de 1 la 1000 persoane și 27 la 1000 locuitori la persoanele peste 50 ani ori/sau 0,07% la vârsta 15– 24 ani și 4% peste 65 ani.

Prognostic și sechele

1. Vindecare (în decurs de 1– 1,5 luni) – 100%.
2. Consecințe: (timp de 2– 3 luni de dispensarizare).
 - a. Convalescență prelungită.
 - b. Hepatomegalie.
 - c. Manifestarea postvirală a sindromului Jilbert.
 - d. Afectarea căilor biliare (inflamatorie, diskinezie).

3. Continuarea procesului infecțios

a. Forma trenantă (3– 6 luni) – 2,7– 10%

Complicații

- Hepatobiliare (colecistită, colangită, dischinezia căilor biliare).
- Pancreatită.
- Foarte rar: agranulocitoză, trombocitopenie, miocardită.

Tratamentul

Evoluția HVA fiind, de regulă, benignă, vindecarea naturală se obține cu cele mai simple mijloace terapeutice. Izolarea bolnavului se va face, de obicei, la spital. Luând în considerare perioada mică de contagiozitate (eliminarea virusului se termină la 7– 10 zile de la apariția icterului), prevalarea formelor ușoare și moderate, absența evoluției în formele cronice, o mare parte din bolnavi pot fi izolați și la domiciliu, dacă la ei se va confirma serologic maladia dată și se vor exclude alte hepatite virale.

Luând în considerare că HVA este o maladie cu o evoluție spontană spre vindecare, necesitatea tratamentului antiviral nu este argumentată.

În formele ușoare tratamentul va consta din regim la pat și dietetic. Regimul la pat este necesar pentru perioada acută a bolii (atât timp cât testele de citoliză rămân crescute), fiind urmate de un repaos relativ în convalescență și o reluare treptată a activității.

Dieta trebuie să fie echilibrată (nr.5) conținând toți factorii nutritivi (hidrocarbonate, proteine, lipide, vitamine) vor fi evitate elemente greu digerabile (sosuri, răntășuri, maioneze, carne de porc, gâscă, rață etc., condimentele, se interzice categoric consumul de alcool).

În formele moderate tratamentul se va face prin repaos la pat și regim dietetic, la unii bolnavi tratament patogenetic prin terapie de detoxicare unde se va recurge la perfuzii intravenoase cu soluții de glucoză, hemodeză, reopoliglucină, se va administra riboxina în pastile.

Pentru tratamentul formelor severe, cu insuficiență hepatică, **excepțional** de rar în HVA, ca și în hepatita acută virală B.

Formele colestatice, cu icter prelungit, de asemenea se întâlnesc foarte rar în HVA. Tratamentul e la fel ca în HVB acută.

Alimentele recomandate în HVA

A. Proteine (de preferință animaliere, bogate în aminoacizi esențiali) 1,5 g/kg/corp/zi, carne de vită sau pasăre, pește alb de râu, lactate (brânză de vaci, iaurt, chefir).

B. Glucide: 350– 400 g, pâine albă uscată, paste făinoase, orez, dulciuri concentrate (miere, gem, geluri, dulcețuri), fructe, zarzavaturi și legume proaspete.

C. Lipide 1g/kg/corp/zi, uleiuri vegetale, unt (peste 2 săptămâni de la debut)

Alimentele interzise on HVA

A. Alcool sub orice formă.

B. Proteine: carne grasă (porc, oaie, rață, gâscă), carne conservată, afumată sau fazendată, raci, creier, brânzeturi afumate sau fermentate, ouă prăjite sau umplute, praf de ouă, maioneze.

C. Glucide: cartofi prăjiți, varză, ridiche, castraveți, leguminoase, boabe (fazole, mazăre, linte), ceapă, usturoi, măslina.

D. Lipide: grăsimi de porc, gâscă, seu, sosuri grase, ciocolată, oleaginoase (alune, nuci, migdale), cozonac.

Criterii de externare

- Vindecare clinică (normalizarea stării generale, normalizarea dimensiunilor ficatului și splinei).
- Normalizarea valorilor bilirubinei, ALAT, ASAT, a testului cu timol.
- Se permite externarea cu hepatomegalie 1– 2 cm sub rebordul costal și ALAT de 2 ori peste valorile normale, dar cu valori normale ale bilirubinei.

Dispensarizarea va fi efectuată de medicul de familie și medicul infecționist.

- Durata dispensarizării – 1 lună de la externare din spital, în caz de vindecare clinică și biochimică convalescenței sunt scoși de la evidență.
- Dispensarizarea va fi prelungită până la 3 luni, dacă aceste condiții nu sunt prezente și în formele trenante până la 6 luni.
- Se va evita efortul fizic și sportive până la 6 luni.
- Regimul alimentar, dieta N5 va fi prelungită până la 3– 6 luni.

Profilaxia specifică

În 1991 s-a reușit prepararea vaccinului anti-VHA comercializat și experimentat în Franța din 1992 sub denumirea de Havrix. Costul unei fiole de 1 ml (o doză) era de aproximativ 200 de franci francezi (respectiv 25 dolari USA). Concomitent au fost preparate și folosite vaccinuri anti-VHA în SUA, Germania, Japonia etc.

Vaccinul a fost obținut prin cultivarea pe celule diploide umane a tulpinei virale Hm 175, inactivată ulterior cu formaldehidă.

Se utilizează vaccin hepatita A – HAVRIX:

- Havrix – 1440 pentru adulți.
- Havrix – 720 pentru copii.
- Havrix este o suspensie sterilă ce conține virusul hepatic A inactivat cu formaldehidă (tulpină de virusul hepatic A Hm 175 adsorbit pe hidroxid de aluminiu).

Mod de administrare. Pentru adulții începând cu vârsta de 19 ani, o singură doză de Havrix 1440 (1,0 ml suspensie) i.m. în regiunea deltoidiană. O doză (1,0 ml) de rapel la 6/12 luni.

Copii și adolescenți începând cu vârsta de 1 an, până la vârsta de 18 ani inclusiv.

Havrix 720 (0,5 ml suspensie) i.m. în regiunea deltoidiană și în porțiunea antero-laterală a coapsei la copii mici o doză (0,5 ml) de rapel la 6/12 luni.

Durata imunității – 10 ani și peste

Profilaxia specifică a hepatitei virale A și B

Se utilizează vaccinul combinat **Twinrix Adult**

Vaccinul combinat hepatic A inactivat (720 unități ELISA) și hepatic B ADN-recombinat (20 mcg) care se conține în **O DOZĂ** (1 ml vaccin).

Virusul HA este inactivat și obținut prin cultivare pe celule diploide umane MRC₅. AgHBs este obținut prin cultivare într-un mediu selectiv de drojdie manipulate genetic.

Twinrix Adult este recomandat adulților și adolescenților în vârstă de 16 ani și peste. Schema standard de primovaccinare constă din trei doze:

- 0-1-6- luni i.m. în regiunea deltoidiană;
- rapel cu vaccin combinat – la 5 ani de la inițierea primovaccinării;
- rapel cu vaccin monovalent – la 5 ani în cazul HVB și la 10 ani în cazul HVA.

Profilaxia nespecifică comună cu a altor infecții intestinale constă în:

- spitalizarea (izolarea) obligatorie în secții ori spitale de boli infecțioase;
- persoanele care au fost în contact se vor afla sub supraveghere medicală timp de 35 zile, fiind supuși controlului medical clinic și laboratoric în scop de depistare a formelor atipice de HVA;
- în colectivități (creșe, grădinițe, școli, orfelinate) în care au fost depistate cazuri de HVA se interzice timp de 35 zile din momentul izolării ultimului copil bolnav, transferarea în alte grupe, școli etc. Dacă sunt mai multe cazuri, se instalează carantina, se interzice frecventarea grădiniței, școlii, copiii fiind supravegheați de părinți și medicul de familie;

- respectarea igienei personale, igiena mâinilor (spălarea mâinilor înainte de mese și după veceu);
- prelucrarea corectă a alimentelor și controlul personalului care le manipulează;
- utilizarea apei potabile fiartă și răcită;
- spălarea riguroasă a fructelor și legumelor cu apă fierbinte, apoi sub un șuvoi de apă rece;
- combaterea muștelor.

HEPATITA VIRALĂ B ACUTĂ

Hepatita virală B acută (HVBA) este o maladie infecțioasă acută sau cronică, antroponoză, determinată de virusul hepatic B (VHB) care face parte din grupul infecțiilor cu transmitere parenterală, manifestându-se clinic prin simptome a trei sindroame: dispeptic (inapetență, greață, vomă, jenă ori dureri în rebordul costal drept și în regiunea epigastrică), astenic (insomnie ori somnolență, oboseală, fatigabilitate) și artralgic (dureri în articulații, preponderent în articulațiile mari) precum și alte organe și sisteme însoțite frecvent de icter, uneori cu evoluție fulminantă.

Prima lucrare despre această maladie în Republica Moldova a fost publicată în anul 1959 de profesorul universitar Isaak Drobinski. Ulterior și-au adus aportul la studierea acestei infecții savanții C.Andriuță, S.Țibuleac, V.Jitari, Elena Mihnevici, V.Pântea, T.Holban, Gh. Plăcintă.

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 un alt **antigen denumit e**.

Virusul hepatic B face parte din familia Hepadnaviridae, genul Orthohepadnavirus, 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 **componenta centrală** a sa **core**, care este nucleocapsida virionului.

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

S_2 favorizează atașarea virionului de celulă prin intermediul serumalbuminei și posedă un epitop cu imunogenitate înaltă.

c. Proteina mare L (large) LHBs (39 KD) conține domeniul S , pre- S_1 și pre- S_2 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 S_2 , iar a proteinei mare – de genele S , pre S_2 și pre S_1 . 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 ale 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 .

Proteinele 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 exces (în cantități de 10^3 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 determinanței y . În Africa, Australia (la aborigeni), India, regiunea Mediteraniană – 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 – predomină – 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 72% în sucii gastrici 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) **Componenta 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 respectivi, specifici IgM și IgG. IgM reprezintă indicatorul cert de infecție (boală acută). Anti-HBcor IgM se decelează în titrul semnificativ, de regulă, la a 7-a zi de boală și apoi se depistează până la a 3–4 lună de la debut la persoanele care se vor vindeca. Anti-HBcor IgG, de regulă, se depistează la a 3-a săptămână de boală și în titre mici se mențin toată viața.

La 4% din maturi și 15% din 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, deci 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, ce este absent în 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.

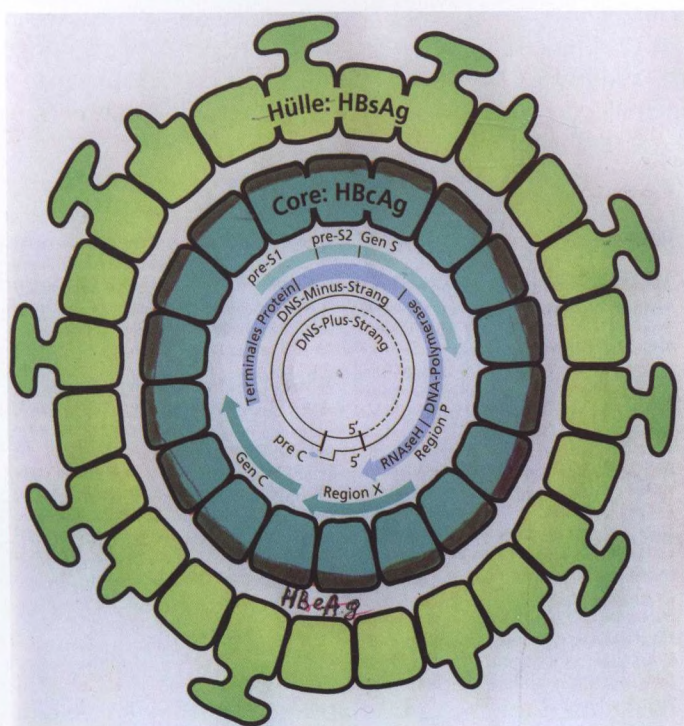


Figura 5. Structura virusului hepatitic B

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

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:

- A – America de Nord, Europa de Nord, India, Africa;
- Aa – Africa, Asia-de-Sud;
- Ae – Europa, SUA;
- B – China, Japonia, Indonezia, Vietnam;
- Ba – Asia de Est;
- Bj – Japonia;
- C – China, Japonia, Coreea, Vietnam, Polinezia;
- D – Europa de Sud, Orientul Mijlociu, India;
- E – Africa de Vest și de Sud;
- F – America de Nord, Brazilia, Polinezia;
- F1 – America de Nord;
- F2 – America Centrală și de Sud;
- G – SUA, Franța;
- 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.

Viabilitatea virusului B. La acțiunea glutaraldehidei apoase la temperatura camerei piere în 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; în pupinel 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 – 25 ani.

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 adenzină (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 în 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 arginină 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 este semnalată după tratamente antivirale cu analogi nucleozidici și se datorează mutației la nivelul proteinei cu 93,2 kDa din compoziția genei polimerazei. Mutația genei P a fost evidențiată la bolnavii cu persistența ADN-VHB extra cromozomial în ficat în pofida 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-infectios și favorizarea dezvoltării cancerului hepatic primitiv.

Implicații biologice ale mutațiilor VHB (10% din genomul VHB suferă mutații). Eludarea răspunsului imun (inhibiția limfocitelor T ctotoxice), eșecul vaccinării, rezistența la INT, virulența crescută, patogenitate crescută, modificarea tropismului tisular, persistența infecției.

Tabelul 5. Evoluția naturală în infecția prin VHB (A.Lok, 2001)

<p>Infecțare perinatală</p> <p>↓</p> <p>Cronicizare 90%</p> <p>↓</p> <p>Faza de toleranță imunologică:</p> <ul style="list-style-type: none"> • activitate ALT normală; • AgHBe+; • ADN VHB+. <p>Faza de eliberare (clearance) imunologică:</p> <ul style="list-style-type: none"> • activitate ALT periodic crescută; • dispariție AgHBe (AgHBe+/-); • apariție anti-HBe (anti-HBe+/-); • dispariție ADN VHB (ADN VHB+/-) <p>Faza non-replicativă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • activitate ALT normală; • AgHBe-; • Anti-HBe+; • ADN VHB-. 	<p>Infecțare în stare adultă</p> <p>↓</p> <p>Cronicizare 5–10%</p> <p>↓</p> <p>Faza replicativă precoce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • activitate ALT crescută; • AgHBe+; • Anti HBe-; • ADN VHB+. <p>Faza non-replicativă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • activitate ALT normală; • AgHBe-; • Anti HBe+; • ADN VHB-.
--	--

Fazele de evoluție ale infecției

Din punct de vedere evolutiv, infecția cu VHB recunoaște 4 stadii: 2 stadii replicative și 2 stadii integrative. Durata fiecărui stadiu este variabilă și poate fi influențată de factori genetici individuali predispozanți, sex, vârstă la care are loc infectarea, statusul imun al individului, coinfecții virale și, implicit, de apariția mutantelor VHB.

Astfel, în **stadiul 1** (faza replicativă de toleranță imună), toleranța imună a gazdei față de VHB permite o replicare virală continuă fără manifestări clinice evidente: ALT este în limite normale. Acest stadiu se descrie la pacienți anterior sănătoși și este asociat cu perioada de incubație. Ca atare, stadiul 1 durează aproximativ 2–4 săptămâni, premergător începerii clearance-ului viral (stadiul 2).

La nou-născuți acest stadiu poate evolua de-a lungul mai multor decade, însoțindu-se de inflamația hepatică minimă și, destul de rar, se constată progresia spre ciroză.

În **stadiul 2** (faza replicativă a clearance-ului imun), răspunsul sistemului imun al gazdei este direcționat, prin stimularea LT-citotoxice (CD8+), împotriva proteinelor virale VHB-în special față de AgHBc prezent pe suprafața membranelor hepatocitare. Principala problemă este reprezentată de inflamația hepatică în derulare. Atunci când este de durată și de intensitate mare, pacientul asociază un risc crescut de ciroză și carcinom hepatocelular. La pacienții ce se îndreaptă spre clearance viral, stadiul 2 durează 3–4 săptămâni, la purtătorii cronici acest stadiu poate dura peste 10 ani.

Stadiul 3 (faza integrativă, faza de replicare scăzută) debutează atunci când replicarea virală începe să scadă semnificativ, drept răspuns la amorsarea răspunsului imun al gazdei. AgHBe dispare, apar AchBe, nivelul ADN-VHB scade rapid, iar ALT revine la normal, în timp ce AgHBs rămâne pozitiv mult timp.

Stadiul 4 (faza integrativă) este asociat cu răspunsul total imun al gazdei față de VHB, ceea ce conduce la clearance-ul AgHBs și la apariția AchBs. ADN-VHB devine nedetectabil în ser, rămânând detectabil în ficat. Un lucru deosebit de important este reprezentat de faptul că VHB poate fi reactivat în caz de: terapie cu citostatice, transplant de organ, infecție cu HIV. Apare o inflamație hepatică recurentă și risc de hepatită cronică ± ciroză ± carcinom hepatocelular.

Localizarea extrahepatică

Mononucleare circulante, inclusiv monocite, limfocitele T4 și T8, neutrofile, măduva osoasă, celulele pancreatice, celulele renale, celulele tegumentare

Epidemiologie

Hepatita virală cu virusul hepatic B la ora actuală prezintă o problemă mondială de sănătate publică. Se apreciază că în secolul XX peste 2 miliarde de oameni au contractat infecția cu virusul hepatic B. Actualmente cu virusul hepatic B sunt infectați peste 500 mln oameni (portaj cronic, hepatită cronică).

Prevalența infecției cu virusul hepatic B în populație este variabilă, există 3 zone:

- o zonă cu endemicitate scăzută – 0,5 – 1%, SUA, Europa de Nord, Centru și Vest, Australia;
- o zonă cu endemicitate medie – 2–7%, Europa de Sud, Est, America Centrală și de Sud, Orientul Mijlociu;

- o zonă cu endemicitate înaltă – 15–20% Asia de Sud-Est, Africa de Nord și Ecuatorială

În Republica Moldova Nord – 3-4%, Centru – 7-8%, Sud – 15-20%. În medie portajul cu virusul hepatic B în Republica Moldova constituie 13% (C. Andriuță, „Bolile infecțioase și parazitare”, Chișinău, 2000). Vaccinarea obligatorie a nou-născuților inițiată în RM în anul 1995 și continuată și actualmente la copii până la vârsta de 18 ani a adus la o micșorare considerabilă a morbidității și portajului cu virusul hepatic B la copii. În anul 2007 – sau înregistrat 238 de cazuri, din care numai 11 la copii.

Sursa de infecție este omul (bolnavii cu diferite forme de hepatită B acută și cronică, purtător cu AgHBs). Purtătorii de AgHBs și formele asimptomatice (latente) de hepatită cronică virală B prezintă rezervorul principal de infecție cu virusul hepatic B. Un pericol deosebit de infectare prezintă purtătorii AgHBs și hepatitele virale B cronice la care concomitent în sânge se depistează AgHBe. Virusul hepatic B este prezent în numeroase **lichide biologice: sânge, spermă, secreții vaginale, lichidul cefalorahidian, lapte matern, salivă, bilă, urină**. Cantitatea de material infectat, suficient pentru producerea infecției prin VHB, poate fi de 0,00005 ml, iar volumul mediu de sânge inoculat în timpul unei înțepături cu acul este de aproximativ de 0,0001 ml și poate conține până la 100 doze infecțioase de VHB. Concentrația în secrețiile menționate este de 100–1000 ori inferioară celeia din sânge.

Mecanismul principal de transmitere este parenteral (orizontal) vertical (de la mamă la făt) și natural (habitual).

Căile de transmitere:

- parenteral;
 - prin intermediul instrumentariului medical insuficient sterilizat (manopere stomatologice, chirurgicale, ginecologice, urologice, endoscopice, angiografii, bronhoscopie, acupunctură);
 - prin injectare de droguri i.v., folosirea repetată sau în colectiv a acelor și seringi. La narcomanii care utilizează droguri i.v., infectarea are loc în 90% din cazuri. În SUA la adolescenți și tineri până la 30 ani HVB acută se depistează în 90% din toate cazurile de hepatită cu virusul hepatic B;
 - infecția profesională cu virusul hepatic B este frecventă la stomatologi, chirurghi, reanimatori, ginecologi, asistente medicale;
 - infectarea pacienților prin contact direct cu personalul medical infectat;

- sângele și derivatele lui (plasmă, mase eritrocitare, trombocitare, leucocitare, fibrinogen, trombină, factorii antihemolitici, concentrarea de factori VIII și IX), frecvența hepatitelor posttransfuzionale a scăzut considerabil după obligativitatea controlului sângelui de la donator la AgHBs;
- transmiterea sexuală până la 30%. La prostituate în 56% din cazuri au fost depistate manifestări de hepatită acută ori au făcut o hepatită virală și dacă ele utilizează droguri i.v., markerii hepatitei virale B au fost depistați până la 75% din cazuri. La homosexuali infectarea cu virusul hepatic B are loc până la 70% din cazuri.
- **Transmiterea verticală de la mamă la făt**, VHB poate fi transmis de la mamă la făt prin trei modalități:
 - antepartum (prin pasajul transplacentar al virusului);
 - Intrapartum (în timpul travaliului, contracțiile uterine produc microtrasfuzii de aproximativ 3 ml sânge de la mamă la făt și în timpul expulziei, prin contactul tegumentelor și mucoasei conjunctivale a nou-născutului cu sânge și secrețiile genitale materne infectate sau ingestia de sânge matern și alte fluide infectate în timpul nașterii);
 - postpartum (prin alaptarea la sân).

VHB trece greu prin placentă, infecția fiind rară (5–10%) în primele trimestre de sarcină, mamele cu AgHBe pozitiv transmit infecția la 90% din copii, cu viremii confirmate după 2 luni de la naștere și stare de portaj după 2–3 luni de viață. Acești copii pot rămâne asimptomatici cu riscul dezvoltării ulterioare de hepatite acute sau cronice.

Calea de transmitere naturală (habituală), transmiterea în familie (intra-familială) sau colectivități, prin contact cu un purtător de AgHBs sau hepatită cronică virală B, prin folosirea în comun a instrumentelor de bărbierit, periuțe de dinți, folosirea obiectelor de igienă personală pentru machiat manichiură, pedichiură, pe cale sexuală. La soți, unde unul este purtător AgHBs, la 50% din cei contactați se determină markerii hepatitei virale B și modificări biochimice, pe când la alți membrii ai familiei numai la 17%.

În cazurile când de rând cu AgHBs se depistează și AgHBe și ADN-polimeraza, reacțiile serologice sunt pozitive în 78%. La acei cu AgHBs și AgHBe absenți în sânge dar cu prezența anti-HBcorIgM, infectarea are loc în 25% din cazuri. Transmiterea prin artropode hematofage (tânțați și alte insecte) constituie o eventualitate posibilă pentru care pledează detectarea de AgHBs în diferite probe de țânțari din Țări din Africa (Kenya, Uganda) din Grecia, din America Centrală.

Factorii de risc asociați cu transmiterea virusului hepatic B:

- transfuzii sau transplantate de la donatori AgHBs pozitivi;
- multiple manopere parenterale;
- nașterea de la mama infectată cu virusul hepatic B;
- administrarea intravenoasă a drogurilor;
- hemodializa;
- traume profesionale cu instrumente medicale contaminate;
- contacte sexuale/habituale cu persoane AgHBs pozitive;
- parteneri sexuali multipli;
- examinarea pacienților cu instrumentar vizual endoscopic contaminat.

Persoanele AgHBs pozitive trebuie:

- să fie considerate potențial infecțioase;
- să fie informate despre riscul potențial de transmitere sexuală;
- să fie informate despre riscul potențial de transmitere verticală;
- să fie informate că nu este contraindicată sarcina sau alaptarea;
- să țină protejate leziunile pielii.

Persoanele AgHBs pozitive nu trebuie:

- să doneze sânge, organe, țesuturi sau spermă;
- să nu permită altor membri ai mediului habitual folosirea obiectelor sale de igienă personală (trusă pentru bărbierit, periuță de dinți, truse de manichiură și pedichiură, prosoape etc);
- personalul medical AgHBs pozitiv să respecte strict cerințele specifice epidemiologice.

Controlul infecției cu VHB constă în:

- vaccinarea a nou-născuților, copiilor și contingentelor de risc;
- screeningul la prezența AgHBs, anti-HBcor sum în sângele, organele, țesuturile și sperma donate;
- testarea personalului medical la AgHBs și anti-HBcor sum și vaccinarea contra VHB;
- asigurarea și respectarea condițiilor de prelucrare și sterilizare a instrumentelor medicale de multiplă folosință;
- înlocuirea instrumentelor de multiplă folosință prin instrumente de unică folosință;
- organizarea corectă a decontării și lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat;

- asigurarea protecției tegumentelor, mucoaselor, ochilor personalului medical la locul de muncă;
- educația după unele standarde de igienă personală și comportament sexual inofensiv a categoriilor de risc.

Receptivitatea este generală, constatându-se mai frecvent la adulți, persoanele cu risc sporit de infectare sunt: bolnavii de hemofilie, pacienții centrelor de hemodializă, cu maladii cronice, care necesită multiple investigații și manopere medicale, toxicomani, contacte sexuale multiple neprotejate și profesional în instituțiile medicale (stomatologi, chirurghi, obstetricieni-ginecologi, medici laboranți, asistente medicale care vin în contact cu sângele).

Imunitatea. Imunitatea postinfecțioasă se formează la 85–90% din persoanele, care au contractat VHB și este durabilă. **Durata imunității postvaccinale – până la 5 ani.**

Patogenia și imunopatologia

Sediul primar de replicare este ficatul și secundar monocitele, limfocitele, fibroblaștii, epiteliul biliar, celulele splenice, celulele musculare netede, acinii pancreatice, ganglionii limfatici, țesutul renal, tiroidele etc. Viremia apare din săptămâna a VI-a de la infectare, iar activarea mecanismelor imunitare umorale și celulare se face înainte de producerea leziunii hepatocelulare (cu 30 de zile).

Infecția cu VHB se realizează frecvent, pe cale parenterală sau prin contact cu secreții și mucoase infectate. După intrarea VHB în sânge, acesta ajunge în ficat, unde se fixează pe receptorii specifici ai hepatocitelor (sau ai altor celule). Virusul pătrunde apoi în hepatocit, virogenează, începând în nucleul hepatocitar și se completează în citoplasmă. Ciclul de replicare a VHB durează 10–12 zile, după care urmează eliberarea extracelulară a virusului, invazia celorlalte hepatocite și a întregului parenchim hepatic, urmată de viremie.

VHB nu determină direct citoliza hepatică, ci prin intermediul reacțiilor imunitare ale organismului, putând fi normale sau patologice. Acțiunea citopatică directă a VHB asupra hepatocitelor nu a fost dovedită; pentru care pledează:

- existența stării de purtător asimptomatic cronic de virus, care se însoțește de o antigenemie abundentă de AgHBs, în contrast cu situația din hepatocitele cronice agresive, cu leziuni intense celulare, în care antigenemia este prezentă în titruri mici sau chiar absentă;

- situația persoanelor cu deficit imunologic, care devin purtătoare cronice asimptomatice de AgHBs, sângele lor fiind extrem de infecțios, fără să prezinte manifestări clinice.

Astfel, în producerea leziunilor hepatocitare și a eliminării hepatocitelor infectate cu VHB un rol important îl joacă imunitatea celulară, care prin limfocitele Th recunosc antigenele virale de pe suprafața hepatocitelor aflate în complexe comune cu complexul major de histocompatibilitate clasa I și β 2-microglobulină și activează limfocitele B pentru sinteza de anticorpi, cu formarea de complexe antigen+anticorp. Rezultă, prin urmare astfel, o acțiune citotoxică (care corelează cu HLA clasa I) dependentă de anticorpi (formați față de proteina hepatocitului și de membrana acestuia), urmată de distrugerea concomitentă a VHB și a hepatocitelor infectate. În mod normal, procesul este controlat de limfocitele Ts, cu acțiune supresoare, în cazul formării excesive de anticorpi și autoanticorpi.

Sistemul imun celular intervine în citoliza hepatocitelor și prin limfocitele K și NK. Activarea limfocitelor NK mărește secreția de γ -IFN, fiind activate mononuclearele periferice și a altor mediatori ai imunității celulare (limfokine). Complexe imune circulante (CIC), formate din AgHBs în exces, VHB și cantități mici de anticorpi anti-HBs (IgM, IgG, IgA) explică apariția de erupții, edeme, artralгии, artrite alergice și manifestările extrahepatice din HVB estimate la 10–20% din cazuri, și anume: glomerulonefrite membranoase, cu depuneri de CIC pe membrana glomerulară și C3 în glomerul, poliartrite nodoase, acrodermatite papuloase infantile, crioglobulinemie, anemii aplastice.

Manifestările extrahepatice ale infecției cu virusul hepatic B sunt dovada multiplicării virale în alte situsuri (mononucleare circulante, inclusiv monocite, limfocite T-CD4 și CD8, neutrofile, măduva osoasă, la purtătorii de AgHBs, celule pancreatice, tegumentare etc).

Modificările morfologice

Macroscopic, ficatul este mărit în volum. Microscopic, tabloul histopatologic este alcătuit dintr-un amestec de 3 tipuri de leziuni:

- leziuni hepatocelulare (grade diferite de degenerescență și necroză);
- modificări reactive (infiltrație cu celule inflamatorii proliferative a celulelor stelate și a altor celule mezenchimale și regenerare hepatoepitelială);
- modificări ale arhitecturii lobului hepatic (distorsiunea cordoanelor de celule hepatice prin fragmentarea trabeculelor și colabarea tramei în zonele necrozate, urmate de regenerare).

Leziunile parenchimotoase degenerative ale celulelor hepatice se prezintă în grade variate, de la intumescența turbure și degenerescență hialină (eozinofilă) cu picnoză nucleară (în formă comună), până la necroză, când celulele sunt lezate și împreună cu nucleul dispar cu totul (în cazuri letale). Unele celule sunt gigantice și multinucleate. Leziunile predomină în zona centrală a lobului în jurul zonei centrale. Leziunile inflamatorii interstițiale sunt formate dintr-o infiltrație difuză, alteori focală, a spațiilor periportale, cu celule mononucleare (limfocite și plasmocite), mai rar granulocite, frecvent histiocite. Spațiile periportale sunt largi, cu edem și prezintă o proliferare a țesutului conjunctiv. Se mai constată o hiperplazie a țesutului reticuloendotelial și o proliferare a celulelor endoteliale capilare.

Colestaza este des prezentă sub formă de trombusuri biliare în canaliculele biliare și pigment în celulele Kupffer și în hepatocite. Modificările lobului hepatic sunt discrete în forma comună a bolii, arhitectura fundamentală rămânând conservată. În formele mai severe, lobulii apar deformați, cu trabecule amputate, dar arhitectura lor fundamentală nu este afectată (rețeaua reticulară se păstrează și în formele fulminante, condiție importantă în asigurarea regenerării și reconstrucției trabeculelor hepatice).

Evoluție. În cazurile, care evoluează spre vindecare, fără sechele, vindecarea histologică este în linii generale paralelă cu cea clinică și biochimică, dar adesea cea histologică poate întârzia un oarecare timp, față de acestea din urmă. Retrocedarea durează 2–3 luni.

În unele cazuri tabloul de hepatită acută regresează mult mai lent, vindecarea histologică, biochimică și clinică realizându-se în 6 luni.

Alteori, procesul de proliferare fibroblastică se intensifică și reticulul lobular este distrus, concomitent cu menținerea unor infiltrații mononucleare și a unor zone de necroză hepatocelulară, aspecte variate de trecere spre hepatită cronică și ciroză.

Clasificarea clinică a hepatitei virale B acute

După formă

I. Tipică:

1. Icterică.

A. Cu sindromul de colestază.

B. Colestatică.

II. Atipică:

1. Anicterică.
2. Frustă.
3. Subclinică.
4. Inaparentă.
5. Portaj.

După gravitate

1. Ușoară.
2. Moderată.
3. Severă.
4. Foarte severă (fulminantă, necroza hepatică acută).

După evoluție

1. Acută (până la 3 luni).
2. Trenantă (4–6 luni).
3. Cronică (cu grad de activitate.)
 - A. Activitate absentă.
 - B. Activitate minimă.
 - C. Activitate moderată.
 - D. Activitate severă.
4. Ciroză hepatică de etiologie virală
 - A. Micronodulară.
 - B. Macronodulară.
 - C. Mixtă.
5. Carcinom hepatic.

Tabloul clinic

Forma icterică. Perioada de incubație durează 50-120-180 zile.

Perioada preicterică. Durata ei este de la 1 până la 4 săptămâni, în medie 1–2 săptămâni. Debutul maladiei este lent cu:

- pierderea poftei de mâncare, greață, vomă 1–2 ori pe zi,
- dureri în rebordul costal drept ori în regiunea epigastrică (sindromul dispeptic),
- oboseală, cefalee, indispoziție generală (sindromul astenic),

- dureri în articulații fără modificări funcționale și organice (sindromul artralgiic). Artralgiile se întâlnesc în 25–30% din cazuri, fiind moderate și mai accentuate seara. Durerile apar în diverse articulații, uneori fiind simetrice, se prezintă drept o manifestare alergică, constând din formarea de complexe imune circulante.

Drept o manifestare alergică se prezintă și erupțiile cutanate sub formă de urticarie și erupții purpurice. Temperatura, de regulă, este normală, mai rar se întâlnește (30–40% din cazuri) febra moderată până la 37,5°C și foarte rar (15%) până la 38,5°C. Durata febrei e de câteva zile. În această perioadă în unele cazuri maladia se manifestă prin prurit cutanat (semn clinic al sindromului de colesta-ză). Frecvent maladia debutează printr-un sindrom mixt.

Unul din semnele precoce ale bolii este modificarea culorii urinei, care devine brună-cenușie, ca berea și se observă cu 1–2 zile înainte de apariția icterului, scaunul (mai rar) poate căpăta o culoare cenușie. La examinarea bolnavului în această perioadă se determină hepatomegalie în 100% din cazuri, uneori splenomegalie (30%).

Perioada icterică se începe cu un subicter scleral, al mucoasei sublinguale, al palatinului dur și moale, apoi pe tegumente. Ea are aceleași stadii ca și în HVA: de creștere a icterului, de platou (de stare) și de declin. La început pielea are o culoare galbenă – deschisă, treptat culoarea se intensifică, atingând maximum la a doua săptămână de la apariție. Cu apariția icterului starea generală nu se ameliorează, ci dimpotrivă, semnele clinice de intoxicație generală (anorexie, greață permanentă, vomă repetată, cefalee, oboseală, dureri în rebordul costal drept etc) se intensifică. Uneori, mai ales în cazuri grave, apar semne hemoragice (peteșii, hemoragii nazale, gingivale, menstruații abundente). Durata perioadei icterice este de 3–4 săptămâni, iar uneori se menține 5–6 și peste.

Afectarea altor organe și sisteme

Manifestările digestive sunt expresia unei inflamații gastrointestinale cu tulburări de tonus și secreție (confirmate prin biopsii, tubaje, examen radiologic și endoscopic).

Manifestările din partea căilor biliare sunt de tip funcțional (kinetică și tonus) și inflamatorii (coledocite, papilite, oddite).

Afectarea pancreasului constituie o manifestare frecventă în cadrul hepatitei virale B acute, atât în ceea ce privește funcția exocrină, cât și cea endocrină.

Manifestări cardiace sunt prezente (50–70% din cazuri) sub formă de modificări electrocardiografice pasagere (modificări ale undei P, tulburări de conducere atrioventriculară aplatizări și chiar negativări ale undei TS), bradicardie, hipotonie cu expresie clinică discretă.

Manifestări renale. Inflamația de tip interstițial, discretă și reversibilă, iar în unele cazuri glomerulonefrită membranoasă.

Manifestările neurologice se manifestă prin: apatie, astenie, stare depresivă sau irascibilitate. Meningite, nevrite, mielite – apar excepțional.

Manifestările psihice (encefalopatie hepatică) în formele severe cu insuficiență hepatică acută.

Manifestările cutanate: erupții scarlatiniforme, urticariene sau purpuricee.

Perioada de declin a icterului se caracterizează prin următoarele: icterul scade, hepatomegalia se retrage, pofta de mâncare revine.

Perioada de convalescență se caracterizează prin ameliorarea stării generale: icterul dispare, culoarea urinei și a scaunului devin normale. Se mai pot păstra asemenea semne clinice cum ar fi: dureri ori senzație de greutate în rebordul costal drept, slăbiciune generală moderată.

Forma icterică cu sindromul de colestază (se depistează în 5–10% din cazuri). Se caracterizează prin prezența simptomelor de colestază (icter pronunțat, prurit cutanat chinuitor, subfebrilitate) și modificarea indicilor biochimici de colestază (bilirubina, colesterolul, fosfataza alcalină,

5 nucleotidaza, GGT, β -lipoproteidele). Activitatea ALAT 12–14 mmol/h/l.

Forma icterică colestatică se întâlnește rar, la 1-5% din pacienți. Icterul (determinat de bilirubinemie înaltă) se menține peste 30–40 zile. Se caracterizează prin prezența simptomelor de colestază clinice și biochimice (ca și în forma cu sindromul de colestază). Activitatea ALAT, ASAT nu se modifică ori se micșorează, uneori se normalizează.

HVB acută forma trenantă (procesul infecțios se menține peste 3 luni până la 6 luni). Ea se întâlnește în 7,8 – 15 – 20% din cazuri manifestându-se prin trei forme clinice:

- **forma trenantă manifestă, ce** se manifestă prin simptomatologie clinică și biochimică caracteristică perioadei acute: icter, hepato și splenomegalie, hipertransaminazemie;
- **forma trenantă persistentă** ce se caracterizează prin simptome caracteristice perioadei de convalescență, icterul este absent, se constată hepatomegalie, uneori splenomegalie, testele biochimice cu o regresie lentă;

- **forma trenantă undulantă** (recidivantă, cu recrudescențe) evoluează cu mai multe intensificări și regresii clinice și biochimice, uneori numai biochimice.

Forme clinice

Forma frustă. Se caracterizează prin subictericitatea sclerelor. Simptomatologia clinică este mai săracă și simptomele prezente sunt de o durată mai scurtă decât în forma ușoară a maladiei. Bilirubinemia nu depășește 23–25 mkmol/l, fracția generală cu prezența fracției directe până la

90–98%. Ficatul, de regulă, este mărit la toți bolnavii.

Forma anicterică se caracterizează prin lipsa completă a icterului. Celelalte simptome se întâlnesc mai rar cu o intensitate mai mică și o durată mai scurtă decât în forma frustă. Indicele bilirubinei nu depășește limitele normale, conținând în 50–60% fracția directă. Ficatul este mărit în 95–98%.

Forma subclinică. Tabloul clinic este absent. Ficatul are dimensiuni normale. Bilirubina e normală. Prin puncție-biopsie se depistează modificări pasagere ale ficatului (hepatocitelor) și, deci, se decelează o creștere moderată și de scurtă durată a activității enzimelor (1–2 săptămâni) și dereglări imunologice. Este confirmată prin modificări biochimice (ALAT, ASAT), virusologice și serologice

Forma inaparentă. Nu numai tabloul clinic este absent, dar și modificările morfologice și, deci, indicii sindromului de citoliză sunt normali. Forma inaparentă va fi confirmată prin teste virusologice și serologice.

Formele subclinice și inaparente, de regulă, se depistează în focare la persoanele, care au fost în contact direct sau indirect cu bolnavii cu infecția prin virusul hepatic B.

Portaj de AgHBs acut și cronic.

La purtători simptomatologia clinică, modificările morfologice și biochimice sunt absente, pentru medicul clinician este foarte important de a diferenția pe adevărații purtători „portaj sănătos” de bolnavii de hepatită virală B cronică, unde manifestările clinice sunt neevidente.

Frecvența formelor clinice

Forma icterică – 30-40%; Forma anicterică – 30-40%; Forma subclinică și inaparentă - 10–20%

După gravitate: Forma ușoară – 20%; Forma moderată – 60%; Forma severă – 20%; Forma fulminantă – 1%.

Forma ușoară. Simptomele de intoxicație generală sunt moderate, cu o durată de 1–2 săptămâni, ficatul cu 2–3 cm sub rebordul costal drept, nivelul bilirubinei până la 85 mkmol/l, ALAT 10–12 mmol/h/l, proba cu timol și sublimat normale, indexul de protrombină –70–80%.

Forma moderată. Se manifestă prin simptome ale sindromului dispeptic (greață, vomă, scade pofta de mâncare, dureri în rebordul costal drept), cu apariția icterului simptomatologia clinică nu se ameliorează, nivelul bilirubinemiei crește până la 175 mkmol/l, protrombina 60–70%, ficatul 2–5 cm și revine peste 2 luni.

Forma severă. Simptomele de intoxicație generală sunt accentuate (slăbiciune generală marcantă, adinamie, anorexie, greață permanentă, vomă repetată, insomnie, dureri în rebordul costal drept, vertijuri, astenie), hemoragii nazale, gingivale, erupții hemoragice, ficatul 4–5 cm, dureros la palpare, bilirubina – peste 175 mkmol/l, protrombina 50–60%

Diagnosticul

Diagnosticul de HVB suspectat pe baza datelor clinice și epidemiologice necesită precizare prin teste de laborator. Datele clinice, care pledează în favoarea HVB, sunt: perioada lungă de incubație, perioada preicterică prelungită, ce se exprimă prin astenie, artralgie, greață și vomă, pierderea poftei de mâncare, dureri moderate în hipocondrul drept, urina de culoare închisă și scaun suriu, febră discretă, mărirea ficatului în volum. Aceste fenomene se accentuează progresiv până la instalarea fazei de stare.

Din anamneza epidemiologică se va constata: contacte cu bolnavi de HVB, contacte profesionale, posibilități de inoculare parenterală (manopere medicale cu risc de transmitere a virusului hepatic B, hemodializă, injecții cu seringi de frecventă utilizare, intervenții stomatologice, ginecologice, urologice, transfuzii de sânge sau derivatele lui etc.). În intervalul de 50–180 zile, frecvențarea frizeriilor, a cabinetelor cosmetologice, contact habitual, sexual cu bolnavi cronici ori purtători de AgHBs.

Testele biochimice de laborator includ determinarea bilirubinei, care în HVB crește considerabil. Testele enzimatiche pun în evidență leziunile celulare hepatice (citoliza), care eliberează în sânge o serie de enzime: ALAT, ASAT, F1FA, urocaninaza, SDH, izoenzimele LDH_{5'}, MDH_{3,4'}, A_{3'}, teste de coagulare, care au valoarea de a aprecia severitatea bolii (protrombina, β-lipoproteidele, proba cu sublimat etc.); testele uzuale în diagnosticul diferențial cu icterul mecanic (fosfataza alcalină, 5-nucleotidaza, colesterolul, β-lipoproteidele).

Testele specifice pun în evidență numeroși markeri ai prezenței infecției cu virusul hepatic B și anume: AgHBs, AgHBe și anti-HBe, anti-HBcor IgM și anti-HBcor IgG.

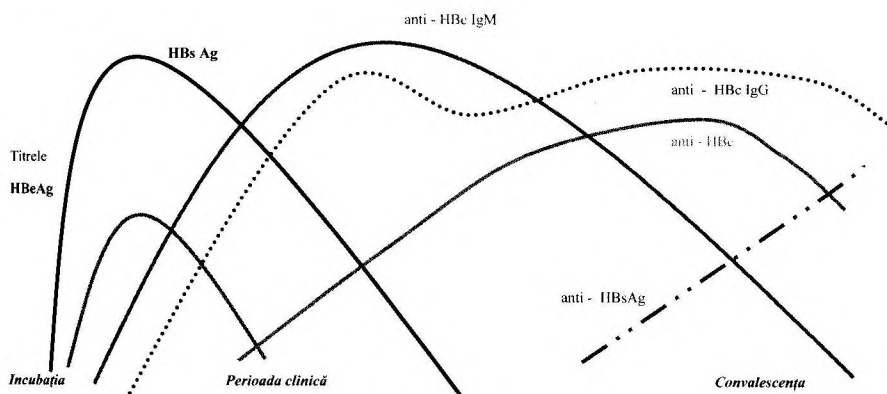


Figura 6. Markerii serologici ai HVBA

În evoluția normală a HVB AgHBs este depistat din perioada de incubație cu 4–8 săptămâni înainte de debutul clinic al bolii. Obținerea unor rezultate negative pentru AgHBs nu înseamnă și infirmarea diagnosticului de HVB. În aceste cazuri **numai decelarea de anti-HBcor IgM**, unicul indicator al infecției acute, permit de a confirma diagnosticul de hepatită virală acută.

Tabelul 6. Markerii VHB și semnificația lor

Markerul	Semnificația diagnostică
Ag HBs	Purtător VHB; nu întotdeauna infectiv
Ag HBe	VHB în stare replicativă; infectivitate
Ag HBx	VHB în stare replicativă; infectivitate. Util în cazurile Ag HBe negative.
Ag HBc (în țesut)	VHB în stare replicativă; infectivitate
ADN-polimeraza	VHB în stare replicativă; infectivitate
Anti-HBc IgM	În titru ridicat exprimă persistența infecției. În titruri mici și asociat anticorpilor anti-HBs exprimă instalarea imunității. În titruri mici și izolat exprimă dispariția anticorpilor anti-HBs.
Anti-HBs	Imunitate

Depistarea de AgHBs și AgHBe are o deosebită importanță nu numai pentru prezența unei infecții cu HVB, dar și pentru infecțiozitatea sângelui (bolnavi, purtători) și de test de prognostic.

Determinarea ADN-VHB reprezintă markerul cel mai fidel al infecției cu VHB. Prezența de ADN viral în ser permite evaluarea adecvată a replicării virusului hepatic B.

Diagnosticul diferențial

În perioada preicterică – HVB se va diferenția cu: toxiiinfecțiile alimentare, diskinezii biliare, reumatism, poliartrită neinfecțioasă, purpură reumatoidă, nevroze.

În perioada icterică se pun numeroase probleme de diagnostic diferențial. Urmează să se efectueze diferențierea între cele trei mari categorii de icter: ictere hepatice (parenchimotoase), ictere posthepatice (mecanice) și ictere prehepatice (hemolitice).

Ictere hepatice. Diferențierea trebuie făcută cu hepatitele virale de altă etiologie A,D,E, C,F,G, hepatita determinată de virusul EBV (mononucleozică), de virusurile citomegalic, herpetic, febrei galbene, adeno - și enterovirusuri.

Hepatitele bacteriene cu sau fără icter pot apărea în: febra tifoidă, salmoneloze, tuberculoză, sarcoidoză, leptospiroză, sifilisul secundar etc.

Hepatitele toxice cuprind o mare varietate de afecțiuni hepatice însoțite sau nu de icter: hepatita alcoolică, în urma utilizării diverselor substanțe nocive, medicamentoase (tetraciclină, rifampicină, izolanidă, etionamidă, fenotiazinele, anabolizantele de sinteză, anticontracepționale, antitiroidiene, antidiabetice, anestezice).

Icterele mecanice pot decurge cu obstrucție completă sau incompletă a căilor biliare: litiaza biliară, neoplasm hepatic sau a căilor biliare, neoplasm al pancreasului, al papilei fater etc.

Ictere prehepatice cuprind maladii produse prin criză de hemoliză: ictere congenitale (sindromul Jilbert, sindromul Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, Rotor); ictere hemolitice prin enzimopatii eritrocitare, prin factori infecțioși (virali, bacterieni), toxici sau imunologici. La gravide HVB trebuie diferențiată de colestaza intrahepatică de sarcină (hepatitoza colestatică a gravidelor), steatoza acută de sarcină (sindromul Sheehan) și diverse ictere de natură infecțioasă.

Particularitățile evoluției hepatitei la persoanele de vârstă a treia

- În SUA și Europa HVB acută după vârsta de 65 de ani se întâlnește rar.
- Mai frecvent se întâlnesc formele ușoare și subclinice.
- Debutul maladiei cu simptome ale sindromului de colestază (fosfotaza

alcalină, colesterolul sunt mărite considerabil).

- Markerii replicării virale AgHBe și ADN VHB se decelează în titre mici ori sunt absenți.
- Mortalitatea în formele fulminante crește concomitent cu vârstă.
- Portajul de AgHBs după o HVB acută este de până la 60% (în vârsta tânără până la 10%).
- Evoluția spre hepatocarcinomă este mai frecventă până la 927 cazuri la 100000 locuitori (la vârsta 30–39 este de 197 la 100 000).

Prognosticul și sechele

1. Vindecare (în decurs de 1,5–2 luni) 85–90%.

2. Consecințe:

- a. convalescență prelungită;
- b. hepatomegalie;
- c. manifestarea postvirală a sindromului Jilbert;
- d. afectarea căilor biliare (inflamatorie, diskinezie);

3. Continuarea procesului infecțios:

- a. forma trenantă (3–6 luni);
- b. stare de purtător cronic asimptomatic – 5-8%;
- c. hepatita cronică cu activitate 0, minimă, moderată, severă–3-5%;
- d. ciroza hepatică 0,5–1%;
- e. carcinom hepatocelular 0,4–2,2%.

Complicații

- insuficiență hepatică acută;
- glomerulonefrită membranoasă sau proliferativă;
- sindrom gianoffi-croști;
- miocardită și vasculită;
- anemie aplastică cu pancitopenie și trombocitopenie izolată;
- colecistite, colangite.

Tratamentul

1. Repaos la pat.

2. Regim dietetic.

În linii generale tratamentul hepatitei virale B trebuie să fie mai atent, mai complex și mai prelungit decât în hepatita virală A și adaptat formelor clinice.

Cu cel mai bun tratament existent nu pot fi controlate, în mod satisfăcător, cele două manifestări majore ale hepatitei virale: hepatita cu evoluție în necroză acută și hepatită cu evoluție spre hepatită cronică.

Tratamentul va fi efectuat pe baza următoarelor principii:

- a) Orice caz de hepatită virală B trebuie considerat drept potențial sever și în primele 2–3 săptămâni se va respecta o conduită foarte atentă: examen clinic de 2 ori pe zi, teste de laborator repetate, pentru determinarea precoce a unei necroze acute hepatice.
- b) Tratamentul trebuie individualizat în funcție de forma clinică, de starea de nutriție, de prezența de noxe hepatice.
- c) Tratamentul trebuie început cât mai precoce.
- d) Toate măsurile terapeutice vizează: protejarea ficatului de solicitări funcționale mari și de noxe hepatice supraadăugate, sprijinirea regenerării celulelor hepatice, corectarea reacțiilor inflamatorii intense, a icterului intens și a altor dezechilibrări funcționale.

Tratament patogenic Terapia de detoxifiere va fi indicată în formele moderate și severe prin perfuzie intravenoasă: sol. glucoză 5%, sol. clorură de sodiu 0,9%, sol. ringer lactat, lactosol, trisol, acesol, dextran, hepasol, arginină-sorbitol, albumină 5–10–20%. Volumul de lichide pentru 24 ore în forma moderată va fi egal cu 30–50 ml/kg, iar în formele severe – 70–100 ml/kg.

Hemostatice vor fi indicate în prezența sindromului hemoragic, care mai frecvent se întâlnește în formele severe și va include etamzilat (dicenon) 12,5%–2 ml i.m. sau/ori i.v. de 3–4 ori în zi; menadionă (vitamina K) 1% 1 ml de 3 ori/zi i.m.; sol. calciu gluconat 10%–10 ml i.v.; sol acid aminocaproic 5%–200 ml perfuzie i.v.

Hepatoprotectoare. În Clinica de Boli infecțioase s-a recomandat drept un remediu excelent **riboxina (inosina)**, care se prezintă ca o substanță anabolică de origine nesteroidă și cu un predecesor al ATF. Se încadrează activ în sinteza nucleotidelor, având concomitent și funcție antioxidantă. În formele ușoare 600–800 mg/zi în 3 prize, în formele moderată și severă intravenos lent sol. 2%–10 ml timp de 10–15 zile. În formele, care evoluează cu steatoză, ar fi binevenite **fosfolipidele esențiale**, ce intervin la refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, proteic și funcția detoxifiantă a ficatului, restabilește și păstrează structura celulară a ficatului și a sistemelor enzimatice fosfolipid-dependente. Vitaminele din componența preparatului devin parte integrată a coenzimelor participante la diverse procese metabolice. În formele ușoare esențiale se administrează câte 2 capsule de 2–3 ori în zi în for-

mele moderate și severe se administrează i.v. 10–20 ml (e de dorit ca conținutul fiolelor să se amestece cu sângele pacientului în proporție de 1:1).

Pacovirina, preparat autohton, elaborat de savanții din RM, C.Spănu și P. Chintea, este glicozid furostanolic obținut din semințe de tomate, manifestă acțiune hepatoprotectoare, imunomodulatoare, antioxidantă și antivirală. Se indică câte o comprimată de 2 ori pe zi înainte de mese timp de 10–15–30 zile.

Antifibrinolitice și antiproteaze vor fi indicate în formele severe. Sol de aprotonină 100.000–400000 UI/zi în perfuzie i.v.

Enterosorbenți. Enterodeza – este un preparat asemănător cu hemodeza predestinat administrării orale. Se indică în doze 5,0x1–3 ori zi timp de 1 săptămână; **polifepan** – este administrat oral înainte de mese câte 1–2 lingurițex 3–4 ori/zi timp de 1 săptămână; enterosgel–câte 15 g (o lingură de pulbere) de 3 ori pe zi cu 1,5–2 ore până la mese sau cu 2 ore după mese.

Spasmolitice. **Drotaverină** (No-Spa) comp. 40 mgx1–3 ori/zi per os sol. injectabilă 40 mg/2 ml i.m. ori/sau i.v.; **sol. papaverină** 2%–2 ml s/c i.m.

Odeston 200–400 mg de 3 ori/zi înainte de mese; **duspatalin** 200 mg înainte de mese 2 ori zi (dimineața și seara) timp de 1–2 săptămâni

Coleretice Se indică în perioada de declin a icterului. **Choliver** 2–4 comprimate de 3 ori/zi înainte de mese; cholagol 5–10 picături de 3 ori/zi cu o jumătate de oră înaintea meselor; cholaflox câte o linguriță de ceai la o ceașcă de apă fierbinte de 3 ori/zi înainte de mese.

Ameliorarea procesului de digestie. Festal, mezim forte 10.000, kreon 10.000, kreon 25.000, kreon 4000 câte 1–2 dr x 3 ori/zi în timpul meselor.

Protecția mucoasei gastrice prin antisecretoare. **Quamatel** câte 20 mg de 2 ori/zi (dimineața și seara) ori/sau 40 mg, **ranitidină** 150 mg de 2 ori/zi (dimineața și seara) ori/sau i.v. soluție injectabilă 50 mg/2ml.

Tratamentul formelor colestatice. Dieta. Se indică alimente, care posedă proprietăți cholechinetice; morcov, varză, căpșune, mere, pepene verde, uleiuri vegetale, rație alimentară în 5–6 prize.

Heptral - se utilizează în tratamentul hepatitelor colestatice în scopul stimulării proceselor metabolice. Doza nictimerală 800–1600 mg per os și parenteral stimulează procesele metabolice. Manifestă acțiune coleretică și colecistochinetică, are proprietăți detoxifiante, regenerative, antioxidante, antifibroze și neuroprotective. Înlătură colestaza intralobulară, favorizează detoxicarea acizilor biliari, crește conținutul acizilor biliari sulfatați și conjugați cu taurină, ceea ce le mărește solubilitatea și eliminarea lor din hepatocite, apoi din urma sulfatării din organism cu urina. Deci, în hepatita virală acută B va fi administrată preponderent în formele cu colestază și co-

lestactice; intern, intramuscular sau în perfuzie intravenoasă. Primele 2–3 săptămâni câte 400–800 mg/zi i.v. lent sau i.m. Pulberea se dizolvă numai în solventul alăturat (soluție de L-lizină). Pentru terapia de menținere câte 800–1600 mg/zi per os în perioadele dintre mese, preferabil în prima jumătate a zilei. Durata tratamentului de menținere este de 2–4 săptămâni. Contraindicații–sarcina (trimestrele I și II), lactația, vârsta sub 18 ani.

Ursofalk (acid ursodeoxicolic) este un constituent normal al bilei umane, însă conținut în concentrații foarte mici. Formează complexe cu acizii biliari, reduce concentrația colesterolului în bilă prin micșorarea absorbției lui intestinale sin-tezei hepatice și excreției biliare. Mărește solubilitatea colesterolului în bilă prin formarea cu el a unor cristale lichide. Reduce indicele litogen al bilei, măbind concentrația acizilor biliari în ea. Manifestă efect coleretic și hepatoprotector. Dizolvă parțial sau total calculi colesterolici biliari. În hepatita virală acută B în formele cu coleastă și colestatice 10 mg/kg/zi, înainte de culcare, fără întreru-pere, timp îndelungat

Din vitamine se prescriu: vitamina A (retinol), vit. E (tocoferol) ori forma com-binată aevit, vit. B₁₂.

Remedii, care ameliorează pruritul, – antialergice: atarax, clemastin, raditen, fencarol etc. Se recomandă *absorbenți ai acizilor biliari*–colesteramin și bilignin. Ambele preparate au o masă moleculară mare, nu se dizolvă în apă, fiind rezis-tenți la enzimele aparatului digestiv, acționează la nivelul lumenului intestinu-lui. Cholesteramina se indică în doza de 4 gr, bilignina de 5–10 gr, în 3 prize, cu 30–40 minute până la mese. Alte remedii vor fi administrate cu 30–60 min până la administrarea absorbenților.

Polifepan este un adsorbent insolubil în apă. Se administrează oral, înainte de mese câte 1–2 lingurițe de 3–4 ori/zi.

Se dizolvă extempore, se amestecă în decurs de 2 minute cu 100 ml apă, se bea încet.

Enterodeza este asemănător cu hemodeza, predistinat administrării orale. Se indică în doze de 2,5–5,0 g x1–3ori/zi în funcție de vârstă. Se dizolvă extem-pore, cu 100 ml apă potabilă fiartă (se permite adaos de zahăr).

Rifampicina. Mecanismul de acțiune se studiază. 600 mg o dată în zi.

Carbolen 1,0–1,5 (4–6 pastile) de 3 ori/zi după mese cu 1,5–2 ore

Tratamentul etiologic

Luând în considerare faptul că vindecarea în HVBA are loc în 85–90% din cazuri, tratamentul antiviral va fi aplicat în cazurile de cronicizare a procesului

infecțios. Care formă, de regulă, evoluează spre cronicizare? Formele ușoare. Pacientul cu HVBA se monitorizează clinic, biochimic și virusologic și dacă după o lună de tratament patogenic ameliorare clinică, biochimică și virusologică nu se obține, se inițiază tratament antiviral combinat: interferoni și analogi nucleozidici. Peginterferon alfa 2a (pegasys) 180 micrograme (Firma LaRoche), administrat o dată pe săptămână s.c.+ lamivudină 100 mg/zi, administrat pe cale orală. Durata tratamentului 3–6 luni ori roferon A 5 MU/zi sau 10 MU x 2/săptămână + lamivudina 100 mg/zi.

Lamivudina nu trebuie să fie folosită în monoterapie în HVBA, ținând cont de riscul apariției mutantei YMDD.

Din grupul interferonilor face parte și peginterferon alfa 2b (pegintron), firma Schering – Plough. Pegintron se administrează în doze de 1,5 sau 1,0 micrograme/kg s.c. o dată pe săptămână ori intron A 5 MU/zi sau 10 MU/2/săptămână + lamivudină. Durata tratamentului 3–6 luni.

Alți analogi nucleozidici:

- **Adefovir – dipivoxil.** Exerciță acțiune atât asupra virusului sălbatic, cât și asupra celui rezistent la lamivudină sau ganciclovir. Doza eficientă este de 10 mg/zi.
- **Famciclovir.** Este un prodrug al pencilovirului. Exerciță acțiune inhibitorie asupra replicării VHB, dar cu efect tranzitoriu – 500 mg/zi.
- **Entcavir.** Este un analog carboxilic al guanozinei cu acțiune inhibitorie asupra funcției ADN-polimerazei-VHB. Se administrează în doze de 0,1 mg/zi.
- **Emtricitabina.** Este un derivat, 5-fluorinat al lamivudinei. Spre regret, este inactivă asupra mutantelor YMDD rezistente la lamivudină și poate genera mutante rezistente, asemănătoare celor produse de lamivudină.
- **Clavudina.** Este un analog pirimidinic, care acționează după trifosfatare, inhibând ADN-VHB polimeraza. Se administrează în doze de 100 mg/zi.
- **L-nucleozide.** Sunt nucleozide naturale în configurația β -L din această clasă făcând parte: L-deoxitimidina (L-dT), L-deoxicitidina (L-dC) și L-deoxiadenozina (L-dA). Toate au efect puternic, selectiv și specific de inhibiție asupra hepadnavirusurilor.

Tratamentul combinat: interferon + imunomodulatorii ori/sau inductori de interferon. Sunt utilizate preparate din timus: timozin, timalin, tactivin, tamerit, timactid, timogen, timoptin, amixină și cicloferon.

Imunomodulatori

- **Timozina a1 (thymalfasin-zidaxin)** promovează reconstituirea răspunsului imun, stimulează diferențierea celulelor stem, mărește numărul de celule NK, CD4 și CD8 și sporește răspunsul imun de tip Th2, având și o acțiune antivirală directă, prin creșterea expresiei moleculelor HLA clasa I pe celulele infectate și de inhibare a replicării virale. Se administrează în cantitate de 900 micrograme/m² suprafață corp, de 2 ori pe săptămână 3–6 luni.
- **Timalin (Thymalin).** Se administrează intramuscular 5–10 mg/zi timp de 5 zile (la o cură de tratament 30–100 mg). Pulberea se dizolvă în 1–2 ml soluție fiziologică (sol NaCl 0,9%). Pastile 1–2 / zi timp de 3–10 zile. Durata tratamentului – 6 luni.
- **Tactivin.** Flacoane de 1 ml 0,01%, soluție transparentă, incoloră. Se administrează subcutan în partea superioară a m. deltoid (de regulă, spre seară) 40 micrograme la 1m² de suprafață a corpului (1–2 micrograme/kg) timp de 5–14 zile timp de 3–6 luni.
- **Tamerit (Tamerite).** În flacoane, care conțin 0,1 g tament. Se administrează i.m. 100 mg nictimeral, se dizolvă în 2 ml apă distilată sterilă timp de 10 zile, apoi 100 mg o dată la două zile – 15–20 injecții.
- **Timactid (Thymactide).** Tablete a câte 0,25 mg se administrează 1 pastilă sublingval, o dată în zi până la mese cu interval de 4 zile. Pentru o cură de tratament 5–7 pastile. Tratament repetat peste 1–2 luni
- **Timogen (Thymogen).** Flacoane a câte 0,0001 (0,01 mg), fiole 0,01% 5 ml. Se administrează a câte 50–100 mg i.m. timp de 3–10 zile.
- **Timoptin.** Flacoane a câte 5 mg (conțin 100 mg timoptin). Se administrează subcutan (conținutul flaconului se dizolvă în 0,5–1 ml soluție fiziologică. Doza–70 micrograme la 1 m² de suprafață corporală (100 micrograme). Cura de tratament 4–5 injecții la interval de 4 zile. Aceasta poate fi repetată la fiecare lună până la 6 luni.

Inductori de interferon

Amixin (Tiloron). Tiloronul stimulează sinteza de interferoni alfa, beta și gama în organism, în special celulele epiteliale intestinale hepatocite, limfocite T și neutrofile. Preparatul manifestă acțiune imunomodulatoare și antivirală, stimulează formarea de anticorpi, reduce gradul de imunosupresie, restabilește raportul T-helper/T-supresor, este eficient contra infecțiilor virale: hepatită, gripă, herpes. Mecanismul acțiunii antivirale constă în inhibiția sintezei proteinelor vi-

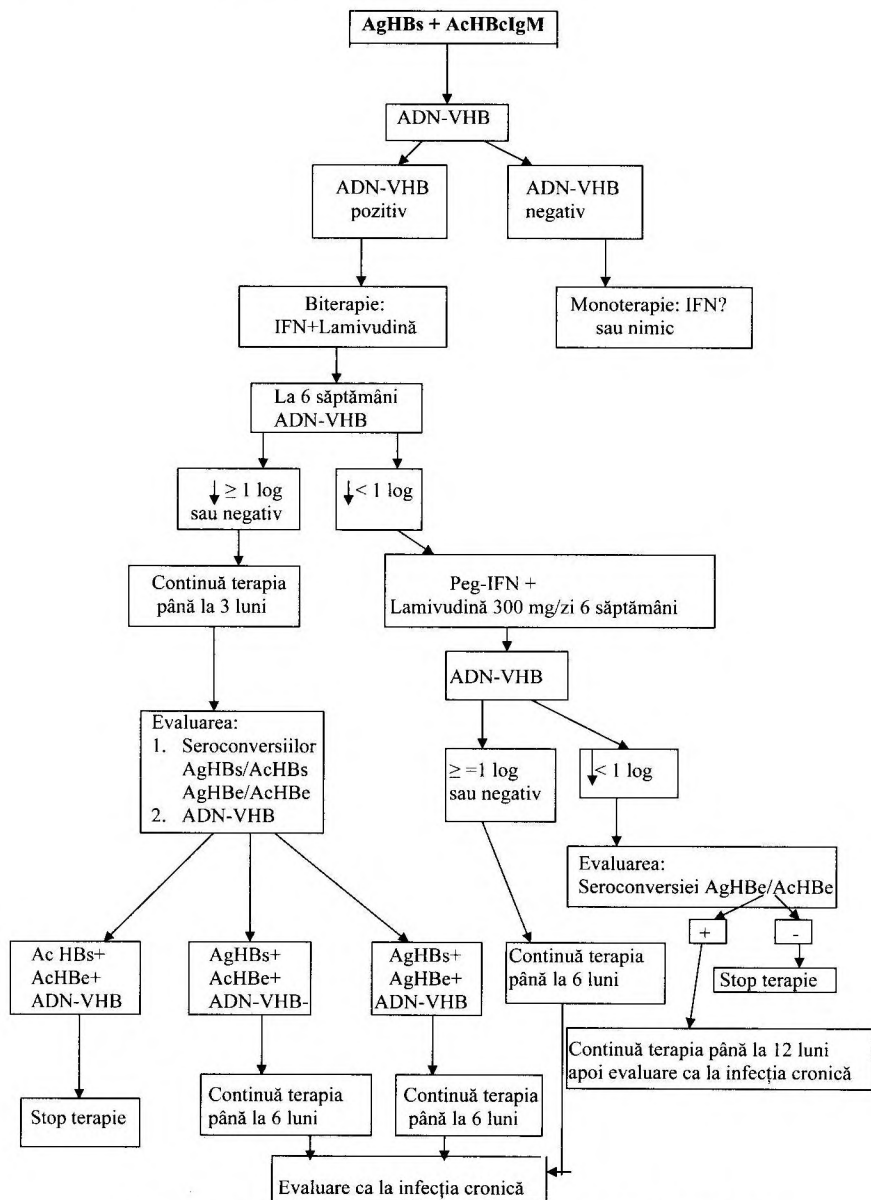


Figura 7. Algoritm de monitorizare și tratament al infecției virale B

rale specifice în celulele infectate și stoparea reproducerii virusurilor. Preparatul se administrează intern după mese primele 2 zile câte 125 mg, apoi câte 125 mg la fiecare 48 ore. Cura de tratament este de 16 comprimate. În forma trenantă, prima zi se administrează câte 125 mg de 2 ori pe zi, apoi câte 125 mg odată la 48 ore, în total 20 comprimate

Cicloferon. Cicloferonul reprezintă acridonacetat de meglumină, un inductor oligonuclear de interferon cu acțiune imunostimulatoare, antivirală, antiinflamatoare. Principalele celule producătoare de interferon sunt macrofagele, limfocitele T și B. Acțiunea se manifestă în special în splină, plămâni și mușchii scheletici. Este indicat în forma trenantă a HVBA după următoarea schemă: 450 mg (3 pastile) o dată în zi în 1-zi, 2,4,6,8,10,13,16,19,22 zi de tratament, dacă ADN-VHB este pozitiv, tratamentul continuă până la 3 luni, 450 mg (3 pastile) peste 48 ore. Se prescrie cicloferon în fiole 12,5%–2 ml. În HVBA se administrează i.m. 2 ml în 1 zi, 2,4,6 și a 8 zi. În HVBA forma trenantă – 4 ml i.m. în 1,2,4,6,8,10,13,16,19 și a 22–a zi.

Tratamentul formelor trenante

Preparate antivirale. Interferonii pegilați+analogi nucleozidici și nucleotidici–6 luni.

Hepatoprotectoare. Silimarina– 140 mg on 2 prize dimineața și seara după mese; **ursofalc** – 2 capsule seara la culcare; **Esențiale** – 2 capsule on timpul mesei on 3 prize; **hepatofalc**–planta –140 mg de 2 ori on zi; **Fosfogliv** – 2 capsule on 3 prize 3–6 luni.

Antioxidante. Tri-V-plus. Compoziție: Vit. A,E,C și microelementele Zn, Seleeniu cu efect antioxidant. Un comprimat - o dată în zi.

Imunomodulatorii. Timozina α 1, timalin, tactivin, timogen,timoptin

Inductori de interferoni. Amixin, cicloferon.

Dispensarizare

Regulile de externare din spital:

Vor fi aceleași ca și în HVA. Depistarea de AgHBs în perioada de convalescență nu prezintă o contraindicație pentru externare.

Recomandările necesare la externare sunt aceleași ca și în HVA, numai regimul dietetic se va respecta timp de 12 luni, uneori și mai mult. Durata pierderii temporare a capacității de muncă în HVB va fi de la 16 până la 25 zile după externare din spital.

Supravegherea dispensarică. Convalescenții după HVB vor fi supravegheați de către medicul infecționist ori medicul de familie peste 1,3,6,12 luni de la externare, în caz de cronicizare – o durată mai lungă. În limitele indicate ei vor trece controlul medical și testele de laborator (determinarea bilirubinei, ALAT, ASAT, probei cu timol, sublimat, în cazuri necesare și fracțiile proteice, prezența AgHBs).

Convalescenții după HVB se scot de la evidență, dacă nu se cronicizează și AgHBs nu se mai depistează. În cazul în care AgHBs se depistează, ei vor sta la evidență atât timp, cât acest marker se decelează.

Purtătorii de AgHBs vor trece un control clinic și de laborator (biochimic și serologic) o dată în 6 luni. Dacă rezultatele examenului la AgHBs sunt negative pe parcursul anului, ei vor fi controlați de 5 ori la acest antigen peste 2–3 luni și dacă rezultatele vor fi negative ei vor fi scoși de la evidență.

Profilaxia specifică se face prin vaccinare (imunizare activă) și prin administrare de imunoglobulină specifică (imunizare pasivă).

Vaccinarea este indicată:

- nou-născuților;
- tuturor copiilor și adolescenților, care nu au fost vaccinați;
- contactilor din focar, în absența contraindicațiilor;
- subiecților aflați în grupe de risc crescut de infectare:

1. Personalul medico-sanitar, studenții la medicină;
2. Pacienții cronici ai secțiilor de hemodializă;
3. Bolnavii cu hemofilie sau alte patologii, care frecvent au transfuzii ale derivatelor sanguine;
4. Receptorii de transplant înainte de transplant;
5. Partenerii sexuali, persoanele de contact cu subiecți cu AgHBs și AgHBe pozitivi, depistați curînd;
6. Indivizii cu parteneri sexuali multipli;
7. Pacienții cu patologii sexual transmisibile, diagnosticate recent;
8. Persoanele HIV infectate;
9. Bolnavii suferinzi de boli cronice de ficat fără markerii VHB;
10. Pacienții, care au suferit leziuni cu potențial infectant;
11. Emigranții și călătorii din arii geografice cu endemicitate înaltă în infecția cu VHB.

Se utilizează vaccinul hepatic B – **ENGERIX B care** este o suspensie sterilă, ce conține antigenul major de suprafață (AgHBs), purificat, al virusului, produs prin tehnica ADN-ului recombinat, absorbit pe hidroxid de aluminiu:

- o doză de vaccin de 20 mcg (în 1 ml suspenție) conține 20 mcg Ag HBs;
- o doză de vaccin de 10 mcg (în 0,5 ml suspenție) conține 10 mcg Ag HBs;
- doza de 20 mcg este destinată administrării la adulți și copii cu vârsta de peste 15 ani;
- doza de 10 mcg este destinată administrării la copii cu vârsta de până la 15 ani, inclusiv și nou-născuților.

Scheme de primovaccinare:

- o schemă rapidă cu vaccinarea la 0–1–2 luni și o doză de rapel la 12 luni;
 - o schemă cu interval mai mare între a 2 și a 3 doză la 0–1–6 luni și o doză de rapel peste 5 ani;
 - o schemă în situații excepționale (cazul persoanelor, care călătoresc în zone cu endemicitate crescută, leziuni cu ace contaminate etc) 0–7–21 zile. O doză de rapel la 12 luni de la prima doză.
- Vaccinarea nou-născuților se începe de la naștere (maternitate), fiind posibile primele două scheme de primovaccinare

Mod de administrare. Engerix B se administrează i.m. în regiunea deltoidiană la adulți și copii și în porțiunea antero-laterală a coapsei la nou-născuți și copiii mici. În mod excepțional, vaccinul poate fi administrat subcutan, la pacienții cu trombocitopenie sau alte tulburări hemoragipare.

Efecte adverse. La locul inoculării: dureri tranzitorii, eritem, indurație.

Rare: fatigabilitate, febră, indispoziție, simptome pseudogripale, vertij, cefalee, parestezie, grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, artralгии, mialгии, erupții, prurit, urticarie.

Foarte rare. Anafilaxie, boala serului, sincopă, hipotensiune, paralizie, neurită, encefalită, meningită, artrită, eritem multiform.

Profilaxia specifică pasivă se obține prin administrarea de imunoglobuline umane specifice hiperimune anti-HVB, cu titruri de anticorpi anti-HBs 1/100000, din plasma unor donatori selectați. În doze de 0,05–0,08 ml/kg (maximum 5 ml), se asigură protecția anti-VHB de 4–5 săptămâni. Profilaxia după expunere la infecție se face cu imunoglobulinele umane specifice hiperimune anti-HVB, în primele 7 zile (sau după 48 ore, în cazul înțepăturii cu un ac contaminat), cu o doză de 0,07 mc/kg. După contact sexual cu un partener AgHB-pozitiv se administrează în doze de 0,06 ml/kg, fiind protejat în primele 14 zile.

Nou-născuților din mame cu AgHBe prezent li se administrează imunoglobulinele umane specifice anti-HVB (0,5 ml), la 48 ore de la naștere (protecție 70–80%) urmată de 0,5 ml vaccin anti-HVB simultan sau după 7 zile de viață.

Profilaxia nespecifică a hepatitelor virale B,C și D acute

Măsurile față de sursa de infecție: Bolnavii cu hepatită acută virală B,C și D se izolează (spitalizare obligatorie în secțiile sau spitalele de boli infecțioase). Persoanele, care au fost în contact cu bolnavul, vor fi examinați clinic, biochimic (bilirubina, ALAT, ASAT, protrombina, proba cu timol), serologic (determinarea markerilor AgHBs, anti-HBcor IgM , anti-HBcor sum, anti-HVD IgM, anti-HVD sum, anti-HVC IgM, anti-HVC sum) și instrumental (examen ultrasonor al organelor cavității abdominale).

Măsurile față de căile de transmitere:

- Utilizarea utilajului medical (seringi, pipete, scarificatoare etc.) de unică folosință (jetabile).
- Respectarea normelor de sterilizare a instrumentarului medico-chirurgical.
- Organizarea corectă a lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat.
- Protecția efectivă a tegumentelor, mucoaselor personalului medical la locul de muncă prin asigurarea cu trei seturi de echipament personal, în funcție de specificul activității profesionale.
- Să nu utilizeze obiecte de igienă personală: lamă/aparat de ras, periuța de dinți, trusă de manichiură și pedichiură, pe care le folosesc alte persoane, evitarea contaminării jucăriilor, biberoanelor.
- Limitarea transfuziilor de sânge și derivatele lui, în situații de strictă necesitate.
- Dacă doresc să-și facă tatuaje sau *piercing*, să apeleze la un specialist autorizat, care să garanteze utilizarea instrumentarului steril.
- Reducerea până la maximum în instituțiile medicale a practicării investigațiilor parenterale și injecțiilor neargumentate.
- Evitarea înțepăturilor accidentale cu ace contaminate în cazul unui astfel de accident, este recomandat ca persoana respectivă să își facă testul pentru depistarea anticorpilor anti-VHB.
- Folosirea prezervativului pentru protejarea infectării cu VHB pe cale sexuală.
- Testarea la prezența AgHBs, anti-HBs a donatorilor de sânge și plasmă, spermă, țesuturi, cornee, organe.
- Educația sanitară a populației pentru informarea privind simptomatologia HVBA, a riscului de infectare și măsurilor de profilaxie.
- Femeile infectate cu virusurile hepatice B,C și D trebuie să știe că riscul de transmitere a acestuia de la mamă la făt, deși redus (până la 10%), există.

- În situația nedorită a consumului de droguri injectabile trebuie evitată utilizarea în comun a seringilor.
- Instituțiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice) să fie asigurate cu aparataj necesar pentru sterilizarea garantată a instrumentarului și mai eficace utilizarea acestuia de o singură folosință.
- În caz de accidentare prin înțepare sau stropire se recomandă: favorizarea sângerării, spălarea abundentă cu apă, aplicare de dezinfectante, timp de 5 minute sub formă de comprese sau în ploaie, cu clorhexidină 0,05%, alcool etilic 70%, apă oxigenată 3%.

HEPATITA VIRALĂ C ACUTĂ

Hepatita virală C este o boală infecțioasă acută sau cronică, antroponoză, provocată de virusul hepatic C (VHC) cu mecanismul de transmitere parenteral, care se caracterizează prin afectarea ficatului și a altor organe și sisteme (hematologice, renale, endocrine, dermatologice, neuro-musculare, articulare, oculare și salivare), manifestându-se clinic prin simptomele a trei sindroame: dispeptic (scăderea poftei de mâncare, jenă ori dureri în rebordul costal drept, greață, vomă), astenie (somniaolență ori insomnie, cefalee moderată, oboseală, fatigabilitate), artralgie (dureri în articulații).

Hepatita virală C acută (HVCA) constituie o problemă majoră de Sănătate Publică. În întreaga lume, circa 170 milioane de persoane, aproximativ 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 noi cu virusul C a fost estimată la 1–3 cazuri la 100.000 persoane anual. Evident, incidența reală a infecției noi cu VHC este mult mai mare (majoritatea cazurilor fiind asimptomatice). S-a constatat că la 80% din cei care au contractat virusul hepatic C, maladia evoluează în formă asimptomatică, amănifestă (adică din 100 de persoane care au contractat virusul C forma acută se întâlnește în 20% din cazuri). HVCA pe parcursul a mai multor ani era inclusă în hepatita „Non A non B”, care ulterior după depistarea în 1988 de o echipă de cercetători de la firma Chiron a unui nou virus cu tropism hepatic specific VHC.

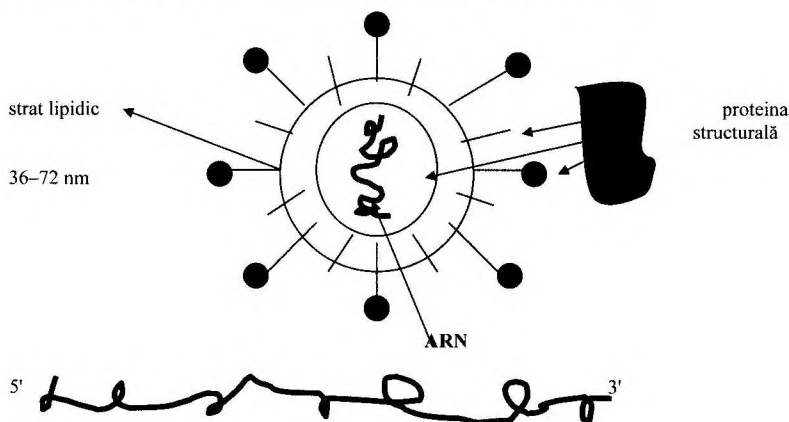


Figura 8. Structura virusului hepatic C

Etiologie. Virusul hepatic C a fost clonat în 1988 din plasma cimpanzeilor infectați cu acest virus. 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 denga virus.

Anvelopa virală cuprinde un strat lipidic și proteinele anvelopei, care înconjoară capsida ("core"), structură, care include acidul nucleic viral.

Tabelul 7. Structura VHC

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

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

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

Extremitatea 5' noncodantă este conservantă și cu cele 324 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 (E_1 și E_2) 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 nonstructurale dintr-un precursor) și genele NS4-5, codate pentru ARN-polimeraza ARN-dependență.

Proteinele genomului (C_{22} pentru regiunea C, C_{33c} pentru NS3, C_{100} și 5.1.1. pentru NS4 și NS5 pentru regiunea NS5) sunt folosite în detectarea anticorpilor anti-HVC în diagnostic. Proteina C_{200} reprezintă o fuziune de proteine, cuprinzând C_{33c} și C_{100-3} . 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- C_{22-3} 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- C_{100-3} semnifică începutul limitării infecției acute. Nivelele titrului anticorpilor anti- C_{22-3} pot fi menținute crescute o perioadă considerabilă de timp, titrurile anticorpilor anti- C_{33c} , anti NS5 și anti- C_{100-3} scad treptat.

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

Tabela 8. Tipurile și subtipurile genomice ale VHC

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

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:

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

Okamoto a clasificat VHC în grupuri, subgrupuri, subtipuri, izolate și quasispecii. El descrie 9 grupuri, 23 subgrupuri, 52 izolate în revista *Intervirology*, 1994.

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. Studii de **Kinetică virală** au relevat potențialul replicativ ridicat al VHC: zilnic se produc $4 \times 10^{10} - 1 \times 10^{13}$ copii cu $T_{1/2} = 1,5-4,5$ ore și turnover-ul de 97–99,9%, ceea ce înseamnă că într-o singură zi întreaga populație a VHC se reînnoește. În comparație cu virusul HIV (numărul noilor virioni apăruiți 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.

Se apreciază 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 anul 1960, genotipul 3 cunoaște o rapidă și largă răspândire la consumatorii de droguri pe cale i.v. De asemenea tendința de diversificare 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 9. 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

Serotipul 1b (72%) este cel mai frecvent pentru Europa, SUA și Australia și determină infecții posttransfuzionale, infecții recurente la persoane cu transplant hepatic și cu viremii înalte, modificările citopatice favorizând evoluția cirogenă.

Variabilitatea genomică este modalitatea prin care VHC, reușește să persiste în organismul uman, scăpând de acțiunea sistemului imun și determinând evoluția cronică a bolii.

Viabilitatea virusului hepatic C în mediul ambiant la acțiunea factorilor termici și substanțelor dezinfectante este aceeași ca și la VHB.

Epidemiologie

Hepatita virală cu virusul C constituie o problemă de sănătate publică mondială. În întreaga lume, circa 170 milioane de persoane, aproximativ 3% din populația mondială, sunt infectate cu virusul hepatic C, iar 3–4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice noi cu virusul C a fost estimată la 1-3 cazuri la 100.000 persoane anual. Evident, incidența reală a infecției noi cu VHC este mult mai mare (majoritatea cazurilor fiind asimptomatice).

Republica Moldova este o zonă endemică nu numai pentru hepatitele B și D, dar și C. În ultimii ani în RM s-a constatat o scădere lentă a morbidității prin infecția acută cu virusul hepatic C. În anul 2005 au fost înregistrate 111 (4) cazuri, în anul 2006 – 111 (3) cazuri, în anul 2007 – 101 (2) cazuri. Aportul în studierea HVCA în RM și-au adus savanții C.Andriuță, S.Țibuleac, V.Pântea, Rodica Gilca, S.Rață.

Prevalența anticorpilor anti-VHC la donatorii voluntari de sânge este de:

- 0,01–0,05% în Canada, nordul Europei și nordul SUA;
- 0,5–1,5% în Japonia, bazinul Mării Mediterane și sudul SUA;
- 3,5–6,4% în unele regiuni din Africa;
- 4,3% în Republica Moldova, în cercetările din ultimii ani ai secolului XX – 5-6%

Sursa de infecție – omul bolnav (forme asimptomatice, cronice, acute)

Infecția VHC se transmite:

- parenteral;
- habitual;
- sexual;
- vertical (de la mamă la făt).

Principala cale de transmitere este parenterală:

- prin injectare de droguri i.v. folosind repetat sau în colectiv aceleași ace și seringi (28–70%) se infectează adolescenții 15–17 ani și tinerii în vârstă de 18–29 ani;

- Manopere medicale: stomatologice, chirurgicale, ginecologice, angiografii, endoscopii, acupunctura și nemedicale: tatuaj, manichiură, pedichiură cu utilizarea instrumentarului de multiplă folosință;
- la hemodializații cronici și hemofilici politransfuzati, infecția cu VHC apare la 2% (înainte de introducerea testelor anti-VHC și a distrugerii virusului prin încălzire 60–90% dintre bolnavii hemofilici erau anti-VHC pozitivi);
- infecția profesională cu VHC (1–5%) este frecventă la stomatologi, chirurghi, reanimatori, ginecologi, asistente medicale și în alte specialități în care se vine în contact cu sângele pacienților;
- transfuzii de sânge și derivatele acestuia. Frecvența hepatitelor post-transfuzionale a scăzut considerabil, dar 80–90% din totalul lor sunt determinate de VHC.

Transmiterea VHC prin transfuzii de sânge a scăzut considerabil prin controlul donatorilor, dar se menține acolo unde nu există posibilități materiale pentru efectuarea testărilor. Prezența în sânge a ARN-VHC la persoanele cu anticorpii anti-VHC cu valori normale ale transaminazelor justifică considerarea acestora ca fiind potențial infecțioși.

- **Calea habituală:** infectarea intrafamilială de la persoana bolnavă sau purtătoare de VHC, folosirea în comun a aparatului de ras, periștelor de dinți, seringilor și acelor, truselor de manichiură sau a oricăror obiecte tăioase, prin contacte sexuale neprotejate; manopere nemedicale cu instrument contaminat insuficient sterilizat în instituțiile de deservire socială (bărbierit, manichiură, pedichiură, tatuaje, găurirea lobilor urechilor pentru portul cerceilor, instalarea verigilor în ombelic, buze, limbă etc) și modalități de ritual.
- **Calea sexuală** joacă un rol secundar în transmiterea VHC datorită nivelului redus al VHC în spermă și secreția vaginală (5–10%):
 - prostituate – 6%;
 - heterosexuali – 4%;
 - homosexuali – 3%;

Transmiterea verticală de la gravidele cu viremii înalte cu VHC este rară (10%):

- infecția perinatală poate fi posibilă (3–9%);
- alaptarea este mai puțin riscantă.
- VHC se transmite prin organele transplantate. Astfel 85–100% din recipienții unui organ ARN VHC pozitiv transplantat fac infecția VHC.

În 20–40% din cazuri calea de transmitere a infecției VHC rămâne necunoscută.

Receptivitatea este generală. Sunt considerate receptive la infecția cu VHC toate persoanele, care nu au suportat hepatita virală C în nici una din formele sale.

Imunitatea după infecția acută este tranzitorie, strict specifică și cu slab efect protector.

Patogenie

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

În favoarea mecanismului lezional direct citopatic pledează:

- apartenența VHC la familia flavivirusurilor recunoscute pentru potențialul lor citotoxic ridicat (febra galbenă);
- corelația dintre masa virală hepatică infectantă și gravitatea leziunilor hepatice;
- prezența corpilor acidofili și absența infiltratului limfocitar în zonele de necroză hepatocitară;
- distribuția pătată a zonelor de necroză;
- evoluția paralelă între ALAT și replicarea VHC, independent de prezența infiltratului inflamator;
- reducerea paralelă a ARN VHC și ALAT la 4–6 săptămâni de la începerea tratamentului cu IFN.

Mecanismul lezional indirect, mediat imunologic, este susținut de numeroase fapte.

- s-au evidențiat anticorpi anti-nucleari (ANA), anticorpi anti-mitochondriali (AMA), anticorpi hepato-renali, anti-microsomiali (LKM), anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (SLA), anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA);
- s-au vizualizat agregate limfoide dense cu centrul germinativ, celule dendritice și limfocite B activate înconjurate de limfocite T helper și T citotoxice/supresoare activate. Majoritatea limfocitelor T intrahepatice sunt LTC restricționate HLA I față de antigenele VHC;
- limfocitele T citotoxice provenite de la bolnavii HC VHC lizează în culturi de celule hepatocitele autologe restricționate HLA I, în timp ce hepatocitele alogene nerestricționate HLA sunt ignorate;

- deși răspunsul imun celular limitează temporar efectul citopatic a VHC, în majoritatea cazurilor se constată progresiunea leziunilor hepatice datorită persistenței VHC. Persistența VHC este rezultatul eludării sistemului imun de către VHC prin intermediul mutațiilor genomice, a particulelor virale defective, a localizărilor extrahepatice.

Modificările morfologice în hepatita acută virală tip C

În ductele portale și biliare se evidențiază infiltrate limfoide, iar în citoplasma hepatocitelor-copușculi eozinofilici caracteristici (tip Mallory), mai rar întâlniți în hepatitele cronice (20%). Infiltrate sau agregate limfocitare din ductele portale sau biliare, ca și modificările de steatoză din citoplasma hepatocitelor, sunt aspecte frecvente, încă din stadiile incipiente ale hepatitei acute virale de tip C.

Depunerile de fier (scor 1–4) la nivelul celulelor sinusoidelor, în hepatocite și în ductele portale sunt prezente la 70% din hepatitele de tip C.

Tabloul clinic

Clasificarea clinică e identică cu cea din HVBA. După formă se disting forme: tipice (icterică cu sindromul de coleastăză și colestatică, atipice (anicterică, frustă, subclinică, inaparentă și portaj); după gravitate (ușoară, moderată, severă și fulminantă); după evoluție – acută (până la 3 luni), trenantă (4–6 luni), cronică (peste 6 luni), ciroză hepatică și hepatocarcinom.

Forma acută se întâlnește în 10–20% din cazuri. Mai frecvent se depistează formele anicterice. HVC acută forma icterică în RM ocupă de la 3,4% până la 17,8% din structura morbidității totale prin hepatitele virale.

Perioada de incubație variază de la 7–140 zile și peste. În HVC acută post-transfuzională 7–50 zile.

Perioada prodromală (preicterică) durează de la 3–4 până la 10–15 zile și peste. Se manifestă prin debut lent cu:

- senzație de disconfort digestiv;
- astenie și indispoziție generală;
- artralgii;
- hepatomegalie, ficatul sensibil la palpare;
- splenomegalie (mai rar);
- urină întunecată;

- scaun aholic;
- uneori poate să fie ascensiune termică;
- prurit izolat ori asociat cu alte simptome.

Perioada de stare (icterică) se caracterizează:

- prin apariția icterului cu o intensitate variabilă de la subictericitate până la icter franc și intens, cu o durată de la câteva zile, până la 1–2 luni;
- urina hiperchromă cu aspect de “bere brună”;
- scaun decolorat;
- simptome de intoxicație generală cu o manifestare moderată ca și în HVB acută;
- hepatomegalie de regulă;
- splenomegalie (mai rar).

Icterul are o perioadă de intensitate de 5–10 zile, menținându-se în platou câteva zile, mai rar, săptămâni, după ce scade în decurs de 10–20 zile.

În formele ușoare icterul durează câteva zile, în cele severe și colestatice se poate prelungi peste 30 de zile.

Formele icterice pot evolua cu coleastă ori cu sindromul de coleastă, ușoare și moderate mai frecvent, forma severă mai rar și forma foarte severă foarte rar. Formele atipice au aceeași simptomatologie ca și în HVBA.

Particularitățile evoluției hepatitelor acute virale la persoanele de vârstă a treia

- HVC acută se întâlnește mai frecvent (în SUA – 74%, Izrael – 72%, Franța – 60%);
- anti – HVC se întâlnește la donatori mai frecvent (2,5% peste 60 ani și 0,6% la vârsta 18–28 ani – Italia);
- tipul 1b se întâlnește mai frecvent (82,3% la pacienții cu vârsta peste 60 ani și 30,8% la pacienți cu vârsta până la 40 ani – Italia, Franța);
- HVC acută evoluează cu forme ușoare cu o simptomatologie nespecifică acestei maladii;
- debutul cu simptome ale sindromului de coleastă (fosfatasa alcalină, colesterolul frecvent mărite);
- evoluția spre forme cronice până la 90%, la pacienții cu HVC cronică evoluează spre ciroză până la 60%;
- formele fulminante se dezvoltă mai rar;
- formele severe se întâlnesc mai frecvent în HVC cronică;

- mai frecvent ciroza se întâlnește la vârsta de 65 ani iar hepatocarcinoma – la 70 ani;
- titrul ARN VHC la pacienții de vârsta a treia este mai mare decât la pacienții tineri.

Manifestările extrahepatice

Manifestările extrahepatice au un mecanism autoimun, cu formarea de complexe imune circulante (CIC), formate din virus și anticorpi specifici, depuse și în alte diferite localizări:

- hematologice (crioglobulinemie mixtă, anemie aplastică, limfoame nonhodgkiniene, trombocitopenie idiopatică);
- renale (glomerulonefrită, nefropatii tubulointerstițiale, sindrom hepato-renal);
- endocrine (hipo sau hipertirioidism, tiroidită Hashimoto, diabetul zaharat);
- dermatologice (vasculită necrotizantă cutanată, porfirie cutanea tarda, lichenul plan, eritem multiform, eritem nodos, malacoplakia, urticarie, prurit izolat);
- oculare și salivare (sialadenită, uveită, ulcer cornean Mooren);
- neuromusculare (neuropatii periferice);
- articulare (artrite reumatoide, artrite/artralgi);
- altele (osteodistrofia hepatică, fibroza pulmonară, vasculită pulmonară, cardiomiopatie hipertrofică, sindrom antifosfolipidic, granuloame, hepatite autoimune tipl și II).

Diagnosticul infecției cu VHC se face pe date clinice, epidemiologice și investigații de laborator (molecular biologice și biochimice).

Date clinice debut lent, cu simptome de oboseală, fatigabilitate, greață, uneori vomă, dureri în rebordul costal drept, dureri în articulații. Datele epidemiologice sunt semnificative, dacă există o anamneză parenterală etc. Modificările biochimice cu hipertransaminazemie de 10–15 ori față de normă, testele de disproteinemie, concentrația protrombinei și altele derând cu investigațiile molecular biologice și serologice confirmă diagnosticul de HVCA.

Diagnosticul de laborator

Diagnosticul molecular-biologic include determinarea ARN-VHC (viremia) ARN-VHC se determină prin:

- tehnica de amplificare b-ADN (branched-chain);
- tehnica PCR (polymerase chain reaction).

Amplificarea prin hibridizare b-ADN (sau c-ADN) poate fi corelată cu modificările histopatologice, dar este mai puțin sensibilă nedetectând viremiile joase.

Testul PCR evidențiază ARN-VHC, confirmând infecțiozitatea la persoanele cu anticorpi anti-VHC.

ARN-VHC poate fi detectat în sânge după **1–2 săptămâni de la infectare**, metoda fiind foarte sensibilă (evidențiază 2000 copii genomice/ml PCR poate fi și cantitativă (nested) sau RT-PCR, care amplifică extremitatea 5' a genomului, secvențele nucleotidice ale regiunii fiind conservate la majoritatea tulpinilor virale izolate. Hibridizarea produselor RT-PCR pe benzi cu oligonucleotide specifice de tip permite diferențierea tipurilor și subtipurilor de VHC.

ARN-VHC poate fi capturat cu ADN-oligomeri complementari regiunii genomice 5' și amplificate ulterior prin b-ADN sensibilitatea metodei, fiind de 350 000 echvalenți genomici/ml.

PCR este indicat pentru diagnosticul hepatitelor acute la seronegativi, la nou-născuți din mame infectate sau pentru monitorizarea tratamentului antiviral; pentru diagnosticul infecției cu VHC la imunodeprimați, hemodializați sau cu transplant hepatic, pentru diagnosticul HC.

Determinarea calitativă a ARN-VHC

Reprezintă cea mai bună metodă pentru documentarea infecției active cu VHC și face apel la tehnici de amplificare. Determinarea calitativă a ARN-VHC este utilă la pacienții anti-VHC-negativi în principal la cei imunocompromiși, care au simptomatologia de hepatită cronică, la subiecți la care se suspectează prezența unei infecții virale C sau la cei anti-VHC pozitivi cu valori normale ALAT.

Testul calitativ pentru determinarea ARN-VHC este pozitiv în infecțiile acute și cronice virale C, cu două excepții:

- pacienții în faza de refacere după infecția acută C, la care nivelul ARN-VHC fluctuează marcat și poate deveni chiar nedetectabile sau
- la pacienții în stadiile finale ale bolii hepatice, determinate de virusul C la care viremia scade sub pragul de detecție.

Determinarea cantitativă a ARN-VHC

Are indicații pentru monitorizarea predicției răspunsului terapeutic și pentru identificarea pacienților nonrăspunzivi la tratamentul antiviral. Tehnicile foarte

sensibile de tipul amplificării mediate de transcripție au un prag foarte înalt de detecție (5–10 UI/ml) și pot fi utilizate pentru depistarea viremiei reziduale minime, la sfârșitul tratamentului, acesta fiind un factor predictiv pentru recăderile postterapeutice și servind pentru identificarea pacienților, care ar necesita eventual prelungirea tratamentului antiviral.

Testele de amplificare au unele limite:

- gradul mare de variabilitate între laboratoarele care utilizează sisteme improvizate;
- lipsa standardizării testelor utilizate pentru determinările cantitative ARN-VHC;
- o serie de variabile, care includ condiții improprii de stocare a serului, contaminarea mostrelor, primerii utilizați, contaminarea produsului de amplificare sau eficiența sistemelor de detecție postamplificare.

Din acest motiv, în prezent se recomandă utilizarea sistemelor comerciale standardizate pentru determinarea cantitativă.

Genotiparea

Nu este utilă pentru diagnosticul infecției, dar are un rol determinant în ghidarea terapiei antivirale și în predicția răspunsului.

- **Prin imunofluorescență** s-au pus în evidență antigenele VHC în mononucleare și în hepatocite.
- **Prin ELISA determinarea antigenului core al VHC.**

Primele test– sisteme C “Ortho Antibody to Core Antigen (Murine Monoclonal) ELISA Test Sistem” și Imucheck F-HCV Ag Core Kokusai) pentru determinarea Ag Core VHC au apărut în anul 1999, care au constatat:

- posibilitatea decelării Core Ag VHC în ser și plasmă;
- specificitatea decelării Core Ag VHC;
- prezența Core AgVHC la subiecții seronegativi prin anti-VHC;
- frecvența (90,3%) determinării Core AgVHC în serurile cu prezenți anti-VHC și ARN-VHC;
- o corelare directă dintre concentrația ARN-VHC și decelarea Core AgVHC;
- micșorarea “ferestrei negative” de la momentul infectării până la decelarea anti-VHC.

S-a constatat că Core Ag VHC se decelează în 88% din cazuri (n=24) în a doua zi după determinarea ARN-VHC și mai timpuriu (în medie 26 zile) până la apariția de anticorpi anti-VHC.

Diagnosticul serologic. Examenul serologic evidențiază anticorpi specifici virali, care sunt capturați pe proteinele recombinante ale VHC. Seroconversia

apare după 7–31 săptămâni de la infectare prin transfuzii de sânge („fereastra imunologică”) ori la a 20–150-a zi (în medie la a 50-a zi [Toyoda H, Fucuda Y, Haykawa T et al. Am. J. Gastroenterol, 1999, Aug], anticorpilor fiind puși în evidență prin teste **ELISA (enzyme linked immunosorbent assay)** cu confirmarea prin **RIBA (recombinant immunoblot assay)**. Testele ELISA sunt specifice și sensibile pentru determinarea anticorpilor anti-VHC corespunzător proteinelor structurale (C22-3) și nestructurale (C 33 c C 100).

Aceste teste sunt de 3 generații și anume:

- testele ELISA de generația I pun în evidență anticorpi față de un singur antigen recombinat, care corespunde regiunii de fuziune NS4 (C100). Anti-C100 apar după 4–6 luni până la 1 an de la infectare și au tendința să scadă;
- testele ELISA din generația a II au incluse două antigene recombinante noi (Ag core și AgNS3) și detectează anticorpi față de proteina core (C) - Ag C22-3 și proteina nestructurală NS3-Ag C-33-c (echivalenții proteinei de fuziune C 100).

Anticorpilor anti-C 33 apar după 11 (maximum 20) săptămâni de la infectare. Aceste teste permit, în 93% din cazuri, diagnosticul precoce al hepatitei acute cu VHC (după 12 săptămâni de la debutul clinic), anticorpilor față de antigenele C și NS3 de tip IgM fiind detectați înaintea celor de C100-3.

- testele ELISA din generația a III-a au încorporat în plus antigenul recombinat corespunzător regiunii NS5.

la monitorizarea anticorpilor anti-HVC este necesară cunoașterea capacității imunogene a antigenelor virale. Au imunogenitate crescută NS4 (C 100-3) și P 22 (din capsidă), importantă în **diagnosticul formelor cronice**.

Imunogenitatea este dominată la gr 70 (produsă de E2/NS1), folosită pentru genotiparea VHC, sau este nespecifică pentru NS5 (polimeraza), gr. 31 (E1) și NS2.

Pentru diagnosticul formelor asimptomatice este necesară evidențierea anticorpilor față de antigenele: core (anti-VHC core IgM și IgG), nestructurale (anti-VHCNS3, NS4, NS5) și de înveliș (anti-HCV envelope).

Se consideră că pentru diagnosticul formelor cronice sunt informative indicele de decelare a anticorpilor față de antigenele nestructurale NS4 și NS5).

În evitarea unor rezultate fals pozitive (după administrarea de sânge, care conțin anticorpi anti-HVC) se efectuează testul de confirmare RIBA de generația III-a, cu antigene recombinante NS3, C 100 și NS5.

Pentru confirmarea importanței diferitor metode de diagnostic în diagnosticul precoce al HVCA.

La catedra **Boli Infecțioase FPM** s-a făcut un studiu comparativ în primele 2 săptămâni de la debut, concomitent s-a investigat ARN-VHC (la 22 genotipurile VHC), prin PCR anti-VHC IgM anti VHC sum și spectrul anti-VHC prin ELISA la 35 pacienți.

Rezultate: ARN-VHC a fost decelat la 35 pacienți (100%) titrul de la 800.000 copii/ml până la 3.800000 copii/ml. Genotipurile 1b la 21 pacienți (95,5%) și 2a la 1 pacient (4,5%). Anti-VHC IgM a fost pozitiv la 20 (57,1%) pacienți, anti-VHC sum la 4 (11,4%). Spectrul anti-VHC a fost studiat la spitalizare fiind pozitiv în 80% din cazuri și peste 6 luni de la externare în (68,6%).

Tabelul 10. Spectrul anti-VHC la pacienții cu HVC acută la spitalizare și peste 6 luni de la externare a convalescenților

Spectrul anti-HCV	La spitalizare (n=35)			Peste 6 luni (n=35)		
	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

Din tabel e evident că la 80,0% dintre pacienții investigați la spectrul anti-VHC față de proteinele structurale și nestructurale (preponderent anti-NS1-NS3 A și B) au fost pozitive, iar față de proteinele NS4A și B numai la 4 (11,4%) și față de NS5 anticorpi nu s-au format. Investigațiile efectuate peste 6 luni au demonstrat că la pacienții la care procesul infecțios a avut o evoluție **favorabilă spre vindecare anti-NS4A și B și anti-NS5 nu s-au format**, iar titrul anti-NS1-NS3A+B a fost în descreștere. Prezența anticorpilor în regiunea NS4A și B în titre

mai mari peste 6 luni de la externare față de titrele de la debutul maladiei semnifică formarea unui proces infecțios cronic. Absența anti-NS5 la debutul maladiei și pozitivarea lui după 6 luni de la externarea convalescenților prezintă un prognostic nefavorabil indicând evoluție spre cronicizare.

Diagnosticul biochimic

- indicii sindromului de citoliză directe și indirecte (ALAT, ASAT, bilirubina, monofosfatfructozaldolaza, difosfatfructozaldolaza, sorbitdehidrogenaza, MDH4, LDH5, A3, protrombina);

- indicii sindromului de colestază (fosfataza alcalină, GGTP, β -lipoproteide, 5-nucleotidaza, colesterolul);

- indicii sindromului mezenchimal inflamator (proba cu timol, cu sublimat, γ -globulina etc).

Diagnosticul diferențial atât în perioada preicterică, cât și în cea icterică se va face cu aceleași maladii ca în hepatita virală B acută.

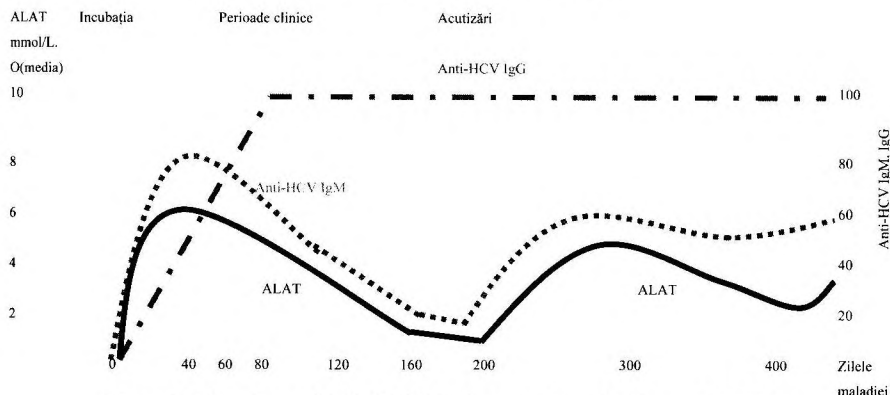


Figura 9. Dinamica activității ALAT și a frecvenței markerilor anti-HCV IgM și IgG în hepatita virală C acută cu cronicizare

Prognosticul și sechelele

Studii prospective controlate histologic au demonstrat că:

- 10–30% dintre bolnavii infectați cu VHC se vindecă;
- 70–90% – evoluează spre cronicizare într-un ritm mai lent decât în cazul infecției VHB.

S-a observat o rată mai mare a **cronicizării** infecției la pacienții care achiziționează infecția la o vârstă mai avansată. Într-un studiu recent s-a demonstrat că rata **cronicizării** la indivizii sub

20 ani a fost de 30%, în timp ce subiecții peste 20 ani au avut o evoluție cronică în 76% din cazuri (Hoofnagle SH Course and aut come of hepatitis C. Hepatology 2002; 36: 5 21-5 29)

Sexul. Femeile au o evoluție spre cronicizare mai scăzută decât bărbații. Estrogenii inhibă sinteza citokinei TGF- β implicată în procesul de fibrogenază.

Rasa. Infecția cronică este mai frecventă la populația afro-africană. Acești pacienți prezintă și un răspuns mai slab la terapia antivirală cu IFN.

Astfel intervalul mediu de timp scurs de la debutul infecției cu VHC până la apariția:

- hepatitei cronice (HC) – este de 14–18 ani;
- cirozei hepatice (CH) – de 20–22 ani;
- carcinom hepatocelular (CCH) – 25–28 ani.

După un interval mediu de urmărire de 12 ani HC VHC evoluează către:

- CH în 10–20% de cazuri;
- CCH în 15% de cazuri.

Complicațiile:

- anemii severe de tip aplastic;
- crioglobulinemie tipul 2 IgM monoclonale și factor reumatic de tipul 3 IgG policlonale;
- insuficiența renală acută;
- afectarea căilor biliare (colecistită, colangită, diskinezia căilor biliare).

Tratamentul: Regim la pat, dietetic și tratamentul patogenetic ca și în HVBA. Luând în considerare că procentul de cronicizare este mare (50–90%) tratamentul de elecție trebuie să fie cel antiviral. Tratamentul formelor trenante la fel ca în HVBA.

Tratamentul precoce antiviral al infecției acute cu VHC are scopul de a scădea riscul trecerii spre cronicizare.

Ca și în forma cronică a hepatitei cu VHC, tratamentul combinat interferon+copegus (ribavirină, rebetol) este de elecție.

Primele studii (Almasio, Mirto S, Malleo C. et al.. 1991; Ohnishi K., Nomura F., Nakana M. 1991; Omata M., Yokosuka O., Takano S. et. al 1991) au utilizat α și β

interferoni în doze de 3-4,5 mln UI i.m. ori/sau s.c. de 3 ori pe săptămână timp de 1 lună rezultatele erau evaluate conform indicilor biochimici (normalizarea activității ALAT). După 6 luni de la sfârșitul tratamentului ALAT este normală la 50-75% din cei tratați.

Ulterior Calleri G., Collombatto M., Gozzelini M. et al (1998) au utilizat aceeași schemă de tratament cu interferon alfa-2b, dar cu monitorizarea biochimică (ALAT și ASAT) și virusologică (determinarea ARN-VHC) de la 6 până la 22 luni cu transaminaze normale și ARN-VHC nedetectabil în 25% din cazuri.

Tratamentul antiviral de scurtă durată a condus la apariția recăderilor, ceea ce a sugerat prelungirea tratamentului până la 3 luni. În mod global o meta-analiză situează nivelul de răspuns complet la 73% (3 MU 3 ori/săptămână, 3 luni) față de 35% (grupul de control și nivelul prelungit la 1 an la 60% comparativ cu 33% (Poynard T).

Pentru mărirea eficienței terapiei antivirale cu IFN-alfa sau evidențiat 3 direcții:

- mărirea duratei tratamentului cu interferon până la 6 luni cu menținerea regimului standard de tratament: 3 MU 3 ori/săptămână;
- utilizarea dozelor de 6 MU 3 ori/săptămână timp de 3-6-12 luni;
- utilizarea dozelor de inducție (3-6-10 MU) a interferonului zilnic timp de 4-8 săptămâni.

Eficacitatea tratamentului cu răspuns biochimic și virusologic favorabil variază: de la 44% până la 90% (Fukui S et al 1994; Quin S.W et al 1997; Vogel W; 1999) Sacel E. et al (2001:) au utilizat Intron A în doze 5 MU zilnic, timp de 4 săptămâni, apoi 5 MU 3 ori/săptămână timp de 20 săptămâni. Răspunsul virusologic susținut la 6 luni de la sfârșitul tratamentului a constituit 98%.

Vogel W. a studiat eficacitatea interferonului alfa 2b (Intron A) cu administrație zilnică în doză de 10 mln UI timp de 4-6 săptămâni. După 18 luni de la sfârșitul tratamentului ARN-VHC a fost nedetectabil în 81% (20/22).

Într-un studiu publicat în Jurnalul Hepatology 3y:1721-1733 (2004) se prezintă rolul interferonului pegilat (Pegasys) în tratamentul HVCA: la 20 pacienți le-a fost indicat pegasys+Ribavirină 24 săptămâni la alți 20 pacienți pegasys în monoterapie timp de

24 săptămâni și 14 pacienți care nu au primit tratament antiviral. A fost studiat ARN-VHC și CD4T specifice pentru HVC. Răspuns virusologic susținut în primul lot s-a constatat în 85% din cazuri, iar în lotul al doilea 80%. Din cei 14, care nu au primit tratament antiviral la 5 (31%), a avut loc vindecare spontană.

Modele de tratament în forma acută sunt puține și cele verificate în hepatita cronică cu VHC pot fi aplicate și-n forma acută.

În hepatita virală cronică C eficiența terapiei antivirale s-a obținut după asocierea IFN-alfa (în ultimii ani a interferonului pegilat) cu ribavirină (rebetol, copegus), eficiența: din punct de vedere biochimic, virusologic, histologic. Studii asupra eficacității tratamentului cu interferon pegilat în combinație cu copegus în HVCA în bibliografia de specialitate nu am întâlnit.

Studiile noastre modeste de evaluare a tratamentului cu pegasys și copegus în hepatita acută virală C sunt: în studiu s-au aflat 20 pacienți (8 femei și 12 bărbați cu vârsta 21–43 ani).

Pegasys a fost administrat 180 micrograme s/c odată pe săptămână 3 luni – la 8 pacienți; 6 luni - la 8 pacienți și 12 luni la 4 pacienți. Copegus a fost administrat conform greutății ponderale în

2 prize dimineața și seara imediat după mese în doze 800–1000–1200 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, respectiv a fost luată la pacienții cu valori crescute a ALAT. La pacienții, care au continuat tratamentul până la 6 și 12 luni, ARN-VHC nu a fost depistat, iar ALAT s-a normalizat. Terapia cu interferon determină și multiple efecte adverse: sindrom de tip gripal

(60-80%), astenie, anorexie, scăderea ponderală, alopecie, iritabilitate, tulburări tiroidiene, retiniene, migrenă, leucopenie, neutropenie, trombocitopenie, etc.

Efecte secundare ale ribavirinei: modificări cardiopulmonare, renale, teratogene, anemie.

Tratamentul cu interferoni este contraindicat în hepatitele autoimune, tiroidite, ciroze hepatice decompensate, pancitopenii, afecțiuni psihice și insuficiențe organice decompensate. Peste 6 și 12 luni după finisarea tratamentului ARN-VHC a fost negativ la toți pacienții.

Criteriile de externare

- Însănătoșire clinică completă cu normalizarea probelor biochimice ale ficatului.
- Externarea din spital a convalescenților mai poate fi admisă în următoarele cazuri:
 - cu icter moderat, dar cu probele funcționale ale ficatului și dimensiunile ficatului normale;
 - când indicii sindromului de citolizei și probei cu timol rămân moderat

mărite, dar nu mai mult de 1,5–2 ore față de normă, însă s-a normalizat definitiv bilirubina și au dispărut semnele clinice.

Dispensarizarea se va efectua de către medicul de familie și cel infecționist.

- Se va evita efortul fizic și sportul 6 luni.
- Regimul dietetic, dieta 5 se prelungește până la 6–12 luni și peste.
- În caz de vindecare, vor fi scoși de la evidență.
- Durata dispanserizării e de 12 luni. Pacientul va fi examinat clinic, biochimic, la 1,3,6,9 și 12 luni și virusologic la 6 și 12 luni,
- În caz de persistență a procesului infecțios și după 12 luni, supravegherea de dispensar va fi continuată.
- **Caracterul supravegherii dispanserice**

Examenul clinic: acuze; culoarea tegumentelor și sclerelor; dimensiunile ficatului, consistența lui; dimensiunile splinei; culoarea scaunului și a urinei.

Examenul paraclinic: bilirubina; ALAT, ASAT; testul cu timol; testul cu sublimat; fracțiile proteice; examen ultrasonor al ficatului; la necesitate și alte teste biochimice: colesterol, trigliceride, fosfataza alcalină, β -lipoproteidele, GGT, glucoza, anti HVC IgM, anti-HVC sum.

Profilaxia specifică este o problemă încă nerezolvată. Este preparat vaccin cu VHC (preparat din glicoproteinele de anvelopă E2 și E2), dar efectul protector a fost pasager și inconstant.

Profilaxia nespecifică. Măsurile față de sursa de infecție: bolnavii cu hepatită acută virală C se izolează (spitalizare obligatorie în secțiile sau spitalele de boli infecțioase); persoanele, care au fost în contact cu bolnavul vor fi examinați clinic, biochimic (bilirubina, ALAT, ASAT, protrombina, proba cu timol), serologic (determinarea markerilor anti-HVC IgM, anti-HVC sum) și instrumental (examenul ultrasonor al organelor cavității abdominale).

Măsurile față de căile de transmitere: utilizarea utilajului medical (seringi, pipete, scarificatoare etc.) de unică folosință (jetabile), respectarea normelor de sterilizare a instrumentarului medico-chirurgical, organizarea corectă a lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat; protecția efectivă a tegumentelor, mucoaselor personalului medical la locul de muncă prin asigurarea cu trei seturi de echipament personal, în funcție de specificul activității profesionale; să nu utilizeze obiecte de igienă personală: lamă/aparat de ras, periuța de dinți, trusă de manichiură și pedichiură, pe care le folosesc alte persoane, evitarea contaminării jucăriilor, biberoanelor; limitarea transfuziilor de sânge și derivatele lui, în

situații de strictă necesitate; dacă doresc să-și facă tatuaje sau *piercing*, să apeleze la un specialist autorizat, care să garanteze utilizarea instrumentarului steril; reducerea până la maximum în instituțiile medicale a practicării investigațiilor parenterale și injecțiilor neargumentate; evitarea înțepăturilor accidentale cu ace contaminate în cazul unui astfel de accident, este recomandat ca persoana respectivă să își facă testul pentru depistarea anticorpilor anti-VHC; folosirea prezervativului pentru protejarea infectării cu VHC pe cale sexuală; testarea la prezența anti-HVC a donatorilor de sânge și plasmă, spermă, țesuturi, cornee, organe; educația sanitară a populației pentru informarea privind simptomatologia HVCA, a riscului de infectare și măsurilor de profilaxie; femeile infectate cu virulii hepatic C trebuie să știe că riscul de transmitere a acestuia de la mamă la făt, deși redus (până la 10%), există; în situația nedorită a consumului de droguri injectabile trebuie evitată utilizarea în comun a seringilor; instituțiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice) să fie asigurate cu aparataj necesar pentru sterilizarea garantată a instrumentarului și mai eficace utilizarea acestuia de o singură folosință.

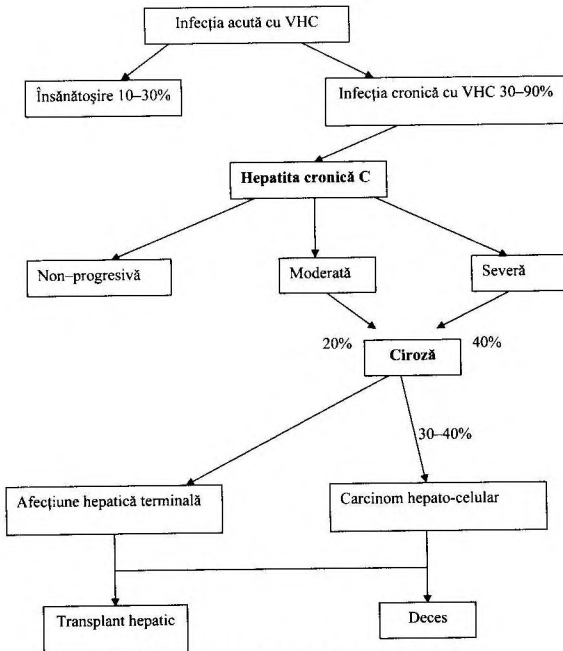


Figura 10. Evoluția infecției cu VHC

HEPATITA VIRALĂ D ACUTĂ

Hepatita virală D acută (HVDA) este o boală infecțioasă acută sau cronică, antroponoză, provocată de virusul hepatic D (VHD) cu mecanism de transmitere parenteral, care se caracterizează prin afectarea ficatului și a altor organe și sisteme (neuro-endocrine, articulare, hematologice, renale), manifestându-se clinic prin simptome a trei sindroame: dispeptic, astenic și artralgic. HVDA este dereminată de VHD. Denumirea hepatitei D își are origine în limba greacă „al patrulea” înseamnă „delta”, deoarece M.Rizzeto și coautorii, care au depistat agentul patogen, la început credeau, că au descoperit sistemul al patrulea de antigen-anticorpi în HVB.

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.

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.

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 purtătorii de AgHBs cu evoluții clinice severe (12-20%), cronicizarea fiind semnalată la 70-98% din cazuri.

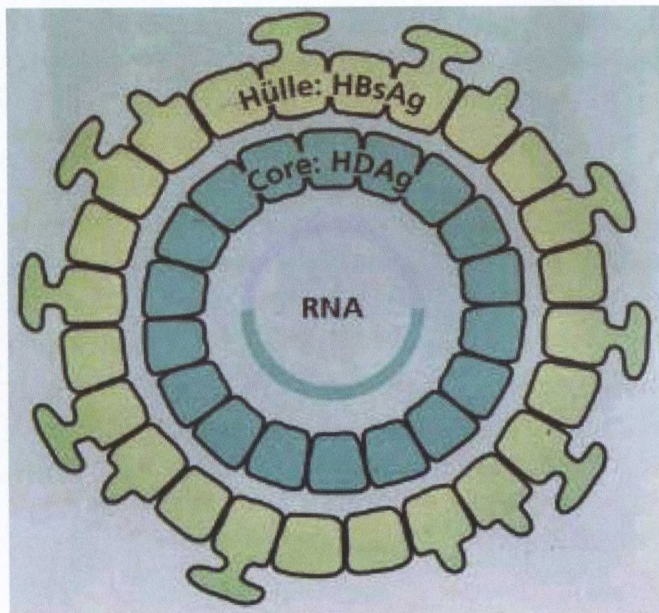


Figura 11. Structura virusului hepatic D

Epidemiologie

Studii epidemiologice efectuate în diverse zone geografice au demonstrat că asocierea dintre VHB și VHD este variabilă, în medie 30%. Dependența epidemiologică este firească, întrucât VHD împrumută învelișul VHB. Aria de răspândire cuprinde întreg globul, dar cu mari diferențe regionale. Astfel, în Țările, unde infecția VHD este rară (SUA, Europa de Nord și de Vest) morbiditatea este redusă (0,5%), fiind practic întâlnită la toxicomanii, care se droghează pe cale parenterală (profil epidemiologic I – infecția sporadică).

Al II profil epidemiologic, infecția endemică cu virusul D este răspândită în tot bazinul mediteran, 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 hepatită virală B (acută sau cronică).

În RM la donatori de sânge anti-HVD sum a fost depistat de la 17,6 până la 20,4% (C.Andriuță 1993). La nordul RM J.Drobeniuc la donatorii de sânge (1988) anti-VHD sum au fost depistați la 6,9% iar la sudul RM la 30,3% din cei examinați. A.Andriuță a constatat că la gravidele AgHBs pozitive anti-HVD sum se depistează în 25% din cazuri. Așadar, RM este o zonă cu endemicitate înaltă a VHD. În RM HVDA a început a fi studiată în 1986 un aport deosebit și-au adus savanții C.Andriuță, N.Paladi. Morbiditatea în ultimii ani a scăzut, în 2007 înregistrându-se 22 cazuri din care numai 2 la copii.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii cu HVD acută sau cronică și purtătorii VHD, drept care sunt considerate persoanele cu persistența AgHBs și anti-VHD total (sumar). Transmiterea este similară ca și în HVB cu unele particularități: calea sexuală are un rol minor în transmiterea infecției cu VHD; pe cale verticală (materno-fetală) infecția cu VHD se transmite mai rar.

Receptivitatea este generală. Pentru coinfecția cu VHB și VHD sunt considerate receptivă toate persoanele care nu au suportat hepatita virală D și/sau B în una din formele ei la care nu s-au depistat markerii hepatitei virale B: AgHBs, anti-HB cor IgM și anti-HB cor IgG. Pentru suprainfecția cu VHB și VHD sunt considerați receptivi bolnavii cu hepatită cronică virală B, portaj cu AgHBs și cu HVBA.

Imunitatea. În coinfecție se formează imunitate durabilă în 80–95% din cazuri, care au suportat coinfecție HVD+HVB, în suprainfecție, care evoluează spre cronicizare, imunitate nu se formează.

Patogenie. Asocierea simbiotică VHD VHB face dificilă înțelegerea rolului acestor doi virusuri în patogenia HAVD. Ambii virusuri pătrund în hepatocite.

Replicarea VHD are loc în hepatocite și, experimental în unele celule extra-hepatice. Mecanismele patogenice includ efectele citopatice directe și secundare prin modificări imunologice indirecte. Infecția cu VHD modifică biosinteza VHB cu scăderea markerilor serici (cantitatea de ADN-VHB se micșorează ori chiar dispare, AgHBs nu se mai depistează, scade cantitatea de AgHBs, iar la 2-10% dispare).

Astfel, s-a observat că în mod obișnuit infecția VHD trece de la o fază precoce a viremiei duale VHD VHB la o fază în care există numai viremie-VHD și se

încheie cu o fază tardivă non-viremică. Pacienții cu perioade lungi de persistență ARN VHD și ADN VHB au o evoluție severă, sugerând că durata viremiei duale influențează semnificativ gravitatea leziunilor hepatice.

Variantele genomice VHB influențează patogenitatea VHD. Astfel, cazurile AgHBe defective și suprainfectate cu VHD dezvoltă forme blânde de HC.

Numeroase studii atrag atenția asupra importanței factorilor legați de gazdă în ceea ce privește forma afectării hepatice. Astfel, calitatea și intensitatea răspunsului imun, precum și starea anterioară a ficatului afectează în mod deosebit gravitatea leziunilor hepatice.

Clasificarea clinică. După formă: tipică (icterică cu sindromul de colestați și colestatică), atipică (anicterică, frustă, subclinică, inaparentă, portaj); după gravitate (ușoară, moderată, severă și fulminantă); după evoluție: acută (până la 3 luni), trenantă (4–6 luni), cronică, ciroză hepatică, carcinom hepatic.

Coinfecție, tabloul clinic

Perioada de incubație este ca și în HVB cu o durată de la 50–120–180 zile

Perioada prodromală (preicterică) este de la 1 până la 14 zile, debut acut cu febră până la 38–39°C (ca și HVA), sindromul dispeptic, sindromul astenic, sindromul artralgiic (mai frecvent ca în HVB), hepatomegalie, splenomegalie (mai rar) sunt mărite chiar de la debutul maladiei, având o importanță în diagnosticul precoce a maladiei, urina brună, scaun aholiic (mai rar).

Perioada de stare (icterică) febra se menține subfebrilă ori până la 38°C 7–12 zile, simptomele sindromului dispeptic și astenic vor fi mai accentuate: greața va persista, voma va fi repetată, anorexie, durerile în rebordul costal drept devin mai violente, durerile în articulații se intensifică, icterul crește.

Una din particularitățile HVDA coinfecție este evoluția bifazică a maladiei (cu acutizare clinică și biochimică), care apare mai frecvent la 20–30 zile de boală și se caracterizează prin intensificarea simptomelor clinice:

- perioada icterică este de mai lungă durată ca HVB (5–6 săptămâni);
- forma severă se întâlnește mai frecvent decât în HVB și se caracterizează prin prezența, de rând cu simptomele de intoxicație generală, a sindromului hemoragic, care se manifestă prin hemoragii nazale, gastrice, intestinale, edem în regiunea plantară și a gambelor.

Perioada de convalescență e de mai lungă durată decât în HVB, fiind urmată de vindecare cu o frecvență de 80–95%.

Suprainfecție, tabloul clinic

Perioada de incubație este de 1–2 luni.

Perioada prodromală (preicterică)

Durata acestei perioade este de 3–5 zile: debut acut cu febră 38–39°C, sindromul dispeptic, sindromul astenic, sindromul artralgiic, hepatomegalie (ficatul dur la palpare) – 100%, splenomegalie – 100%, uneori mai evidentă decât hepatomegalia, ce nu este caracteristic pentru HVB și coinfecție, ascită.

O particularitate clinică a suprainfecției este evoluția ondulantă, care se manifestă cu agravare multiplă clinică și biochimică, însoțită de intensificarea simptomelor de intoxicație generală, a icterului, creșterii temperaturii, apariția sindromului edemo-ascitic. La bolnavii cu suprainfecție mai frecvent decât în HVB și coinfecție sunt prezente simptomele: greață permanentă, vomă repetată, dureri în abdomen și rebordul costal drept, vertijuri, cefalee, meteorism, sindromul hemoragic. Evoluția spre vindecare este rară, de regulă, spre cronicizare (70–98%), în unele cazuri cu simptome de ciroză hepatică.

Diagnosticul pozitiv va fi stabilit în baza datelor clinice, epidemiologice și confirmate prin teste de laborator specifice necesare (molecular biologice și serologice) și nespecifice (biochimice).

HVDA coinfecție, diagnosticul specific. În perioada preicterică se determină AgHBs, AgHBe și AgVHD (mai rar). AgVHD antigenul VHD se evidențiază prin testul imunoblot în ficat și în serul sanguin. În perioada icterică se determină AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, apoi anti-HBcor IgG, anti-HVD IgM, apoi anti-HVD-IgG. ARN-VHD va fi evidențiat în sânge și țesutul hepatic, prin tehnici de hibridizare moleculară sau PCR și RT-PCR. Prezența de AgHD și de ARN-VHD în sânge semnifică replicarea VHD. În faza de hepatită acută, apariția acestor markeri este pasageră, dar este persistentă în hepatitele cronice cu VHD.

HVDA suprainfecție, diagnosticul specific La purtătorii de AgHBs se va decela anti-VHD IgM și anti-HVD IgG și AgHBs. La bolnavii cu HVB cronică în sânge se va decela AgHBs, rar AgHVD, anti-HVD IgM, apoi anti-HVD IgG. E posibilă determinarea în diverse titre a anti-HBcor IgM și anti-HBcor IgG. Confirmarea diagnosticului de hepatită acută virală de tip D este posibilă prin: evidențierea în ser a AgVHD, a ARN-VHD, anticorpilor anti-HVD IgM și anti-HVD IgG; prezența în ficat a AgVHD și a ARN-VHD.

Diagnosticul biochimic ca și în HVBA. **Diagnosticul diferențial** se va face cu aceleași maladii ca în HVBA.

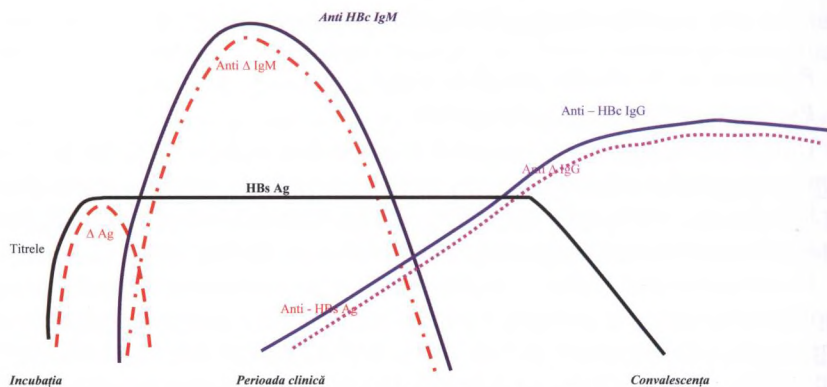


Figura 12. Coinfecția acută DELTA

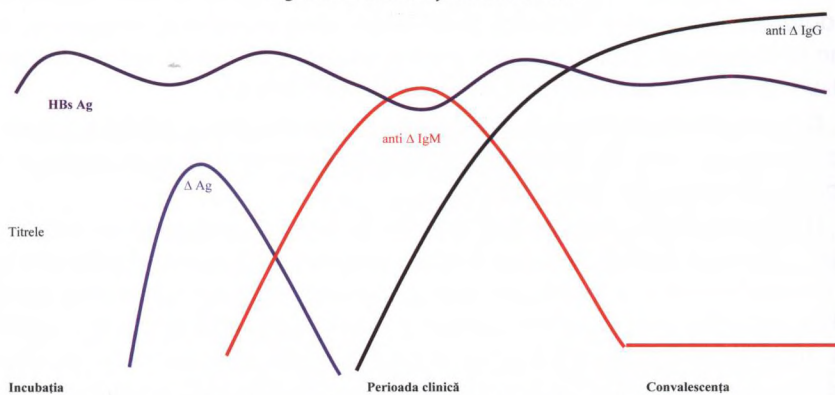


Figura 13. Suprainfecția acută DELTA la purtătorii de HBsAg

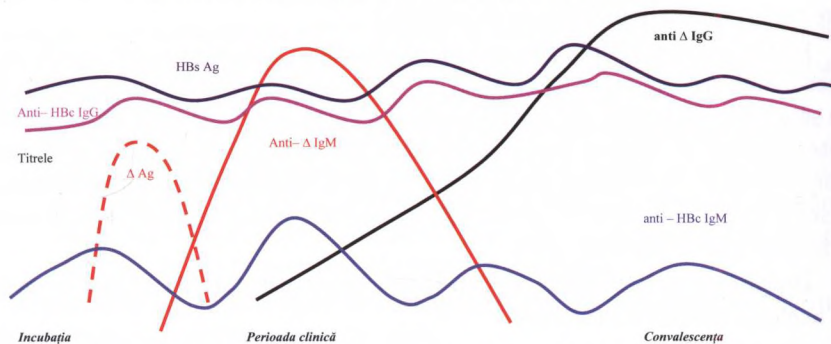


Figura 14. Suprainfecția acută DELTA la bolnavii de HEPATITĂ CRONICĂ B

Prognostic și sechele

• Vindecare (în decurs de 1–2 luni) 80–95% în HVDA coinfecție și până la 30% în HVDA suprainfecție.

• Consecințe:

- convalescență prelungită;
- hepatomegalie;
- manifestarea postvirală a sindromului Jilbert;

• Continuarea procesului infecțios:

- stare de purtător sănătos;
- forma trenantă;
- hepatită cronică – 5-20% în HVDA coinfecție și 70–98% în HVDA suprainfecție;
- ciroză hepatică – 60–70% din hepatita cronică suprainfecție, din care 15% cu evoluție rapidă și 85% cu evoluție lentă (10-20 ani) spre ciroză;
- hepatocarcinom – 20–40% după ciroză HVB+HVD.

Complicații:

- afectarea căilor biliare (colecistită, colangită, diskinezia căilor biliare);
- comă hepatică;
- insuficiență renală;
- glomerulonefrită;
- pancreatită.

Tratamentul. Va fi respectat regimul de pat și dietetic ca și în HVBA. În tratamentul patogenetic, particularitățile terapiei formelor colestatice și trenante vor fi aceleași abordări terapeutice ca și în HVBA. Tratamentul etiologic va fi indicat de regulă în HVDA suprainfecție pornind de la procentul mare de cronicizare 70–98%. S-a încercat foscarnetul în formele fulminante, cu câteva rezultate pozitive. Este greu de descifrat mecanismul de acțiune al foscarnetului cu acțiune discutabilă asupra replicării VHD, dar care în mod sigur inhibă replicarea VHB.

Tratamentul de elecție ar fi utilizarea interferonilor pegilați: Pegasys și peginterferon 180 mcg și 1,5 mcg/kg/zi s.c ori/sau i.m. o dată pe săptămână timp de 24–48 săptămâni **monoterapie, deoarece biterapia cu lamivudină** în hepatita virală D cronică s-a dovedit a fi **ineficientă**, lamivudina-potent inhibitor al replicării VHB-nu are efect asupra virusului D și nu s-au putut demonstra efecte sinergice cu interferonul. Biterapia cu alți analogi nucleozidici și nucleotidici necesită încă studii.

Criteriile de externare

Externarea se va efectua: Însănătoșirea clinică completă , normalizarea probelor biochimice ale ficatului.

Externarea din spital a convalescenților mai poate fi admisă în cazurile: cu icter moderat, dar probele funcționale ale ficatului și dimensiunile ficatului sunt normale; când indicii sindromului de citoliză rămân moderat mărite, dar nu mai mult de 1,5–2 ori față de normă, însă s-a normalizat definitiv bilirubina și au dispărut semnele clinice.

Dispensarizare. Supravegherea pacienților după HVD acută coinfecție și suprainfecție. Dispensarizarea se va efectua de către medicul de familie și cel infecționist. Se va evita efortul fizic și sportul 6 luni, Regimul dietetic, dieta 5 se prelungește până la 6–12 luni și peste. În caz de vindecare vor fi scoși de la evidență, Durata dispanserizării – 12 luni. Pacientul va fi examinat clinic, biochimic și serologic la 1,3,6,9 și 12 luni și virusologic la 6 și 12 luni. În caz de persistență a procesului infecțios și după 12 luni, supravegherea de dispensar va fi continuată, Caracterul –de supraveghere.

Examenul clinic: Acuze: culoarea tegumentelor și sclerelor; dimensiunile ficatului, consistența lui; dimensiunile splinei; culoarea scaunului și a urinei.

Examenul paraclinic: Bilirubina; ALAT, ASAT; testul cu timol; testul cu sublimat; fracțiile proteice; Anti-VHD IgM, Anti-VHD sum, Ag HBs, Anti-HBs, AgHBe, Anti-HBe, examen ultrasonografic al ficatului. La necesitate și alte teste biochimice: colesterol, trigliceride, fosfataza alcalină, β -lipoproteidele, GGTP, glucoza.

Profilaxia specifică și nespecifică ca și în HVBA.

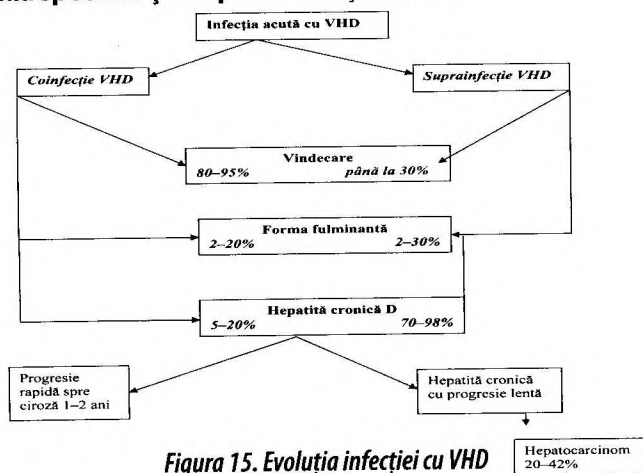


Figura 15. Evoluția infecției cu VHD

HEPATITA VIRALĂ G ACUTĂ

Hepatita virală G acută (HVGA)-este o maladie infecțioasă acută și/sau cronică, antroponoză, determinată de virusul G, cu mecanismul de transmitere parenteral, care se manifestă clinic prin inapetență, dureri în rebordul costal drept și în regiunea epigastrică, greață, vomă, astenie, dureri în articulații.

Istoric. În 1975 F.Deinhardt et al. au observat că serul unui chirurg în vârstă de 34 ani, care suporta o hepatită virală acută, inoculat intravenos tamarinilor, ultimele s-au îmbolnăvit de hepatită virală acută. Cercetările științifice ulterioare au confirmat existența unor hepatite virale, non A, non B, non C și non E. Se constată că 10–15% dintre pacienții cu hepatită non A, non B, non C, cu transmitere parenterală intră într-un nou grup numit non A, non E. Dacă formele implicate în domeniul diagnosticului (Abbott și Genelabs) și-au concentrat atenția după 1992, asupra cercetării agentului viral susceptibil de a umple acest vid etiologic. În anul 1994, ele au anunțat simultan descoperirea unui nou virus GB (reprezintă inițialele chirurgului găsit purtător al virusului). GBV/Abbott și GBV/Genelabs. În 1995 S.N. Simons et al., prin clonarea moleculară a genomului, evidențiază în plasma tamarinilor infectate experimental, existența virusurilor hepatice VGB-A, VGB-B și VGB-C cu structura asemănătoare flavivirusurilor, familie din care fac parte și virusurile vegetale. Ulterior a fost izolat VGB-C de la persoana cu risc din Africa de Vest. Structura genomului și organizarea VGB-C este realizată în 1996 (Leary T.P.). GB-C a fost evidențiat și la om, producând hepatite idiopatice, cu risc de cronicizare

(8-38%). În 1996 Linen și colab. reușește, grație tehnicilor de biologie moleculară, să constate asemănarea (mai mult de 95%) între secvențele nucleotidice ale virusurilor GB-C și VHG, s-a considerat că reprezintă unul și același virus și au fost reunite sub numele VHG. Primele două virusuri: – GB-A și GB-B– se întâlnesc la primate, în timp ce ultimul – VHG– se găsește la om.

Etiologie. HVG este determinată de virusul hepatic G, aparține familiei Flaviviridae, din care face parte și VHC. Structural este apropiat și de VHC (25% secvențe omoloage), fără a fi un genotip al acestuia și putând exista independent. VHG nu are genotipuri majore sau regiuni hipervariabile ca VHC și a fost denumit VGB-C/VHG. VHG este de tip ARN cu genom de 9392 nucleotide, o singură regiune de citire (DRF), care codifică enzime (helicaza, 2 proteaze și ARN-polimeraza, ARN dependentă), cu gene codante pentru proteinele structurale și extremitatea 5' și nestructurale la extremitatea 3' (proteinele NS2, NS3, NS4b,

NS5a, NS5b). Au fost identificate 3 tipuri majore de VHG: 1 cu subtipurile 1a și 1b (în Africa de Vest); 2 cu subtipurile 2a și 2b (în Africa de Nord, Europa, India, America de Nord) 3 (în China și Japonia)

Tabela 12. Structura genomului VHG

5' NCR	C	E1 E2	NS2		NS3	NS4		NS5		3'NCR
			a	b		a	b	a	b	
	core	Glicoproteinele anvelopei	a	proteaza	Proteaza helicaza	a	b	a	ARN- polimeraza	

Genomul VHG este format dintr-un singur cadru de citire deschis, cu regiunea structurală (capsidă, anvelopă) la capătul 5' și regiunea nestructurală la capătul 3'. Acest cadru de citire codifică o poliproteină, ce conține 2864 – 2972 aminoacizi. Poliproteina este clivată posttranslațional pentru a forma polipeptidele structurale și nestructurale ale virusului. Regiunea nestructurală a genomului VHG prezintă anumite funcții și anume: zinc protează în NS2b, proteaza și helicaza în NS3, ARN-poli-meraza, în NS5b. Reziunile structurale (E1 și E2) pot varia fiind descrise 3 genotipuri notate 1,2,3 cu subtipurile a și b la primele două genotipuri.

Epidemiologie. Infecția cu VHG pare să aibă o răspândire largă în rândul populației: în Germania – 2 – 4,7%, Rusia – 3,3 – 8%. Franța – 2 – 4,2%, Italia – 1,5%, Spania – 3%, Olanda – 0,1 – 1,5%, Japonia – 0,9%, Israel – 5%, SUA – 1,5 – 2%, America de Sud – 20%. Rata infecției la personalul medical este de 1,1%, la donatori de sânge prevalența este de până la 10%, la persoanele politransfuzate – 18%, hemolitici – 18%, la pacienții dializați – 3,5 – 5,5%; la persoanele dependente de droguri administrate intravenos este de 24 – 50%. Într-un studiu pe 251 de copii, care au primit transfuzii de sânge, demonstrează că prezența VHG a fost de 8%.

Sursa de infecție este omul bolnav (forme acute și cronice), purtător. VHG se transmite pe cale: parenterală (frecvent la toxicomani 88,9%), verticală (posibil mai frecvent decât în VHC), sexuală (de la 8% până la 21% la persoanele, care au avut 100 și peste contacte sexuale), intrafamilială. S-a depistat infectarea plasmei, care este utilizată pentru prepararea gamaglobulinelor care sunt infectate până la 33 – 88% în SUA și 7 – 10% în Europa. La bolnavii cu HIV VHG a fost depistat în 9%, la bolnavii cu VHB cronică – în 10%, la bolnavii cu HVC cronică – 20 – 30% din cazuri, la bolnavii cu hepatită autoimună – 10%, în hepatita alcoolică – 10%.

Patogenie. Patogenia infecției cu VHG este parțial cunoscută. Replicarea are loc în celulele hepatice sau în culturi celulare (limfocite T, hepatocite umane). VHG persistă luni în sânge, fără să determine boala (stare de purtător „asimptomatic”), durata viremiei a fost constatată până la 16 ani, fiind înregistrate și titre mari și titre mici.

Modificările morfologice. Se depistează inflamație necrotică lobulară, însoțită de inflamație portală. Infecția cu VHC și VHB accentuează aceste modificări și crește severitatea bolii.

Tabloul clinic. Incubația este de 14 și 145 zile, după transmiterea de transfuzii de sânge.

Debutul și perioada de stare sunt caracterizate prin manifestări atenuate și sărace ca și în HVC. Se întâlnesc forme manifeste (tipice), anicterice, fruste, subclinice, inaparente și portaj. După gravitate forme ușoare, moderate, severe și foarte severe (fulminante și subfulminante); după evoluție acută, trenantă și cronică. V.Uceaikin în anul 2003 la copii a constatat numai forma anicterică cu debut acut cu febră, 38,5°C, greață, vomă, dureri în abdomen, hepato – și splenomegalie, simptomatologia clinică (astenie, scăderea poftei de mâncare, subfebrilitate, păstrându-se încă 14 zile de la debut). Normalizarea indicilor testelor sindromelor de citoliză au fost constatate la 12-a zi, 35-a zi și peste 5 luni de la debut. Campos cu colab și Colombuto P cu colab în 1996 au descris forme clinice, care evoluau cu sindromul biochimic de colestază, cu creșterea considerabilă a valorilor GGTP și fosfatazei alcaline. M.Yoshiba cu colaboratorii au constatat că forma fulminantă, ce se dezvoltă în HVG, are o evoluție clinică mai lentă – de la 16 până la 45 de zile cu letalitate înaltă – 83%.

În majoritatea cazurilor, infecția cu VHG prin transfuzie de sânge sau dializă nu produce o hepatită manifestă clinică și, adesea, o viremie prelungită, viremie, care nu echivalează cu o infecție cronică, dar uneori produce o afectare hepatică. Existența viremiei cu valori normale ale transaminazelor ne sugerează existența stării de purtător asimptomatic de VHG. Este posibilă eliminarea spontană a virusului, mai frecvent la femei, chiar și după câțiva ani de persistență a virusului.

Diagnosticul pozitiv va fi stabilit în baza datelor epidemiologice, clinice și confirmate prin investigații de laborator specifice și nespecifice.

Diagnosticul specific

Metoda virusologică. Se depistează ARN-VHG prin PCR sau RT-PCR și bADN pentru oligonucleotide și secvențele lor. ARN-VHG este extras din plasmă sau

ser, iar ADN-ul complementar este obținut după reverstranscriere. RT-PCR amplifică o porțiune a regiunii necodifiante 5' și o secvență de gene NS3 și NS5a. RT-PCR permite monitorizarea viremiei și studii filogenetice.

Metoda serologică Se depistează anticorpi anti-VHG. Proteina E2 a VHG cultivată pe celule CHO, semipurificată și folosită pentru un test imunoenzimatic prototip de detectare a anticorpilor anti-VHG. Răspunsul imun umoral la E2 determină clearance-ul viral. Prezența de anticorpi anti – E2 VHG după dispariția ARN-VHG din ser, semnifică vindecarea infecției.

Diagnosticul nespecific. Vor fi utilizate aceleași teste biochimice ca și în HVCA.

Diagnosticul diferențial se face cu hepatitele transmise parenteral (VHB, VHD, VHC, CMV, EBV) hepatite autoimune, hepatite toxice medicamentoase, metabolice etc.

Prognosticul și sechele. Persistența viremiei și tendința spre cronicizare fac ca prognosticul hepatitelor cu VHG să fie rezervat. Formele cronice ale hepatitei G sunt urmarea coinfecției cu VHB (66%) sau cu VHC (10%).

Complicații:

- Anemie aplastică.
- Inflamație a căilor biliare (colecistită, diskinezie).

Tratament. Nu există date prospective privind tratamentul infecției cu VHG. Studii retrospective realizate la pacienții infectați concomitent cu VHC și VHG și care au beneficiat de tratament cu alfa interferon pentru hepatita cronică tip C, au demonstrat că VHG este sensibil la acest preparat, rata răspunsului favorabil la tratament cu dispariția ARN-VHG din ser fiind de 50%. Remisia pe termen lung s-a obținut doar la 17% din cazuri.

Profilaxie. Este aceeași ca și pentru alte hepatite cu transmitere parenterală. Controlul infecției este dificil de efectuat, din cauza tehnicilor complexe de laborator.

Probleme neelucidate complet:

- Dacă este un virus patogen uman sau numai asociat altui virus neidentificat.
- Unde se face replicarea, cum supraviețuiește fără secvența capsidică.
- Cum evadează de sub acțiunea sistemului imun și dacă produce manifestări extrahepatice.
- Dacă VHC are rol de helper pentru multiplicarea VHG.
- Elaborarea de noi teste serologice de diagnostic.
- Elaborarea unui vaccin eficient.

HEPATITA VIRALĂ E ACUTĂ

Hepatita virală E acută este o maladie infecțioasă acută, antroponoză, detezată de virusul E cu mecanismul de transmitere fecal-oral (digestiv), care se caracterizează clinic prin simptome a trei sindroame: dispeptic, astenic și cataral.

Hepatita virală E acută (HVEA) este recunoscută din 1980 ca entitate patologică cu transmitere digestivă, desprinsă din grupul hepatitelor non – A non – B ca și hepatita parenterală tip C. În 1983 Balayan M.S s-a infectat cu VHE pe cale digestivă (fecal-oral), având anticorpi protectori față de VHA cu apariția VHE în materiile fecale după 28 – 45 zile, inițial infecția cu VHE a fost numită hepatita enterală non-A non-B. În 1990 este clonat genomul viral (Reyes C.), ceea ce a permis încadrarea VHE în familia Calciviridae, fiind mult asemănător togavirusurilor.

Etiologie. VHE are formă sferică (27 – 30 nm), simetrie icosaedrică și fără anvelopă. Genomul este uncatenar cu polaritate pozitivă, iar molecula ARN poliadenilată. ARN-ul genomic este înconjurat de o capsidă cu 2 proteine, dintre care una este ARN- polimeraza. Extremitatea 5' a genomului, codifică proteinele nestructurale (27 nucleotide), iar capătul 3' (68 nucleotide) codifică proteinele structurale. VHE este heterogen, cu 3 grupuri genetice (tulpini), care provin din Asia de Sud Est (Birma, India), Asia de Nord și Centrală (China, Pakistan, Kirghizia), America de Nord (Mexic). Heterogenitatea este determinată de extremitatea 5'.

Viabilitatea. VHE, este rezistent la nitrogen lichid, la acțiunea acizilor, bazelor alcaline. Rezistă 4 zile la 4°C, dar instabil la 8°C sau la – 70°C.

Tabela 13. Structura VHE

5'				CC11					CC13	CC12	3'
	MT	Domeniul Y	Proteaza		Prolin	Domeniul X	Helicaza	Replicaza			
Gene non-structurale									Gene structurale		

CC1 – cadru de citire informațională, MT – metiltransferaza

Epidemiologie. HVEA este răspândită cu precădere în Asia (India, Pakistan) și în unele regiuni din Africa, America Centrală și de Sud. În zonele tropicale incidența anti-VHE atinge 7 – 17%, în țările cu o economie avansată incidența anti-VHE este sub 2%, în Europa au apărut cazuri rare în Spania (anti-VHE la donatori – 6,8%) și sudul Italiei (anti-VHE la donatori – 3,9%).

Sursa de infecție este omul bolnav cu forme manifeste și amanifeste.VHE se elimină din organismul uman cu materiile fecale în ultima săptămână a pe-

rioadei de incubație și încă 2 săptămâni de la debutul maladiei. Mecanismul de transmitere – fecal-oral (digestiv).

Căile de transmitere: hidrică, alimentară, habituală, sexuală (anal-oral). Cea mai frecventă cale de transmitere este calea hidrică, în Țările din Asia Centrală și de Sud, Africa de Nord și de Est, America Centrală au fost constatate multiple epidemii, calea de răspândire fiind cea hidrică, fiind cauzate de condițiile social-economice precare.

Receptivitatea este generală. Infecția cu VHE este posibilă la orice vârstă dar mai frecventă la vârsta de 15-40 ani, îndeosebi se îmbolnăvesc bărbații, mai rar copiii.

Imunitatea postinfecțională este stabilă, durabilă.

Patogenie. VHE pătrunde în organismul uman cu apa, alimentele infectate sau prin contact de la persoană la persoană, ajungând în intestin, unde este probabilă replicarea primară virală în mucoasa intestinului, după care VHE ajunge în ficat și urmează replicarea în hepatocite cu eliberarea prin bilă și fecale. VHE are efect citopatic direct, cel imun având un rol minor, secundar.

Modificările morfologice constau din necroze focale hepatocitare, cu infiltrat inflamator minim, inclusiv în celulele Kupffer, format din polimorfonucleare (aspecte asemănătoare cu cele din hepatocitele toxice medicamentoase). Coles-taza dă aspect balonizat al hepatocitelor cu necroze focale citolitice și încărcare lipidică în citoplasmă, hepatocitele suferă degenerări cu aspect „pseudoglandular”.

Clasificare clinică Forme clinice: tipică, icterică, cu sindrom de colestază și colestatice; atipică – (a-anicterică, b-frustă, c-subclinică, d-inaparentă); după gravitate: (ușoară și moderată), severe la gravide în semestrele I și II și foarte severe la gravide în semestrul III; după evoluție - acută.

- În timpul epidemiilor determinate de VHE, raportul formelor tipice și atipice la adulți este de 1:5, la copii 1:13.
- Formele subclinice și inaparente sunt mai rar decât în HVA, dar cu o frecvență crescută (96%) în zonele endemice.
- Formele fulminante (1 – 3%) sunt frecvente la gravide în semestrul III, determinând avort spontan, naștere prematură sau deces (20%).

Tabloul clinic. Perioada de incubație este de la 2 până la 8 săptămâni (în medie 5 – 6 săptămâni)

Perioada prodromală (preicterică) cu o durată de la 1 – 4 până la 9 zile (în medie 3 – 7 zile). Debut acut sau gradat se manifestă prin simptome ale: sindromului dispeptic (inapetență, greață, vomă, jenă ori dureri în rebordul costal

drept), sindromul astenic (indispoziție generală, cefalee moderată, oboseală), sindromul gripal cu febră se întâlnește rar, hepatomegalie, splenomegalie (rar), urina de culoare brună, scaun aholic. La 1/5 din pacienți simptomele perioadei prodromale sunt absente și maladia debutează cu icter și urină de culoare întunecată.

Perioada de stare (icterică). În comparație cu HVA starea generală nu se ameliorează. Icterul crește în 2 – 3 uneori timp de 10 zile. Durata icterului este de 1 – 3 săptămâni, uneori chiar 4 – 6 săptămâni. Simptomele de intoxicație generală sunt moderate, cu o durată de 3 – 5 zile, timp mai îndelungat persistă slăbiciune generală.

Perioada de convalescență cu o durată de la 1 până la 2 săptămâni se caracterizează prin ameliorare clinică și biochimică.

HVEA la persoanele de vârstă a treia. Cele mai tipice simptome sunt: icter – 73%, indispoziție – 63%, greață – 61%, dureri în abdomen – 59%, urina brună – 58%, hepatomegalie – 54%, febra – 34%. Particularități de vârstă nu au fost observate. Anti-HVE la vârsta peste 60 ani se decelează în 70% din cazuri (la 5 – 9 ani – 38%).

Diagnosticul pozitiv este stabilit în baza datelor epidemiologice (epidemii hidrice, frecvent în Țările în curs de dezvoltare) sau de apariția hepatitelor virale la gravele clinice și confirmat prin teste serologice și biochimice.

Diagnosticul specific. Metoda microscopică – pentru evidențierea VHE a fost folosită examinarea la microscopul electronic; prin tehnici rapide de imuno-fluorescență (materii fecale, material din puncție- biopsie).

Metoda serologică – prin ELISA. Se decelează: anti-VHE IgM apar după 1 – 4 săptămâni de la debutul clinic cu valori maxime 1/10000 (în primele 4 săptămâni) și dispar peste 3 luni, anti-VHE IgG (apar mai târziu seroconversie „fereastră imunologică” și în titruri mici persistă ani de zile).

Metoda virusologică – depistarea de ARN-VHE prin PCR și hibridizare din materiile fecale în 50 – 75% din cazuri în perioada precoace a maladii.

Diagnosticul diferențial se va face cu aceleași maladii ca în HVA. Prognosticul imediat și îndepărtat este favorabil. Nu se cronicizează și nu lasă sechele. Riscul letal există numai la gravele.

Complicații. Insuficiența acută hepatică la gravele.

Criteriile de externare și de dispensarizare ca și în HVA.

Tratament. Dat fiind evoluția spontană spre vindecare, nu se impune nici un tratament etiologic. Repaos la pat și regim dietetic ca și în HVA. În contextul

în care suntem în fața unei hepatite acute fulminante, la gravide ar beneficia de același tratament expus în capitolul insuficiența acută hepatică.

Profilaxia specifică Este în studiu un vaccin, care conține o proteină recombinată din capsula de VHE.

Profilaxia nespecifică e ca și în HVA.

HEPATITA VIRALĂ F ACUTĂ

Savanții francezi Deka N et al (1994) au depistat de la maimuțe infectate cu extract din materiile fecale ale bolnavilor cu hepatită non – A- non – E structuri virale cu dimensiuni 27 – 37 nm, care erau identice dimensiunilor virusului E și particule virale (60%) cu dimensiunile 50 – 100 nm care până în prezent erau necunoscute. Autorii admit că ar fi vorba de al 3-lea virus cu mecanismul de transmitere fecal-oral. Acest virus a fost denumit HFV (french origin virus). VHF conține ADN dublu spiralat ca și VHB. Dimensiunile virionului sunt puțin mai mici decât ale VHB. VHF nu induce markerii imunoserologici caracteristici. Manifestările clinice se caracterizează prin frecvența formelor severe. La pacienții cu transplant hepatic crește riscul compromiterii grefei. Virusul hepatic F necesită în continuare cercetări pentru stabilirea caracterelor clinice, epidemiologice și terapiei adecvate.

HEPATITA VIRALĂ TTV ACUTĂ

T. Nishizawa cu colab. (1997) au depistat un nou virus, care conține ADN la pacienții cu hepatită posttransfuzională non-A, non-C. Virusul a fost denumit TTV de la primele litere a două cuvinte din limba engleză: transfuzion transmitted virus, după calea de transmiterea prin transfuzie de sânge. Virusul TTV conține ADN cu dimensiunile 30 – 50 nm cu un genom circular, constituit din 3500 – 4000 nucleotide. A fost constatată o variabilitate majoră de la segmentul 1440 până la 1827 și o regiune constantă. Se cunosc 2 tipuri genetice (1 și 2) cu o diferență de 30%, care la rândul lor cuprind mai multe subtipuri. La început virusul a fost clasat în familia Parvoviridae, ulterior luând structural (molecula monocatenară a ADN) sunt mai aproape de Circoviridae a fost clasificat ca un nou membru al familiei Circinoviridae.

Epidemiologie. VTT a fost depistat la donatori în SUA la 1%, Anglia – 1,9 – 10%, Japonia – 12%, Coreea de Sud – 14%, Tailanda – 7 – 30%, Rusia – 10 – 20%, Brazilia – 62%. La bolnavii cu ciroză criptogenă VTT a fost depistat în 15% din cazuri, în hepatitele fulminante la 27%, la hemofilici în 40%, la hemodializați – 44,9% (H. Okamoto et al, 1998). A.E. Gușcin cu colab (2003) a studiat frecvența infecției cu virusul TT la persoanele sănătoase și au constatat că la copii cu vârsta de la 16 până la 14 ani (99 copii) TTV a fost depistat în 73%, iar la donatori de sânge (97 persoane) în 84% din cazuri.

Sursa de infecție este omul bolnav (forme acute și cronice) purtătorii. VTT se transmite pe cale:

- Parenterală;
- Verticală;
- sexuală (posibil);
- intrafamilială.

Depistarea virusului în materiile fecale (H.Okamoto et al) ne sugerează că transmiterea infecției se poate realiza prin **mecanismul fecal-oral**. În China a fost constatată o erupție cu hepatită acută cu mecanismul fecal-oral asociată cu virusul TT. Depistarea VTT în carnea animalelor utilizată în alimentația publică sugerează ideea despre o posibilă transmitere a acestei infecții **pe cale alimentară**.

Tabloul clinic. HVTT poate evolua cu forme icterice și anicterice, evoluție ciclică cu simptome ale sindromului disepptic, astenic, hepato – și splenomega-

lie, transaminazemie (8 – 15 ori față de normă). Ameliorarea clinică și biochimică după 16 – 18 săptămâni de la debut. Se cronicizează A.Matsumoto cu colab. a constatat persistența viremiei prin depistare de ADN-TTV timp de 22 ani.

Diagnosticul pozitiv va fi stabilit în baza datelor clinice, epidemiologice și de laborator (metoda molecular biologică PCR).

Tratament. În literatura de specialitate sunt date controversate, unii autori consideră că virusul TTV este rezistent la tratamentul cu interferoni, alții dimpotrivă, că acest tratament este benefic și conduce la eradicarea VTT. Tratamentul cu pegasys al hepatitei cronice mixte C+TTV timp de 2 ani, negativarea ADN-TTV a avut loc în 45% din cazuri.

Prognostic. Luând în considerare multiplele probleme încă neelucidate, prognosticul este rezervat.

HEPATITA VIRALĂ SENV ACUTĂ

În anul 2000 savanții italieni D. Primi, G.Fiordalisi, J.L.Mantero au depistat virusul SEN și tipurile lui genetice, în sângele unui pacient cu inițialele SEN.

- SENV se prezintă ca un virus cu dimensiuni mici, lipsit de anvelopă, ADN monocatenară (3800 nucleotide);
- după proprietățile biologice și structurale este asemănător cu virusul TTV, face parte din familia Circoviridae;
- există 8 tipuri genetice A,B,C,D,E,F,G și H (Y.Tanacu et al., 2001). Se deosebesc între ele de la 15% până la 20% și se aseamănă cu TTV în 40% și 60%;
- tipurile D și H mai frecvent se depistează în hepatitele posttransfuzionale non – A – non G. SEN-B mai frecvent se depistează la donatori, iar SEN-A la utilizatorii de droguri.

Epidemiologie

Sursa de infecție-umană (bolnav, portaj)

Modul de transmitere:

- parenteral (sânge și derivatele lui, manopere medicale, etc.);
- vertical (materno-fetal).
 - Virusul SEN se depistează în 56 – 61% în HVC cronică.
 - În supravegherea bolnavilor cu HVC cronică tratați cu IFN (intron A) și IFN+ribavirină s-a observat că la unii pacienți ADN-SENV devine nedetectabil. La donatori ADN-SENV (genotipul D și H) a fost depistat: În SUA – 1,8%, Japonia – 10%, Taiwan – 15%.

Diagnosticul. A fost elaborat un praimer, care determină prin PCR cele 8 tipuri ale SENV.

Tratamentul etiologic se studiază în hepatitele virale cronice mixte C+TTV.

FORMA FULMINANTĂ A HEPATITELOR VIRALE ACUTE

Hepatita virală fulminantă este forma cea mai gravă a hepatitelor virale B,C,D,E, caracterizată histologic printr-o masivă necroză hepatică, brusc instalată, iar clinic și biochimic prin tablou de insuficiență hepatică supraacută cu evoluție rapidă spre comă și sfârșit letal în 80–85% din cazuri.

Histologic forma fulminantă corespunde tabloului descris în secolul XIX, de Roxitanski cu numele de atrofie galbenă acută (sau distrofie hepatică acută). Alte denumiri: comă hepatică, encefalopatie hepatică, encefalopatie hepatică acută, necroză hepatică acută, care sunt unilaterale susținând numai unele laturi ale patogeneiei și clinicii.

Potrivit concepției lui Popper, termenul de insuficiență hepatică delimitează incapacitatea hepatocitelor de a asigura funcția hepatică. Pentru Brown insuficiența hepatică este legătura cu modificări structurale și biochimice ale ficatului. Ch. Trey caracterizează "insuficiența hepatică fulminantă" – cum o denumește el – în modul următor: un sindrom clinic asociat cu necroza acută a celulelor ficatului și modificarea bruscă, severă a funcției ficatului. Ea este caracterizată prin debutul acut și progresiv al icterului, scăderea în dimensiuni a ficatului, factor hepatic și comă hepatică.

În clinicile și centrele hepatologice în țările cu o economie avansată este utilizat termenul de insuficiență hepatică fulminantă, care se stabilește la pacienții anterior sănătoși, cu o funcție hepatică normală și se dezvoltă în **primele 8 săptămâni de la debutul maladiei**.

Forma fulminantă (fulgerătoare) se prezintă prin insuficiență hepatică acută, care reprezintă o entitate ce conturează clinic și biologic, incapacitatea acută a hepatocitelor de a asigura funcția ficatului, manifestările clinice se instalează brusc, consecutiv lezării masive și intense a celulelor hepatice.

Factorii etiologici principali capabili să determine tabloul clinic al insuficienței hepatice acute sunt 2/3 infecțiile virale (hepatitele virale, mononucleoza infecțioasă, febra galbenă, infecția herpetică, febra Lassa și febra Ebola) și 1/3 factori etiologici neinfecțioși: hepatita acută etilică; medicamente anestetice (halotane, paracetamol și alte medicamente din această grupă) alte medicamente (tetraciclina, antituberculoase), intoxicație cu tetraclorură de carbon, fosforul galben, ciuperici; dereglări metabolice (sindromul Reey la copii, sindromul lchan-(steatoză acută la gravide).

Insuficiența hepatocelulară poate surveni în toate bolile ficatului dar în mod deosebit apare în hepatitele virale A (0,05 – 0,1%), hepatita virală B (0,5 – 1%) hepatita virală C (0,5 – 1%), hepatita virală E la gravide (0,5% – 14,5%) și îndeosebi în hepatita virală D coinfecție (1 – 3%) suprainfecție (1 – 25%).

Patogenia insuficienței hepatice acute

Încercarea de a sintetiza într-o concepție unitară multitudinea tulburărilor, care survin în cursul insuficienței hepatice acute, este deopotrivă temporară și riscantă, fapt care i-a determinat pe cercetători să interpreteze cu precauție rezultatele experimentale și clinice obținute și să formuleze concluzii prudente.

În patogenia insuficienței hepatice acute este implicat, pe de o parte, agentul etiologic, iar, pe de altă parte, organismul uman. Virusul hepatic B împreună cu D ocupă prin virulență, doza infectantă și structura antigenică o poziție dominantă în patogenia IHA.

În ultimii ani în literatură au fost prezentate date despre o depistare majoră a tulpinilor mutante ale HVB virusului în formele fulminante și, totuși, mecanismul principal este cel imunopatologic, necroza hepatică survenind ca rezultat al fixării de antigene virale în hepatocite și al distrugerii lor de către limfocitele T imunocompetente (distrugerea concomitentă a virusului și a hepatocitelor infectate): o anomalie a imunității celulare.

Mecanismul lezional s-ar datora inițial unui răspuns imunologic anormal al imunității umorale, în lipsa unui control supresiv, prin limfocitele Ts, al imunității celulare. Se realizează o producere excesivă și precoce de anticorpi, urmată de formarea de complexe antigen-anticorp, care se depun pe hepatocite, determinând leziuni hepatice, sub forma unei necroze masive. Modalitatea evolutivă, respectiv severitatea infecției este direct proporțională cu amploarea răspunsului imun mediat celular, determinat de virulența și doza infectantă.

Necroza hepatocitelor afectează brusc și brutal funcțiile hepatice într-o măsură atât de mare, încât constituirea sindromului biochimic se desfășoară cu repeziciune, simptomatologia clinică revelatoare rămâne în urma tulburărilor biochimice, iar manifestările nervoase se constituie în "timpul doi", coma subliniind tardiv importanța tulburărilor metabolice.

Necroza hepatocitelor interesează îndeosebi formațiile subcelulare: mitocondrii (cresc transaminazele serice), reticul rugos (diminuă sinteza proteinelor, inclusiv a acelor cu rol de coagulare), de asemenea datorită ei: este tulburat metabolismul hidrocarbonaților, diminuă producerea de energie (crește conținutul

tul sângelui în acizii piruvic, α -cetoglutaric și lactic), diminuează ciclul enzimatic al ureei (hiperamoniemie) diminuează metabolismul hormonilor (crește insulina circulantă, se produce hipoglicemie) crește conținutul sângelui în aldosteron (se rețin sodiul și apa, dezvoltându-se edemul cerebral).

Tulburările metabolismului proteinelor

Aspecte legate de metabolismul proteinelor în insuficiența hepatică acută interesează atât diminuarea sintezei, a factorilor de coagulare, cât și tulburarea metabolismului proteinelor, din care rezultă compuși toxici, pentru a căror neutralizare este interesat și deviat metabolismul energetic cerebral cu consecințe negative asupra procesului nervos fundamental: transmiterea sinaptică.

Tulburările de coagulare sunt la maximum, ficatul fiind sursa majoră a formării factorilor de coagulare, dintre care, pentru **protrombină și proconvertină**, deține sinteza exclusivă. Deteriorarea producției acestor factori constituie o caracteristică a insuficienței hepatice acute și are o mare valoare pentru decelarea precoce a acestei insuficiențe (timpul Quick prelungit, concentrația în protrombină sub 10%).

Metabolismul proteinelor este profund tulburat, rezultând o creștere a aminoacizilor în sânge și a eliminării lor prin urină, precum și o acumulare în sânge de metaboliți toxici cum sunt: derivați neurotoxici ai metioninei, produși de dereglare ai triptofanului (scatoli și indoli) fenoli liberi și acizii fenolici, și mai ales creșterea importantă a amoniacului în sânge și în LCR (provenit din metabolismul proteic endogen, precum și din metabolizarea substanțelor azotoase din intestin, amoniac, care sosește prin circulația porta). Amoniemia poate depăși 500 mcg, exces care determină intoxicația neuropsihică prin interferarea metabolismului energetic cerebral. Un alt factor neurotoxic este alfacetoglutaramatul (produs de metabolism intermediar al glutaminei), ce crește în lichidul cefalorahidian, la care se adaugă activitatea unor falși neurotransmițători.

Dereglarea metabolismului hidrocarbonatelor se manifestă, în special, printr-o hipoglicemie tenace (prin hipersecreție de insulină), greu corectabilă și prin creșterea acidului lactic și piruvic.

Echilibrul acido-bazic este tulburat în sensul unei alcaloze mixte: respiratorii și metabolice, iar în final prin apariția de acidoză metabolică. În privința electroliților se produce o hipokaliemie și hiponatriemie.

În concluzie tulburările metabolice acționează drept toxine cerebrale și afectează metabolismul cerebral prin amoniul în sânge și în lichidul cefalorahidian,

creșterea unor acizi grași și a unor aminoacizi cu acțiune toxică asupra creierului, determinând encefalopatia hepatică.

Ritmul de desfășurare a acestei catastrofe metabolice (biochimice) este atât de rapid, încât îl surprinde pe clinician, care de multe ori nu sesizează preludiul biochimic și clinic al acestei forme fulminante, ci numai stadiul de comă, de diferite grade.

Simptomatologia precoce a formei fulminante este cea descrisă în formele severe, dar instalarea și succesiunea simptomelor urmează un ritm mai rapid. Criterii clinice de severitate: persistența și accentuarea tulburărilor digestive în perioada icterică (anorexie totală, greață, vărsături), astenie intensă, tendință la somn, sindrom hemoragic (epistaxis, gingivoragii), ficat cu dimensiuni în scădere, febră persistentă.

Simptomatologia insuficienței hepatice acute avansate este dominată de simptomatologia neuropsihică (encefalopatia hepatică) cu diferite grade de intensitate, constituind coma hepatică în diferite stadii: precoma I și II; coma I și II.

În stadiul I sunt prezente anumite **microsimptome neuropsihice**, care trebuie căutate cu atenție. Un semn neurologic caracteristic sunt acele tremurături involuntare ale degetelor examinate în extensie, denumite asterxis sau flapping tremor, tulburări ale somnului (somniațență diurnă și insomnie nocturnă), stare de agitație psihică cu dezorientare ușoară, vorbire neclară; reflexele sunt prezente.

Alte semne și simptome: sindrom digestiv intens (anorexie, greață, vomă repetată, dureri în rebordul costal drept), *faetor hepatic* (un miros caracteristic dulceag de ficat crud, pe care îl exală prin respirație bolnavii, datorită eliminării masive, prin aerul expirat de indoli, și mercaptan insuficienți metabolizați de ficatul suferind), crește intensitatea icterului.

Precoma II. Stare de confuzie accentuată, deci simptomatologia nervoasă din primul stadiu se accentuează, luând forma de agitație neuromotorie, cu halucinații și delir, uneori extremă ("nebulie hepatică"), tremurături; reflexele sunt prezente.

Matitatea hepatică s-a redus notabil, faetor hepatic intens, sindrom hemoragic posibil.

Coma I. Se instalează coma profundă din care bolnavul poate fi trezit (răspunde la excitanți externi), vorbire incoerentă, tonus muscular crescut (rigiditate), tulburări de reflexe, sindrom hemoragic posibil.

Coma II. Comă profundă din care bolnavul nu poate fi trezit, inexcitabilitate completă, fără mișcări active, pierderea reflexelor și a controlului sfincterelor, hemoragie digestivă masivă, hipertermie și tahicardie se instalează insuficiența renală.

Diagnosticul de laborator

Precoma I

Crește bilirubina totală, inclusiv a celei indirecte.

Scăderea în sânge a protrombinei (sub 50%), probei cu sublimat, β -LP, fibrinogenei, factorilor de coagulare V, VII, XIII, activității transaminazelor, LDH₅, A₃. Crește activitatea antiplasminei, PDF, AF. Mai rar se depistează AgHBs, AgHBe și mai frecvent anti-HBs și anti-HBe. Leucocitoza moderată cu neutrofilie și deviere în stânga.

Precoma II

Bilirubinemie accentuată cu creșterea fracției indirecte. Scăderea protrombinei (sub 40 – 30%), probei cu sublimat, β -lipoproteidelor, fibrinogenei, factorilor de coagulare V, VII, XII activității izoenzimelor LDH₅, MDH₄, MDH₃, A₃. Creșterea considerabilă a antiplasminei, PDF, AF. Dispariția AgHBs, AgHBe, apariția anti-HBs, anti-HBe. Leucocitoză cu neutrofilie și deviere în stânga.

Coma I

Bilirubinemie accentuată, cu creșterea fracției indirecte. Scăderea pronunțată a protrombinei (20%), probei cu sublimat, β -lipoproteidelor, factorilor de coagulare V, VII, XIII, activității izoenzimelor LDH₅, MDH₄, MDH₃, A₃. Creșterea considerabilă a antiplasminei, PDF, AF. Este absent AgHBs, AgHBe, se depistează anti-HBs, anti-HBe. Leucocitoză cu deviere în stânga.

Coma II

Aceleași modificări ca în coma I

Tratamentul necrozei hepatice acute (insuficienței hepatice acute, formei fulminante)

Insuficiența hepatică fulminantă realizată în această formă de hepatită virală depășește, de obicei, posibilitățile terapeutice actuale, mortalitatea fiind cu cel mai bun tratament de 80 – 85%.

Măsuri speciale de tratament. Nici una din măsurile "speciale" încercate până acum nu a modificat sensibil evoluția și mortalitatea prin hepatita fulminantă. Corticosteroidii introduși din 1952 nu au confirmat speranțele inițiale. Nu s-au constatat deosebiri semnificative între cazurile tratate cu corticosteroizi și cele netratate. La aceasta se adaugă riscurile cunoscute, creșterea receptivității la infecții, favorizarea hemoragiilor digestive, catabolismul excesiv, pancreatita cortizonică. După opinia noastră este posibil ca tratamentul cu corticosteroizi, în doze mari, pe cale intravenoasă, să fie eficace în stadiul foarte inițial al hepatitei fulminante, înainte de producerea necrozei hepatice acute și de scurtă durată (3 – 5 – 7 zile).

1. Terapie de detoxicare – se va administra : sol. glucoză 5%, Ringer-Locke, Hamodezae, reopoliglicină (10 ml/kilocorp), Hepasol, Hepasteril A și B (500 – 1000 ml nictimeral) aminosol (30 – 35 ml/kilocorp), aminopeptid (20 ml/kilocorp), soluții poliionice (acesodiu, lactosodiu, cuartosodiu, closopiu), plasmă, albumină 5% – 10% – 20%. Volumul de lichid pentru 24 ore va fi de 30 – 50 ml/kg.

2. Blocatori ai membranelor celulare și lizosomilor: corticosteroizi-prednisolonă – la copiii până la 1 an 2-5 mg/kilocorp, la adulți – 150 – 300 mg i.m. sau i.v. în 5 – 6 prize, nictimeral. – hidrocortizonă – la nou-născuți și copiii până la 5 mg/kilocorp, la adulți – 200 – 400 mg i.v. în 5 – 6 prize nictimeral.

3. Blocatori ai enzimelor (proteazelor, lizosomilor)

Trasilol 100.000 – 300.000 un;

Contrical 60.000 – 100.000 un;

Gordox 100.000 – 300.000 un-nictimeral;

La copii 1500 – 5000 un.

4. Corectarea dezechilibrelor acido-bazic și electrolitic

- În acidoza metabolică;
- sol. bicarbonat de sodiu 4% – 200 – 300 ml perfuzie i.v.;
- cocarboxylaza – 100 – 150 mg i.m.;
- în alcaloza metabolică;
- doze mari de potasiu (până la 10 g);
- sol. acid ascorbinic 5% – 10 ml;
- în hipokaliemie – 1 – 2 g KCL la 50 g glucoză;
- în hiponatriemie – 5 g NaCl la 100 g glucoză.

5. Corecția metabolismului azotic și proteic

Sol. albumini de 5% – 10%, plasmă, aminosol, aminopeptid, hepasteril, hepa-sol.

6. Corectarea tulburărilor de coagulare și sindromului hemoragic

- vitamina K (1 – 4 fiole/zi).
- Aethamzilat de sodiu (dicynon) 12,5% – 2-4 ml i.v.
- Transfuzie de sânge ori de plasmă proaspătă.
- În coagulopatie de consum (în prezența unui laborator capabil să asigure diagnosticul) heparină 15.000 – 30.000 i.v. ori i.m. transfuzii de sânge.
- În fibrinoliza mărită: antifibrinolitici naturali (gordox, contrical, trasilol, antagozan) ori artificiale (sol. ac. aminocapronic 5% 100 – 200 ml perfuzie i.v.).

- În hemoragiile gastrice blocatori ai H₂ receptori (prin sondă sol. cimetidină de 10%, famotidină, ranitidină, sol. ac. aminocaproic de 5% t° 4).

7. Controlul și tratamentul edemului cerebral

- Poziția capului la 20 – 40° mai sus de orizontală.
- Administrare de osmодиuretice-manit 1 – 1,5 gr/kilocorp i.v.
- Sol. glucosae 40% – 100 ml.
- Administrare de corticosteroizi, preponderent dexametazonă.

8. Preîntâmpinarea absorbției substanțelor toxice din intestin și combaterea florei intestinale

- stoparea utilizării proteinelor;
- spălarea stomacului (repetată);
- clisme evacuatoare, clisme cu bicarbonat de sodiu peste 12 ore;
- neomicină sau canamicină sulfată 1 g peste 6 ore prin sondă ori clizmă, lactuloză (normază, diufalc, portalc, lactofalc, ivolac) în precomă 30 ml peste 4 – 6 ore, în comă – 200-400 ml peste 2 – 4 ore.

9. Corectarea tulburărilor neuropsihice

- oxibutirat de sodiu 50 – 120 mg/kilocorp i.v. în jet;
- seduxen (diazepam) 0,5% 3 – 4 ml;
- midozelam 0,5% – 3 ml i.v.

10. Corectarea stării de hipoxie

- oxigenare hiperbarică (oxigenul va fi administrat sub presiunea de 2 – 3 atm) timp de 1 – 3 ore; inhalație cu oxigen prin sondă nazală la viteza 2 – 4 l/min.
- Administrare de oxibutirat de sodiu și sibasonă (la copii de la 1 – 3 ani-1 mg, 3 – 7 ani – 2 mg, de la 7 ani – 5 mg/kilocorp).

11. Controlul și tratamentul insuficienței renale acute.

- Lespenefril (4 – 6 fiole) i.v. în jet cu sol. fiziologică
- Lespeflan prin sondă 30 – 50 ml
- osmодиuretice: manit, reogluman, reomacrodex, corecția ișemiei rinichilor se va face prin administrare de dofamină fiole (200 mg) se dizolvă în sol. glucoză 5% – 400.0 i.v. 10 picături pe min..

12. **Controlul și corecția hipoglicemiei** se va face prin aport suficient de glucoză de 40% 100 ml i.v. peste 6 ore

13. **Controlul și tratamentul suprainfecțiilor bacteriene** în flora grampozitivă se va administra amoxicilină 250 – 500 mg peste 8 ore, la

flora gramnegativă: ciprofloxacină 100 mg peste 12 ore i.v. cu sol. glucozaze 5%

14. Procedee speciale

- hemotransfuzie extracorporală (hemodializă și dializă peritoneală);
- plasmafereză (într-o ședință se extrag și se înlocuesc 1 – 3 l plasmă);
- exsanguinotransfuzia (extragerea sângelui pacientului, concomitent cu înlocuirea lui cu sânge izogrup);
- spălarea totală a corpului (total body Washout) se înlocuește total sângele și se spală corpul cu o soluție compusă din Ringer-lactat, albumină, heparină și bicarbonat de sodiu și reumplerea patului vascular cu sânge izogrup;
- circulație extracorporală prin coloană de cărbune;
- perfuzia ficatului izolat –uman;
- animal;
- Transplant hepatic ortotopic -transplant de la donator viu de celule hepatice, transplant de ficat de cadavru redus, transplant de ficat despicat, xenogrefă (de la cimpanzeu și babuin la om), transplant de celule hepatice.

15. Tratamentul etiologic. Tratamentul etiologic în forma fulminantă este problematic, poate fi indicat în forma subfulminantă, dacă sunt depistați markerii hepatitei virale B: AgHBs, AgHBe. În formele hiperimune nu numai că poate fi indicat, dar e și contraindicat ducând la agravarea stării generale a pacientului.

Tactica curativă în asemenea situații constă în următoarele măsuri:

- 1) blocarea formării de substanțe cerebrotoxice și evacuarea lor din organismul bolnavului;
- 2) restabilirea proceselor de oxidare biologică a echilibrului acido-bazic și celui electrolitic;
- 3) combaterea dereglărilor hemodinamice, hemostatice și compensarea insuficienței renale;
- 4) corectarea tulburărilor de coagulare;
- 5) corectarea tulburărilor psihice.

HEPATITELE CRONICE

Sindromul hepatitei cronice

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 durată ≥ 6 luni, simptomatologia clinică putând sau nu să fie prezentă, iar din punct de vedere biochimic, nivelul enzimatic poate fluctua.

Conceptual, hepatita cronică a fost individualizată de către Kalk, în anul 1947. Progresele realizate în domeniul taxonomiei hepatitelor cronice sunt legate, în principal, de identificarea și caracterizarea virusurilor hepatitice, de realizarea aparatului diagnostic al hepatitelor virale și de delimitarea hepatitelor autoimune. Un jalon important în istoricul dezvoltării conceptului de hepatită cronică l-a avut clasificarea morfologică elaborată de De Groote și colab. (1968), care a impus o orientare morfologizantă, chiar și după identificarea agenților etiologici.

Adoptarea unei terminologii unice și a unor criterii standardizate de diagnostic, prin conferințe internaționale de consens, a reprezentat un progres notabil în delimitarea cadrului nosologic al hepatitelor cronice.

Diagnosticul hepatitelor cronice virale se stabilește în baza:

- tabloului clinic;
- modificărilor biochimice;
- modificărilor morfologice (biopsia ficatului: transcutană „oarbă”, transcutană sub controlul USG și prin laparoscopie) și
- confirmate prin examen serologic (markerii hepatitelor virale) și molecular-biologice (determinarea ARN ori ADN – viral prin PCR);
- statul imunologic celular și umoral: limfocite T (Th, Ts) și B IgA, IgM, IgG, CIC;
- instrumental (examen ultrasonor, scintigrafia ficatului, cu izotopi de Tc99, TC (tomografia computerizată, RMN (rezonanța magnetică nucleară), endoscopia digestivă superioară, colangiografia endoscopică retrogradă;
- chirurgical (laparoscopie).

Tabelul 11

Clasificarea hepatitelor cronice (congresul Mondial al Gastroenterologilor, Los. Ang. 1994)

Etiologia	Gradul activității inflamatorii			Stadiul	Stadiul fibrozei
	Grad	Portaj	Lobular		
Hepatită cronică	0	Absentă sau minimă	Absentă		
Hepatită cronică B	1	Inflamație portală (HCP)	Inflamație fără necroză	1	Absentă sau limitată la nivelul spațiilor porte lărgite
Hepatita cronică B și D Hepatită cronică C	2	Piecemeal necrosis (necroză bucățică cu bucățică) discret (HCA ușoară)	Necroză focală sau corpi Councilman	2	Fibroză periportală sau septuri portoportale cu arhitectură intactă
Hepatită cronică virală nedeterminată	3	Piecemeal necrosis (necroză bucățică cu bucățică) moderat (HCA moderată)	Necroză focală severă	3	Fibroză periportală cu distrugerea arhitecturii
Hepatită cronică neclasificată ca virală sau autoimună (criptogenă) Hepatită cronică medicamentoasă Hepatită autoimună Ciroză biliară primitivă Colangită sclerozantă primitivă Hepatita Wilson Afectarea hepatică prin deficiența de λ -antitripsină	4	Piecemeal necrosis (necroză bucățică cu bucățică) severă (HCH severă)	Bridging necrosis (necroză în punți)	4	Ciroză constituită

Tabloul clinic

Hepatitele cronice realizează un tablou clinic comun, cu anumite particularități, în funcție de etiologie. Din punct de vedere clinic, boala poate fi simptomatică sau asimptomatică, dar se recomandă ca termenul asimptomatic să fie folosit cu prudență și numai după o atentă anamneză. Subiectiv, boala evoluează fără manifestări clinice sesizabile o lungă perioadă de timp sau se manifestă doar printr-un sindrom asteno-adinamic inexplicabil. Se asociază acuze dispeptice de tip dispepsie de dismotilitate, inapetență, intoleranță alimentară față de alimente greu digerabile, care țin mai curând de patologia digestivă asociată: biliară, duodenală și sunt cel mai adesea provocate prin mecanisme funcționale. Pot fi prezente hepatalgii de efort sau postprandiale

Uneori, pacienții acuză dureri musculare sau articulare, pierdere ponderală, prurit sau dezvoltă icter. Omisiunea înregistrării simptomatologiei subiective este regretabilă, aceasta influențând adesea în sens negativ calitatea vieții. Este recomandabilă o gradare a severității simptomatologiei subiective, utilizând chestionare, care conțin lista simptomelor, inclusiv gradarea lor pe o scară de la 0 la 4, aprecierea intensității simptomelor pe o scară vizuală analoagă sau scorul Karnofsky modificat.

La examenul obiectiv, modificarea principală este hepatomegalia, de consistență de organ sau ușor crescută, cu suprafața netedă, sensibilă, uneori dur-roasă. Frecvent, se asociază splenomegalia, dar o splenomegalie mai importantă sugerează prezența cirozei. Poate fi prezent icterul, sindromul endocrin (steluțe vasculare) sau pot exista manifestări hemoragipare, în legătură cu trombocitopenia (argument important pentru ciroză). În funcție de etiologie, se asociază manifestări extrahepatice, unele prin complexe imune sau alte manifestări autoimune.

Diagnosticul biochimic

Indicii sindromului de citoliză ("direct")

ALAT – 0,1 – 0,68 mmol/h/l

ASAT – 0,1 – 0,45 mmol/h/l

Aldolaza (difosfat) – 2-13 un

Aldolaza (monofosfat) – 0,1 – 2 un

urocaninaza – nu se determină

LDH 5 – 0,1 – 3,5%

MDH 3 – 5 – 30%

MDH 4 – nu se determină

A₃ – 0,1 – 10%

Indicii sindromului de citoliză (“indirecți”)

Bilirubina generală – 3,59 – 17,95 μmol/l

Bilirubina directă – 0 -3,59 μmol/l

Bilirubina indirectă – 3,59 – 14,36 μmol/l

Albumina – 55,2 – 64,2%

Gamaglobulina – 13-19%

Protrombina – 80-100%

Colesterolul – 3,1-6,5 mmol/l

Colesterol liber – 0,8-2,6 mmol/l

Colesterolul esterificat – 1,8 – 4,9 mmol/l

Indicii sindromului de coleastă

Fosfataza alcalină – 0,5 – 1,3 μmol/l

Acizii biliari – 5,1 μmol/l

GGT – 0,24 – 1,44 mmol/l

5 - nucleotidaza – 0,2-0,72 un

B - lipoproteidele – 25-30 un

colesterol – 3,1 – 6,5 mmol/l

Fe – 14,3 – 21,5 mmol/h/l (b) 16,1 – 25,1 mmol/h/l (f)

Indicii sindromului mezenchimal-inflamator

Proba cu timol – 2-4 un

Proba cu sublimat – 1,8-2,2 ml

α₂ - globulina – 4,6 – 9,2 %

γ - globulina – 17,7 – 19,0%

Diagnosticul de laborator biochimic suplimentar

- Determinarea autoanticorpilor (ANA, AMA, SUA, anti-LKM)
- Excluderea unor boli ereditare (hemocromatice, boala Wilson)
- Transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar
- Evaluarea modificărilor dismetabolice: lipidograma, HDLC, LDLC , trigliceride, fosfolipide

Modificările morfologice sunt apreciate prin puncție biopsie hepatică

Knodell și colaboratorii au descris o metodă pentru estimarea leziunilor he-

patice la pacienții cu hepatită activă asimptomatică și care nu poate fi utilizat pentru a determina care din trăsături are o semnificație prognostică.

Tabelul 12. Sistemul de apreciere Knodell (1981)

Necroza periportală și în punți	
A. Absentă	0
B. Necroză periportală ușoară	1
C. Necroză periportală moderată	3
D. Necroză periportală severă	4
E. C+punți	5
F. D+punți	6
G. Necroză multilobulară	10
Necroză intralobulară	
A. Absentă	0
B. Discretă	1
C. Moderată	3
D. Severă	4
Inflamație portală	
A. Absentă	0
B. Ușoară	1
C. Moderată	3
D. Severă	4
Fibroză	
A. Absentă	0
B. Fibroză portală	1
C. Fibroză în punți	3
D. Ciroză	4

Probabil că cel mai util, dar și cel mai complex sistem este versiunea actualizată a sistemului Knodell, propusă de Ishak și colab. Avantajul său major constă în separarea scorului pentru fibroza hepatică, care este categorisit drept "stadiu" al hepatitei cronice de indicele de activitate histologică (HAI), ce reprezintă suma scorurilor pentru hepatita de interfață, necroza focală și inflamația portală – fiecare numerotată de la 0-4 – și necroza confluentă, care include necroza în punți – numerotată de la 0 la 6.

Scorul maxim posibil pentru gradare este 18.

Tabelul 13. Indicele de activitate histologică (HAI): scoruri componente (după Ishak și colab., 1995)

Hepatită de interfață periportală sau periseptală (piecemeal necrosis)	
Absentă	0
Ușoară – focală, câteva spații porte	1
Ușoară/moderată – focală, majoritatea spațiilor porte	2
Moderată – continuă în jurul a <50% dintre spațiile porte sau septe	3
Severă – continuă în jurul a >50% dintre spațiile porte sau septe	4
Necroză confluentă	
Absentă	0
Necroză confluentă focală	1
Necroza zonei 3 în unele arii	2
Necroza zonei 3 în majoritatea ariilor	3
Necroza zonei 3 + punți ocazionale portal-centrale	4
Necroza zonei 3 + punți multiple portal-centrale	5
Necroza panacinară sau multiacinară	6
Necroză litică focală, apoptoză și inflamație focală	
Absentă	0
Un focar sau mai puțin per câmp (obiectiv 10x)	1
Până la 4 focare per câmp (obiectiv 10x)	2
Cinci până la zece focare per câmp (obiectiv 10x)	3
Peste zece focare per câmp (obiectiv 10x)	4
Inflamație portală	
Absentă	0
Ușoară – unele sau toate spațiile porte	1
Moderată – unele sau toate spațiile porte	2
Moderată/marcată – toate spațiile porte	3
Mărcată – toate spațiile porte	4

Tabelul 14. Corelația dintre gradarea numerică și descrierea verbală a biopsiilor

HAI	Descriere scurtă
1 – 3	Hepatită cronică minimă
4 – 8	Hepatită cronică ușoară
9 – 12	Hepatită cronică moderată
13 – 18	Hepatită cronică severă

Tabelul 15. Stadializarea modificată: modificări arhitecturale, fibroză și ciroză (după Ishak și colab., 1995)

Scorul	Modificarea
0	Absența fibrozei
1	Expansiunea fibroasă a unor spații porte, cu sau fără septe fibroase scurte
2	Expansiunea fibroasă a majorității spațiilor porte, cu sau fără septe fibroase scurte
3	Expansiunea fibroasă a majorității spațiilor porte, cu punți P–P ocazionale
4	Expansiunea fibroasă a spațiilor porte, cu punți marcate P–P, precum și P–C
5	Punți marcate P–P și/sau P–C, cu noduli ocazionali (ciroză incompletă)
6	Ciroză, probabilă sau definită

Tabelul 16. Gradul activității în hepatita cronică (după Ishak și Martin, 1996)

Categoría	Leziunile și gradul agresiunii			
	Inflamația ariei portale	Piecemeal necrosis	Necroză punctată	Necroză în punți sau multiacinară sau ambele
Ușoară	Ușoară neuniformă	Absență sau ușoară	Ușoară	Absență
Moderată	Moderată	Moderată	Moderată	Absență
Pronunțată	Pronunțată	Pronunțată	Pronunțată	Absență
Severă	Severă	Severă	Severă	Prezentă

Tabelul 17. Gradul fibrozei în hepatita cronică (după Ishak și Martin, 1996)

Categoría	Leziunile componente		
	Expansiunea fibroasă a spațiilor porte	Fibroză în punți	Fibroză în punți cu noduli (ciroză)
Ușoară	Absență sau ușoară	Absență	Absență
Moderată	Moderată	Absență	Absență
Pronunțată	Pronunțată	Pronunțată	Absență
Severă	Severă	Severă	Prezentă

Un mod diferit de evaluare a hepatitei cronice a fost descris de grupul de Studiu METAVIR. Scorul METAVIR este evaluat pe baza unor criterii similare cu cele ale sistemului Knodell: pe de o parte, activitatea care combină necroza periportală (NP) necroza lobulară (NL) – și pe de altă parte fibroza (F). Intensitatea leziunilor elementare este evaluată semnificativ.

Clasificarea hepatitelor cronice C propusă de Grupul METAVIR (după Voigt, 1998)

Hepatita cronică C:

- fără activitate (A0);
- cu activitate minimă (A1);
- cu activitate moderată (A2);
- cu activitate severă (A3);
- fără fibroză (F0)
- cu fibroză portală fără septe (F1);
- cu fibroză portală și câteva septe (F2);
- cu fibroză septală fără ciroză (F3);
- cu ciroză (F4)

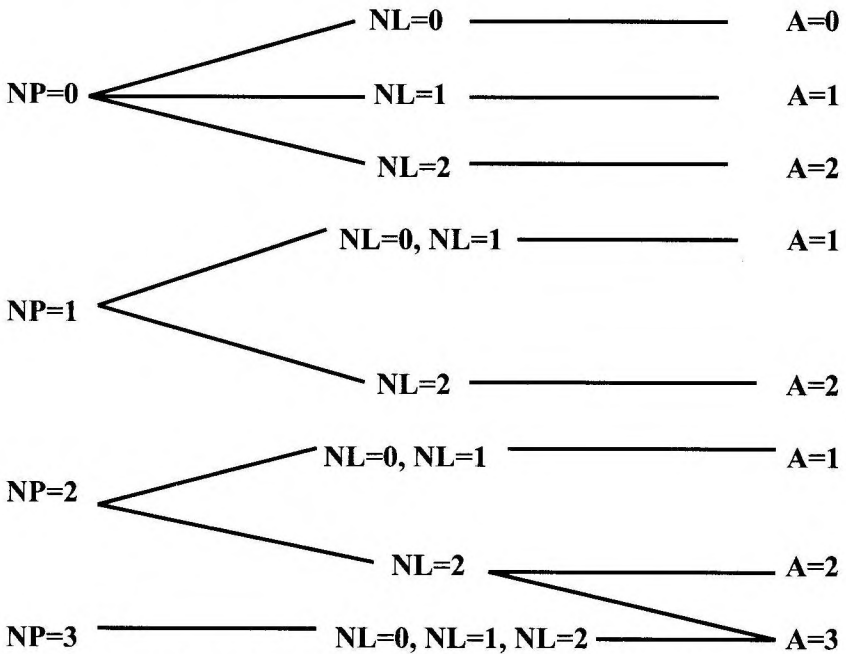


Figura 18. Algoritm al activității unei hepatite cronice (după Voigt, 1998)

Diagnosticul noninvaziv al fibrozei

În prezent, în numeroase țări, PBH tinde să fie înlocuită printr-o serie de metode neinvazive. Pentru evaluarea fibrozei hepatice se încearcă implementarea unor metode, ce pot fi grupate în:

- markerii serici;
- metode imagistice;
- teste genetice.

Pentru determinarea markerilor serologici ai fibrozei pe plan internațional s-a impus un fibrotest promovat de școala franceză. Acesta constă în determinarea a cinci markeri biologici relativ ușor de efectuat din serul pacientului:

- alfa 2 macroglobulina;
- haptoglobulina;
- apolipoproteina A1;
- bilirubina;
- gamaglutamintranspeptidaza.

Markerii se pot determina simplu, dar există o formulă și pentru înregistrarea datelor, inclusiv vârsta și sexul.

Alte metode de determinare a fibrozei

- Raportul dintre ALAT și trombocite.

În prezent fibrotestul este validat în Europa și SUA.

- Testele imagistice.

Fibroza se evaluează cu ajutorul unui aparat denumit fibroscan (fibroza se determină cu o acuratețe înaltă).

- Testele genetice evaluează genele, care codifică o serie de factori ai fibrozei hepatice, dar nu sunt accesibili medicinei practice.

În concluzie, fibrotestul este o metodă ce agregă cinci parametri biochimici care pot fi determinați prin aparate automate, este eficientă (3 – 5 euro) și dacă am compara cu valoarea reală a biopsiei (fiind evaluată la peste 1000 euro) munca medicului, a anatomopatologului, reactivii, spitalizarea sau îngrijirea bolnavului, atunci aceasta ar fi o metodă extrem de rentabilă, care ar spori confortul pacientului, ar aduce o siguranță diagnosticului, pentru că fibrotestul departajează pacienții cu fibroză ușoară sau neglijabilă față de cei cu fibroză semnificativă.

Tabelul 18. Markerii serici de investigare a fibrozei hepatice (după Fontana RJ, Lok ASF, 2002)

Markerii	Valoarea
Sinteza și degradarea colagenului P III NP Colagenul tip IV	Marker precoce al fibrogenezei și inflamației; se corelează mai bine cu gradul histologic al inflamației, decât cu fibroza; nivelul scade sub tratamentul cu IFN Marker al fibrozei: nivelul scade sub tratamentul cu IFN
Enzime ale matricei extracelulare TIMP-1 MMP	Inhibitor circulant al metalproteinazelor matriceale; poate crește fibrogeneza; are clearance seric rapid Degradează matricea extracelulară, corelație slabă cu stadiul fibrozei
Componentele matricei extracelulare Acidul hialuronic Laminina Alți markeri TGF- β YKL-40	Glicozaminoglican produs de celulele stelate, nivelul crește la pacienții cu ciroză și scade sub tratamentul cu IFN Glicoproteina membranei bazale; nivelul reflectă severitatea hipertensiunii portale Marker al fibrogenezei; cea mai importantă citokină implicată în activarea și proliferarea celulelor stelate; nivelul scade sub tratamentul cu IFN Glicoproteina de 38 KD, produsă de celulele stelate; nivelul crește la pacienții cu fibroză moderată; sensibilitate la progresiunea fibrozei în timp

P III NP – polipeptida N terminală a colagenului III

TIMP-1 – inhibitor tisular al metalproteinazei – 1

MMP – metalproteinază matriceală

TGF- β – factorul transformant al creșterii β

YK-40 – membru al familiei chitinazelor la mamifere

Tratamentul hepatitelor virale cronice

Principii generale de tratament antiviral în hepatitele cronice

Scopurile și obiectivele tratamentului antiviral. Scopurile tratamentului antiviral se divizează în scopuri imediate și de lungă durată

Scopuri imediate:

1. Oprirea replicării virale.
2. Ameliorarea modificărilor necroinflamatorii hepatice (scorului HAI) și a fibrozei (F)

Scopuri de lungă durată

1. Încetenirea sau oprirea progresului maladiei.

2. Prevenirea dezvoltării cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular.
3. Ameliorarea calității vieții pacientului.

Pentru atingerea acestor scopuri pe parcursul tratamentului sunt urmărite obiectivele tratamentului:

1. Clinic.
2. Biochimic.
3. Serologic.
4. Virusologic.
5. Histologic.

Tipurile de răspuns la tratamentul antiviral

Pentru a aprecia rezultatele obținute, au fost elaborate definițiile tipurilor de răspuns la tratamentul antiviral

1. Răspuns complet

Clinic – ameliorarea și dispariția simptomelor.

Biochimic – diminuarea activității și normalizarea ALT.

Serologic:

în HVB – dispariția AgHBe și apariția anti-HBe, dispariția AgHBs și apariția anti-HBs.

în HVC – dispariția anti-HCV IgM;

în HVD – dispariția anti-HDV IgM.

Virusologic:

în HVB – scăderea concentrației și dispariția ADN VHB;

în HVC – scăderea concentrației și dispariția ARN VHC;

în HVD – scăderea concentrației și dispariția ARN-VHD;

histologic – diminuarea modificărilor necroinflamatorii hepatice (scorului HAI) și a fibrozei (F).

2. Răspuns virusologic rapid (RVR). Scăderea încărcăturii virale cu 2 log zecimal UI/ml ori nedetectabil după 4 săptămâni de terapie antivirală.

Clinic-ameliorarea clinică.

Biochimic-scăderea ALAT.

3. Răspuns virusologic precoce (RVP) scăderea încărcăturii virale cu 2 log zecimal UI/ml sau nedetectabil după 12 săptămâni de terapie antivirală

Clinic – ameliorare ori dispariție a simptomelor clinice.

Biochimic – scăderea ori/sau normalizarea ALAT.

4. Lipsa de răspuns: lipsa oricărui din semnele enumerate mai sus după cel puțin trei luni de terapie.

5. Recădere: reapariția oricărui din semnele enumerate mai sus după anulara terapiei cu răspuns parțial sau complet (de obicei ALT sau ARN/ADN).

6. „Breakthrough” („spargere”). Reapariția unuia din semnele enumerate mai sus după răspunsul pozitiv pe parcursul terapiei (de obicei ALT sau ARN/ADN). Răspunsul la tratament se apreciază la sfârșitul tratamentului, însă cel mai important este obținerea răspunsului de lungă durată.

7. Răspuns la sfârșitul tratamentului (RST) Răspunsul complet sau parțial obținut la momentul anulării terapiei.

8. Răspunsul virusologic susținut (RVS) menținerea răspunsului obținut la sfârșitul tratamentului pe un timp de încă 6 – 12 luni.

În funcție de răspunsul manifestat la aplicarea terapiei antivirale, pacienții se divizează în pacienți responderi și pacienți non-responderi

9. Pacienții responderi: pacienții care răspund la tratament.

10. Pacienții non-responderi: pacienții, care nu manifestă răspuns la terapie atât în timpul terapiei, cât și la sfârșitul ei. Dacă un pacient nu a primit niciodată tratament antiviral, el este un **pacient „naiv”**.

În tratamentul antiviral al hepatitelor virale cronice sunt utilizați interferonii, analogii nucleozidici și nucleotidici.

Interferonii

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 drept 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 drept 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, măresc expresia antigenelor HLA I pe membrana celulelor infectate, sporesc activitatea citotoxică a limfocitelor natural killer (NK) și interferă 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 mărește expresia antigenelor HLA I și II pe membrana limfocitelor ceea ce facilitează cooperarea dintre ele, mărește expresia antigenelor HLA I pe membrana celulelor infectate mai mult decât INT-alfa, stimulează activitatea citotoxică a celulelor T și NK și a macrofagelor, sporește secreția de limfokine și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF-alfa), inițiază producția de INT-beta de către fibroblaști.

Tabelul 19. 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:

a) **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 factorului 2 de inițiere eucariotică. 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. Drept 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.

b) **Imunomodulator.** Acțiunea imunomodulatoare a INT este corelată cu 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 sporește 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.

c) **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:

1. acțiunea antivirală nespecifică, acțiuni inhibitorii pe alți paraziți intracelulari;
2. 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");
3. inhibarea creșterii celulelor normale și transformate;
4. influențarea diferențierii celulare;
5. creșterea expresiei antigenelor CMH din clasa I și II;
6. creșterea activității celulelor NK;
7. creșterea proliferării și diferențierii limfocitelor B și a sintezei de IgG;
8. activarea macrofagelor;
9. 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 II – ca supresori ai activității imunomodulatorii. IFN de tip I sunt produse drept răspuns la infecțiile virale de către toate celulele nucleate. Leucocitele și limfocitele produc predominant IFN-alfa, iar fibroblaștii și alte celule – 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, 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 deguiizarea compusului și reducerea recunoașterii lui de către sistemul imun, ceea ce conduce 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 conduc 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 optim 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 condus 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 ascorbic, 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 a2ж) Hoffmann LaRoche;
- pegIntron (PEG –IFN a2ж) Schering-Plough.

Contraindicațiile de administrare a interferonului**Contraindicațiile absolute de administrare a interferonului:**

- hepatitele cornice nonvirale;
- ciroza hepatică decompensată (Child C);
- neutropenie și/sau trombocitopenie;
- maladii cronice decompensate (cardiace, renale, psihice: psihoza prezentă sau în antecedente, depresie severă);
- transplantul de organe (cu excepția transplantului de ficat) ;
- hipersensibilitatea la IFN.

Contraindicațiile relative de administrare a interferonului

- diabetul zaharat necontrolat ;
- dereglări autoimune.

Contraindicații absolute de administrare a ribavirinei

- insuficiență renală în stadiul final ;
- anemie ;
- hemoglobinopatii ;
- insuficiență cardiacă ;
- sarcina ;
- absență de metode contraceptive eficiente.

Contraindicații relative de administrare a ribavirinei

- hipertensiune arterială necontrolată ;
- vârsta înaintată.

Reacțiile adverse la tratamentul cu interferon

Reacții adverse precoce. RA precoce se observă în primele zile de la inițierea tratamentului antiviral: sindrom pseudogripal manifestat prin febră, frisoane, stare de rău, tahicardii, artralгии, mialгии, cefalee. Reacțiile adverse precoce pseudogripale sunt previzibile și se observă la majoritatea pacienților. Cel mai des apar peste 6 – 8 ore după începutul tratamentului și sunt mai pronunțate la primele injectări. De obicei, sunt manifestate la dozele de 3 – 6 MU (și mai mari) de IFN alfa. Pentru diminuarea lor se recomandă administrarea de paracetamol 0,5 – 1,0 g cu 30 min înainte de administrarea IFN-ului și administrarea IFN-ului seara.

Reacțiile adverse tardive

Reacțiile adverse tardive se observă după 2 – 4 săptămâni: astenie, irascibilitate, modificări cognitive, depresie, cefalee, dereglare a somnului, grețuri, diaree, pierderea ponderală, tendință spre cădere excesivă a părului, supresie a măduvei osoase, inducție de autoanticorpi etc.

Reacții adverse severe sunt observate extrem de rar, însă necesită anularea terapiei:

- psihoze sau depresie gravă;
- maladii autoimune (tiroidită, hepatită, anemie hemolitică, purpură trombocitopenică);
- insuficiență cardiacă;
- infecții bacteriene;
- insuficiența cardiacă;
- infecții bacteriene.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B

Hepatita cronică virală B constituie o problemă de sănătate publică globală. 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 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.

Patogenie

Virusul hepatic B este un virus noncitopatic, în acest sens pledând și existența stării de purtător cronic, fără prezența de leziuni parenchimotoase hepatice și existența infiltratului inflamator cu celule mononucleare în hepatita cronică sugerând intervenția unor mecanisme imune în procesul patologic.

Replicarea VHB presupune parcurgerea mai multor etape succesive

- Primul stadiu al infecției este reprezentat de atașarea și penetrarea virusului în hepatocit. Legarea de membrana plasmatică hepatocitară se realizează prin pre-S1 și, în principal, secvența 21 – 47 a aminoacizilor, legarea fiind blocată de anticorpii pre-S1. Regiunea pre S2 facilitează atașarea și penetrarea virusului în celulă.
- După penetrarea virusului în celulă au loc îndepărtarea anvelopei virale și eliberarea nucleocapsidei în citoplasmă.
- Nucleocapsida este transportată în nucleul celular, unde are loc sinteza ADN-ului complet dublu catenar și formarea ADN-ului circular, închis covalent (ccc ADN). Acesta se organizează la nivelul nucleului în nucleosomi, formând minicromosomi.
- Transcrierea ccc ADN produce ARN pregenomic, care servește drept matriță pentru reverstranscriere ca și mARN pentru producerea proteinelor nucleocapsidei și a polimerazei.
- ARN pregenomic și proteinele nucleocapsidice și polimeraza sunt încapsulate în particule core, în interiorul cărora, are loc reverstranscripția, formându-se catena minus ARN, urmată de sinteza catenei plus ARN.
- Nucleocapsida, care conține ADN matur circular relaxat poate trece prin reticulul endoplasmatic sau aparatul Goldji, unde structura virală se

completează cu proteinele anvelopei și virusul este exportat din celulă, prin aceasta facilitând extensia orizontală a infecției virale B în ficat.

Răspunsul gazdei față de infecția virală implică punerea în joc a unor mecanisme complexe de apărare, care pot fi înăscute și adaptative.

Mecanisme înăscute: citochine, sistemul complement, celule NK.

Mecanisme adaptative: umorale – anticorpi neutralizanți, opsonizare; celulare – celule T_4 (helper), celule T_8 (citotoxic).

Verigile patogenice implicate sunt diferite de cea cronică în infecția acută. Spre deosebire de pacienții cu infecție acută autolimitată, care prezintă un răspuns imun puternic, viguros și multispecific al celulelor T, pacienții cu infecție cronică dezvoltă un răspuns imun al celulelor T-VHB specific slab, îngust, puțin eficient.

Astfel, în producerea leziunilor hepatocitare și a eliminării hepatocitelor infectate cu VHB un rol important îl joacă imunitatea celulară, care prin limfocitele Th recunosc antigenele virale de pe suprafața hepatocitelor și activează limfocitele B pentru sinteza de anticorpi, cu formarea de complex antigen+anticorpi. Rezultă astfel o acțiune citotoxică dependentă de anticorpi (formați față de proteina hepatocitului și de membrana acestuia) urmată de distrugerea concomitentă a VHB și a hepatocitelor infectate. Sistemul imun celular intervine în citoliza hepatocitelor și prin limfocitele K și NK, precum și prin activarea macrofagelor și a unor mediatori ai imunității celulare (limfokine).

Modificările morfologice în hepatita virală B cronică

Biopsia hepatică practică anterior instituirii tratamentului antiviral este testul cu cea mai mare specificitate pentru urmărirea severității hepatitei cronice B. Analiza histologică a fragmentelor recoltate are o sensibilitate și o acuratețe superioară fluctuațiilor aminotransferazelor. Aspecte histologice privesc activitatea necroinflamatorie (grading) și dezvoltării fibrozei hepatice (staging).

În aprecierea grading-ului și staging-ului se recurge la Indicele de Activitate Hepatică (HAI). Calcularea HAI se face cu ajutorul indicelui Ishac sau Knodell. Leziunile, care permit diferențierea hepatitei cronice B de alte hepatopatii cronice, sunt: inflamația portală și periportală sau lobulară, necroza hepatocitară, prezența hepatocitelor „în sticlă mată” („Ground-glass”) și a displaziei. Numărul celulelor „ground-glass” este invers proporțional cu gradul activității inflamatorii. Evidențierea imunohistochimică a markerilor virali la nivelul hepatocitelor va confirma etiologia virală de tip B.

Fazele de evoluție a infecției cu VHB

- Faza de imunotoleranță (activitate minimă) AgHBe pozitiv. Nivelul ADN – 109 – 1010 copii/ml.
- Faza de clearance imun (imunoactivitate) AgHBe pozitiv. Nivelul ADN – 107 – 109 copii/ml.
- Faza de control imun (purător inactiv) AgHBe negativ. Nivelul ADN < 105 copii/ml.
- Faza de reactivare (scăpare imună) AgHBe negativ. ADN > 105 copii/ml.

Din cele 4 faze evolutive ale bolii, tratamentul este indicat doar în faza de clearance imun (de imunoactivitate) și faza de reactivare (de scăpare imună). Aceste două faze sunt caracteristice prin:

- creșteri fluctuante ale transaminazelor;
- creșteri ale nivelului virusului din sânge;
- creșterea activității histologice.

Tabloul clinic

Simptomatologia hepatitei virale B cronice nu se corelează cu severitatea leziunilor hepatice, variabilitatea extinzându-se de la formele asimptomatice, la cele manifeste. Simptomele cele mai frecvente cu care se manifestă HVBC sunt: astenie, fatigabilitate, alterarea stării generale, cefalee moderată, oboseală, insomnie, transpirație, hepatomegalie, excitabilitate.

Mai rar HVBC se manifestă cu greutate, scăderea poftei de mâncare, senzație de amărăciune în gură:

- dureri ori jenă în rebordul costal drept și în regiunea epigastrică;
- subfebrilitate tranzitorie;
- manifestări alergice (mialgii, artralгии, prurit), splenomegalie, limfadenopatie;
- icter (subictericitate ori de intensitate moderată);
- manifestări hemoragice (hemoragii nazale, gingivale, echimoze etc).

În formele severe și avansate HVBC se poate manifesta prin: eritem palmar, steluțe vasculare, care apar mai ales în regiunea decolteului, pe față, gât, umeri, regiunea superioară a toracelui și mai rar pe antebrățe, mâini, buze, urechi, pielea capului. Apariția steluțelor vasculare uneori este precedată de pete acromice sau pete roșii.

O particularitate a simptomatologiei HVBC în comparație cu formele acute sunt **manifestările extrahepatice care sunt multiple și variabile:**

- dereglări endocrine (amenoree, sindromul Kușingoid, tireotoxicoza).
- manifestări cutanate (acnee, urticarii, striuri pigmentare, hiperemia fieții (rash "în fluture"), lichenul plan, acrodermatita papuloasă, la copii sindromul Gannotti-Crosti);
- afectarea glandelor exocrine (pancreasului, salivare, sindromul Sjogren-mucoasele cavității bucale uscate în concordanță cu keratoconjunctivita și poliartrita);
- vasculite generalizate, periarterita nodoasă, artralgiile persistente sau chiar artrite, mialgii, miocardită, glomerulonefrită membranoproliferativă, crioglobulinemia mixtă, alveolita fibrozantă.

Manifestările extrahepatice sunt justificate prin depunerea, de obicei, de complexe imune circulante antigen-anticorp (AgHBs+anti HBs) și nu în ultimul rând replicarea extrahepatică a VHB (leucocite, monocite, celulele pancreatice, endoteliul vaselor de sânge).

Hepatita cronică virală B AgHBe pozitivă

Se întâlnește predominant la bărbați. Leziunile hepatice recunosc o paletă largă de modificări, de la forme minore la cele moderate sau severe și până la ciroza activă. Prevalența HVBC AgHBe pozitivă este de 60%.

Seroconversia în sistemul HBe depinde de sex, de vârstă, de nivelul ALAT și de genotip. Pacienții cu vârsta mai înaintată și femeii fac mai frecvent clearance-ul AgHBe. Rata anuală a conversiei în sistemul HBe este de 8 – 15% la copii și la adulți cu nivelul ALAT crescut. La copiii asiatici, cu nivelul normal ALAT, seroconversia spontană este de 2% în primii 3 ani de viață și de 4 – 5% la copii de peste 3 ani.

Seroconversia survine la mai mult de 50% dintre pacienții cu nivelul ALAT de peste 5 ori mai mare decât limita superioară a normalului și doar la mai puțin de 10% dintre acei, care au transaminazele sub acest nivel.

Adesea, seroconversia în sistemul HBe este precedată de exacerbări ale hepatitei reflectând liza imună a hepatocitelor infectate și este însoțită de creșteri ALAT de peste 10 ori peste limita superioară a normalului.

În majoritatea cazurilor seroconversia în sistemul HBe marchează tranziția de la hepatita B la starea de purtător inactiv AgHBs, fiind însoțită de rezoluția semnelor biochimice și histologice de activitate necroinflamatorie.

Hepatita cronică virală B AgHBe negativă

Hepatita cronică AgHBe negativă se definește prin prezența AgHBs mai mult de 6 luni, prin absența AgHBe, prezența anti-HBe, prezența unui nivel seric ADN-VHB > 105 – 106 copii/ml, prin creșterea a nivelului ALAT, prezența de leziuni morfologice hepatice de tip necroinflamator, în condițiile excluderii altor cauze de boală hepatică (suprainfecție cu alte virusuri hepatice, abuz de alcool, medicamente hepatotoxice, boli hepatice autoimune sau metabolice).

Prevalența hepatitelor cronice AgHBe negative este de 33% în bazinul Mediteranean, 15% în zona Asia-Pacific și 14% în SUA și Nordul Europei.

Boala este cauzată de infecția cu mutante VHB pre-C sau BCP. Repartiția geografică de circulație a genotipurilor B,C,D și E, care prezintă timidina (T) în poziția 1858, iar mutația promotorului C se întâlnește în țările asiatice, în care circulă genotipul C. Din punct de vedere morfologic hepatita este mai activă la pacienții cu hepatită cronică AgHBe negativă, leziunile necroinflamatoare severe fiind prezente la peste 50% dintre pacienți, 29 – 39% având deja ciroză în momentul diagnosticului și reprezintă, de fapt, un stadiu mai avansat în istoria naturală a infecției cu virusul hepatic B.

Din punct de vedere virusologic, boala se caracterizează prin fluctuații ale nivelului viremiei și prin remisiuni spontane, susținute rar. Din punct de vedere biochimic se semnalează trei modalități de evoluție:

- creșteri ale ALAT în episoadele de acutizare;
- normalizări spontane ALAT, urmate de creșteri;
- creșteri persistente ale ALAT.

Clearance-ul AgHBs se produce într-o rată anuală de numai 0,5%/an. Hepatitele AgHBe negative ridică probleme terapeutice importante.

Diagnosticul

Diagnosticul infecției cu VHB cronice impune:

1. decelarea markerilor de infecție VHB (AgHBs, anti-HBcor IgM și IgG);
2. precizarea fazei infecției VHB cronice;
3. identificarea potențialului infectiv al activității virale (AgHBe și anti-HBe, ADN-VHB și/sau ADN-P).

1. Decelarea markerilor de infecție VHB

AgHBs marker al infecției cu VHB (acută, curentă, portaj, cronică). El apare cu 4 – 6 săptămâni (uneori și mai precoce – 1 săptămână de la contactul infectant, succedând pozitivării ADN VHB (PCR), titrul său crește în incubație, scade

în cursul bolii și dispare la 85 – 90% din pacienți în 12 săptămâni de la debutul bolii.

Persistența AgHBs > 6 luni de la debutul bolii semnifică infecție cronică.

Negativitatea AgHBs nu exclude prezența infecției VHB. Explicațiile ar fi:

- subiect în perioada de incubație a infecției (poate rămâne AgHBs până la 6 luni de la contagiune), caz în care certificarea infecției este dată de ADN VHB+(PCR);
- genoamele AgHBs pot fi exprimate, dar nu și secretate;
- AgHBs secretat sub limita decelabilității în testele curente – "**low level carriers**";
- AgHBs circulant în cantități < 1 ng/ml, dar complexat cu anti-HBs;
- AgHBs mutant la nivel de înveliș, non-reactiv cu anti-HBs din testele uzuale.

Anti-HBcor apar în ser la cei cu infecție acută și cronică

Anti-HBcor IgM sunt markerii infecției acute/replicării virale și cronice (în acutizare).

Anti-HBcor IgG (sum, total) sunt markerii infecției cronice și acute (peste 3 săptămâni de la debut).

În absența oricărui alt marker serologic de infecție VHB anti-HBc+ în titruri înalte semnifică infectivitate.

2. **Precizarea fazei infecției VHB** se realizează prin testarea anti-HBcor IgM. Ei apar în titru semnificativ la a 7-a zi de la debutul maladiei, au un titru maximum în perioada de stare a maladiei și diminuează/dispar în convalescență. Cele mai mari titruri de anti-HBcor IgM la pacienții cu AgHBs+prelungit. În 1 – 5% ale infecției VHB acute unicul marker este anti-HBcor IgM.

3. **Identificarea potențialului infectiv al activității virale.** Se obține prin decelarea:

- **AgHBe**-marker al replicării și infecțiozității, este decelabil la 25% – 60% din cei cu hepatită cronică B. Prezența sa imprimă o evoluție agresivă a bolii hepatice. Apare în infecția acută VHB simultan sau la câteva zile de la apariția AgHBs. Ștergerea sa survine, de regulă, în 2 săptămâni de la debut, mai rar până la 10 săptămâni.
- **Anti-HBe** apar în momentul seroconversiei AgHBe/anti-HBe și denotă o replicare virală redusă la cei cu infecție cronică; în infecția acută – relevând încetarea replicării virale și posibilitatea rezoluției hepatitei. Pierderea AgHBe, dar fără apariția anti-HBe nu constituie seroconversie.

Prezența anti-HBe și ADN-VHB la pacienții AgHBe negativ se întâlnește la cei cu VHB mutant pre-core.

ADN-VHB reflectă replicarea VHB și imprimă o creștere a riscului de progresivitate a bolii hepatice. Este primul marker al infecției VHB acute detectat prin PCR cu 2 săptămâni anterior apariției AgHBs și încă 2 săptămâni după decelarea anti-HBs. Măsurarea lui cantitativă permite aprecierea progresivității hepatitei cronice B și a răspunsului la tratamentul antiviral. Încărcătura virală (nivelul ADN VHB) – 10^2 - 10^5 copii/ml se consideră joasă, 10^8 – medie, 10^9 -înaltă și 10^{10} copii/ml – foarte înaltă.

ADN-polimeraza-reflectă replicarea VHB. Atât în infecția acută, cât și în cea cronică decelarea ADN-P se asociază cu detectarea AgHBe.

ADN-VHB, AgHBe și ADN-P reprezintă markerii cei mai sensibili ai replicării virale. Pozitivarea lor se corelează viremiei și prezenței AgHBe în hepatocite.

4. Alți markeri virali ai infecției VHB și semnificația lor:

- Ag pre S se corelează cu replicarea virală în stadiu acut sau cronic al marelui, indiferent de statusul HBe;
- 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

- Anti-HBs+anti-HBcor IgG semnifică vindecare;
- Testarea lor este utilă pentru aprecierea eficienței vaccinării anti-VHB.
- Nu sunt anticorpi protectivi la infecțiilor cu mutante de înveliș (AgHBs).
- **AgHBx-marker** al replicării virale și infecțiozității, util în cazurile AgHBe negativ;
- **Anti-HBx-marker** precoce al infectării cu VHB, în formele cu vindecare decelarea lor este tranzitorie. Mai frecvent anti-HBx este decelat în HVBC cu evoluție în ciroză și carcinom hepatic.

Evoluție, prognostic

Infecția cronică survine la 2 – 10% dintre adulți și 90% din copiii infectați perinatal. Se apreciază că 62% din infecțiile persistente sunt datorate VHB sălbatic și 35 – 37% mutantului în pre-c. Circa 25 – 50% din infectați cronic sunt viremici, imunotoleranți, 5 – 10% având viremie înaltă. Infecția este latentă la 0,5 – 15% din pacienți, iar la 5 – 10% este trădată de prezența anti-HBcor tot. AgHBs fiind

sub pragul de sensibilitate al testelor diagnostice comerciale ("low-level-arrier"). Factorii, care favorizează rata progresiei bolii hepatice sunt reprezentați de: vârsta înaintată, replicarea virală activă, genotipul C, stadiul fibrozei în momentul stabilirii diagnosticului, severitatea leziunilor necroinflamatoare, prezența de epizoade recurente de exacerbări acute, infecții concomitente cu alte virusuri hepatice (D,C) infecția cu HIV, consumul de alcool. Rata cumulativă a supraviețuirii la 5 ani este de 85% pentru cirozele B compensate, iar pentru cirozele decompensate de 50 – 70% la un an și 14 – 35% la 5 ani. Factorii de prognostic defavorabil sunt: fazele de replicare prelungită, prezența AgHBe (clearance-ul AgHBe se asociază cu o scădere de 2,2 ori a ratei de deces), vârsta înaintată, hipoalbuminemia, trombocitopenia și splenomegalia.

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%).

Ciroza hepatică survine la 15 – 20% dintre adulți, respectiv 40% copii infecțate perinatal în decurs de 5 – 20 ani. **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 este de 20 – 23%.

Carcinomul hepatocelular survine în evoluția infecției după decenii de contagiune, asociat, de regulă, unei ciroze inactive, blânde cu o rată anuală de 5,7%. Incidența anuală a CHC în infecția cronică virală B este de 0,1% la purtătorii inactivi, 10% la pacienții cu hepatită cronică netratată, fără ciroză și 3 – 8% la pacienții cu ciroză virală compensată, care provin din ariile cu prevalența înaltă. În statisticele europene, incidența anuală a CHC pe ciroza hepatică B este de 2,2%, iar cea cumulativă pe 5 ani de 9%. Factorii de risc pentru dezvoltarea CHC sunt reprezentați de: sexul masculin (efect tumorigen al androgenilor sau efect protector al estrogenilor), vârsta mai înaintată, prezența cirozei, istoric familial de CHC și coinfecții. De menționat faptul că, deși ciroza reprezintă un factor important de risc pentru dezvoltarea CHC în infecția virală B, CHC poate surveni în 30 – 50% dintre cazuri în absența cirozei.

Tratamentul hepatitei cronice virale B

Când tratăm?

- În faza de clearance imun și
- Faza de reactivare.

Cu ce tratăm?**1. Interferon**

- standard (Roferon A);
- pegylat (Pegasys).

2. Analozi nucleozidici și nucleotidici

- lamivudină;
- adefovir-dipivoxil;
- baraclude;
- clavudină.

3. Imunomodulatorii

- interleucina-12;
- timozina.

4. Cu acțiune specifică anti-VHB

- vaccinarea cu peptide s/s;
- vaccinarea cu epitopi AgHBCor ai LTC cu restricție de histocompatibilitate;
- transferul imunității adoptive.

5. Posibilități terapeutice în curs de investigare

- eliberarea țintită a agenților antivirali;
- oligonucleotide antisens;
- ribosomi;
- mutante dominante negative.

6. Tratament combinat

- interferon și lamivudină;
- interferon și adefovir;
- interferon și baraclude.

Tabelul 20. Schema terapeutică și durata tratamentului în hepatita cronică VHB AgHBe+

DNA-VHB	ALT	Atitudine terapeutică
> 105 copii/ml (> 20.000 UI/ml)	> 2 x N	Tratament, fără a necesita PBH. Tratament de primă linie cu IFN/PEG-IFN, entecavir, adefovir. Lamivudina în caz de rezistență.
> 105 copii/ml (> 20.000 UI/ml)	≤ 2 x N	PBH; în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu IFN/PEG-IFN, ETV, ADV. LAM în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă – urmărire.

< 105 copii/ml (< 20.000 UI/ml)	> 2 x N	PBH; în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu IFN/PEG–IFN, ETV, ADV. LAM în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă–urmărire.
< 105 copii/ml (< 20.000 UI/ml)	≤ 2 x N	Nu necesită tratament – urmărire.

Tabelul 21. Schema terapeutică și durata tratamentului în hepatita cronică VHB AgHBe-

ADN VHB copii/ml	ALAT	Recomandări terapeutice
< 104 copii/ml (< 2000 UI/ml)	<2 X N	Tratament nu se indică. Monitorizați la fiecare 3 luni pentru 1 an, ca să vă asigurați de stabilitate, apoi la fiecare 6 – 12 luni
< 104 copii/ml (< 2000 UI/ml)	>2 X N	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu INF/PEG–INF, entecavir, adefovir. Lamivudina în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă monitorizare în dinamică.
≥ 104 copii/ml (< 2000 UI/ml)	<2 X N	PBH, în caz de inflamație severă sau fibroză semnificativă – tratament cu interferoni, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență. În absența semnelor histologice de boală semnificativă – monitorizare în dinamică.
> 104 copii/ml (< 2000 UI/ml)	>2 X N	Tratament fără a necesita PBH. Tratament de primă linie cu interferoni pegilați, entecavir, adefovir. Lamivudină în caz de rezistență.

Tratament cu interferoni pegasys-180 mcg/săpt subcutan și peginterferon alfa 2b-1,5 mcg/kg/săptămână 48 săptămâni ori/sau Roferon A și Intron A 9 – 10 ml UI de 3 ori săptămână. Analozi nucleozidici și nucleotidici: lamivudina – 100 mg o dată în zi-48-72 săptămâni; adefovir – dipivoxil – 10 mg/zi – 48 săptămâni, baraclude – 0,5 mg/zi – 48 săptămâni, telbivudină 600 mg/zi-48 săptămâni. Analozi nucleozidici și nucleotidici se administrează per oral.

Eficiența terapeutică

Rata de răspuns susținut este apreciată la 30 – 40% dintre pacienții AgHBe pozitiv și cu ALAT crescut. La pacienții cu nivelul inițial ALAT normal sau crescut ne semnificativ, clearance-ul AgHBe se produce la mai puțin de 10% dintre cazuri. În privința durabilității răspunsului, urmărirea pe durata a 4 – 8 ani a evidențiat faptul că clearance-ul AgHBe este durabil la 80 – 90% dintre cazuri. Clearance-ul AgHBs este numai de 5 – 10% la un an de la inițierea tratamentului, rata cumulativă la 5 ani este de 11 – 20%, iar la 11 ani de 71%.

În hepatita cronică AgHBe negativă răspunsul la sfârșit de tratament este cuprins între 38 și 90%, față de 0-37% la lotul de control, dar rata de răspuns susținut nu depășește 15 – 18%.

Clearance-ul AgHBs este obținut la 15 – 30% dintre pacienți. Tratamentul cu Lamivudină-RVS după 48 săptămâni de tratament este de 18%, peste 5 ani de tratament – 69%. Tratamentul cu adefovir după 48 săptămâni RVS a fost de 18%, după 4 ani de tratament – 78%. Peste 1 an de tratament ALAT s-a normalizat în 78% din cazuri. Tratamentul cu pegIntron în hepatita cronică virală B AgHBe pozitivă a condus la negativarea ADN-VHB în 59% din cazuri; pegIntron+lamivudină – 60% și numai lamivudină în 44% din cazuri. Tratamentul antiviral cu pegIntron în hepatita virală B cronică AgHBe negativă s-a soldat cu negativarea ADN-VHB în 19% din cazuri, pegIntron+lamivudină – 20% și numai cu lamivudină – în 17% din cazuri.

În cazurile de formare a rezistenței către lamivudină se utiliza adefovir-dipivoxil. S.J. Hadziyannis cu aut. (a. 2003) a utilizat în tratamentul a 185 bolnavi cu diagnosticul HVBC AgHBe negativă și s-au obținut: ameliorare histologică în 64% din cazuri, ADN-VHB-nedetectabil în 51%, ALAT s-a normalizat la 72%, mutante nu au fost depistate. Studiul 026 (2006-2007) este unul randomizat, dublu orb, multicentric internațional care compară 10 mg baraclude administrat o dată pe zi cu 100 mg lamivudină (LVD) administrată o dată pe zi la pacienții cu HVBC rezistenți la LVD. La 48 de săptămâni, 19% din pacienții rezistenți la LVD și tratați cu baraclude (n=141) a prezentat încărcătura virală nedetectabilă (VS 1% din pacienții tratați cu LVD, n=145). Până la 96 de săptămâni rata cumulativă de încărcătură virală nedetectabilă a fost 30% la pacienții rezistenți la LVD tratați cu baraclude (comparativ cu 1% la pacienții tratați cu LVD). Normalizarea la pacienții rezistenți la LVD tratați până la 96 săptămâni a fost constantă în 85% din cazuri (VS de 29% la pacienții tratați cu lamivudină). Studiul 027 (2006 – 2007) – un studiu randomizat, dublu orb-multicentric internațional, care compară 0,5 mg baraclude administrat o dată pe zi cu 100 mg LVD administrată o dată pe zi cu hepatită virală B cronică AgHBe negativă, netratată anterior cu nucleozide. Încărcătura virală nedetectabilă la 48 de săptămâni (n.p.-325) a fost decelată în 90% din cazuri, la cei tratați cu LVD în 72% din cazuri. Rate de răspuns cumulativ până la 96 de săptămâni au fost constatate la 94% din cei tratați cu entecavir și la 77% din cei tratați cu lamivudină. Baraclude va fi administrat 0,5 mg/zi per os pentru pacienții naivi la nucleozide și 1 mg/zi pentru pacienții rezistenți la LVD. Reacții adverse care au fost depistate în tratamentul cu baraclude, au fost: cefalee (9%), fatigabilitate (6%), amețeli (4%), greață (3%).

La catedrele Boli infecțioase a USMF „Nicolae Testemițanu” s-a efectuat un studiu în care au fost incluși 30 bolnavi cu HVBC, repartizați în 2 loturi:

În I lot au fost incluși 15 bolnavi, cărora li s-a administrat lamivudina și pharmacin (vaccin anti-VHB), în lotul II – 15 bolnavi cărora li s-a administrat numai lamivudină din care s-au tras următoarele concluzii:

- Tratamentul cu lamivudină în HVBC, doza de 100 mg/zi, timp de un an, are o acțiune benefică asupra maladiei, asigurând ameliorarea tabloului clinic, dispariția sau diminuarea încărcăturii virale la 70% dintre bolnavi. El contribuie la îmbunătățirea modificărilor morfologice hepatice în 71,4% din cazuri, normalizarea indicilor biochimici în 100% din cazuri, iar răspunsul complet fiind înregistrat la 42,8% dintre bolnavii investigați.
- Biterapia cu lamivudină și pharmacin au adus la o ameliorare mai vădită a simptomatologiei clinice, indicilor biochimici și virusologici în raport cu monoterapia cu lamivudină.
- În cazul tratamentului cu lamivudină, adefovir sau baraclude, după ce are loc seroconversia AgHBe și anti-HBe și scade în dinamică nivelul ADN VHB, tratamentul se prelungește până nu se determină ADN VHB prin PCR, apoi se continuă încă 6 luni.

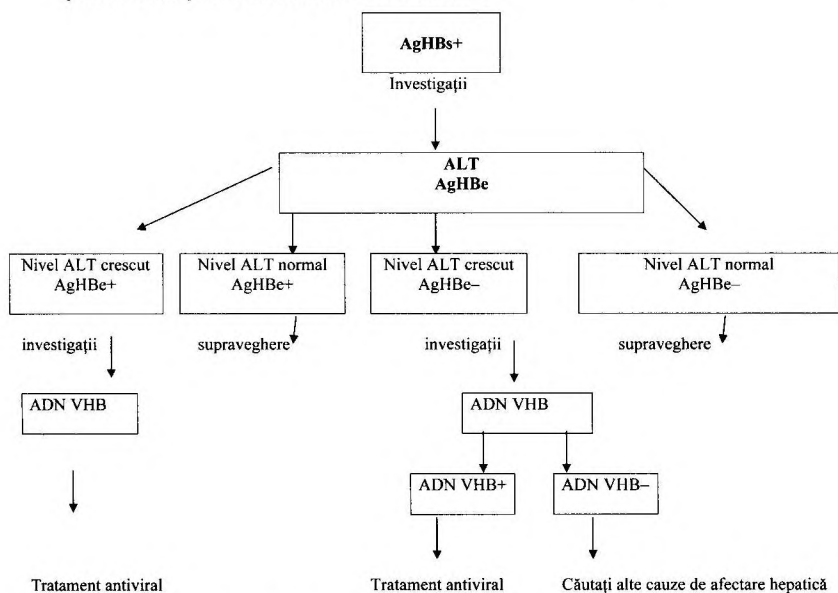


Figura 19. Algoritmul managementului unui pacient AgHBe pozitiv

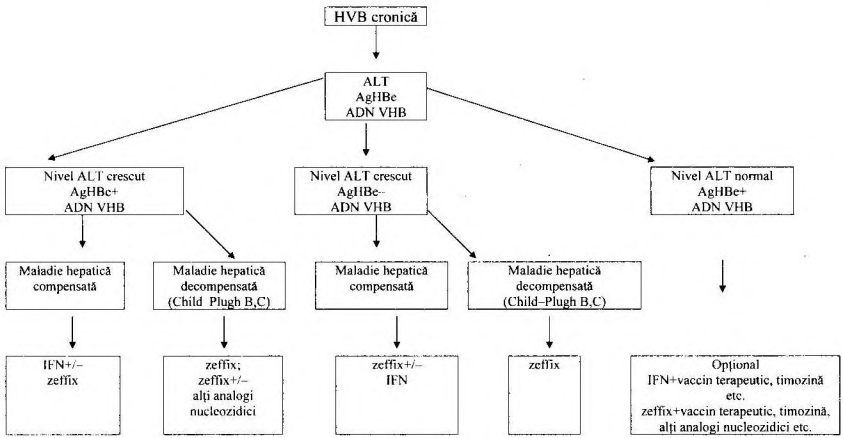


Figura 20. Algoritm pentru tratamentul antiviral al pacienților cu HVB cronică.

- La pacienții cu seroconversia AgHBe, dar cu nivel stabil de viremie ADN VHB, tratamentul trebuie continuat încă 6 luni și se stopează.

Tabelul 22. Monitorizarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală B

Obiectiv	Săptămâna de tratament														Săptămâna post tratament			
	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	6	12	24
Analiza generală a sângelui	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+
ALAT, ASAT	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ARN VHD și ADN VHB	+			+		+			+						+			+
Ag HBe și anti-HBe	+					+			+			+			+			
Anti-HBs									+						+	+	+	+
Glucosa	+			+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+			+
TSH	+					+			+			+						
Reacții adverse	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Biopsie hepatică	După indicație	Nu se recomandă														Nu se recomandă		

Speranțe în tratamentul hepatitei virale cronice cu VHB

Tratamentul hepatitei virale cronice cu virus hepatic B este, la ora actuală, un subiect incitant, datorită progreselor realizate în această direcție. Controversele se lează în primul rând de alegerea primei linii de tratament-interferon pegilat vs. analogi nucleotidici/nucleozidici, dar și de modalitatea optimă de abordare terapeutică în cazul dezvoltării rezistenței virale.

Există date, care argumentează alegerea interferonului pegilat în calitate de tratament inițial la pacienții cu hepatită cronică cu VHB, atât la pacienții AgHBe pozitivi, cât și la cei AgHBe negativi. Astfel, seroconversia AgHBe și AgHBs sunt superioare față de rezultatele obținute cu analogi nucleotidici/nucleozidici.

Tabelul 23

Seroconversia AgHBe la un an de tratament antiviral	
Pegintron	29%
Pegasys	27%
Entecavir	21%
Lamivudină	18%

Nu necesită tratament de inițiere, nu are reacții adverse pe termen lung și are avantajul de a nu dezvolta rezistență.

Pe de altă parte, analogii nucleozidici (lamivudina, entecavirul) și cei nucleotidici (adefovirul, tenofovirul) au și ei avantaje, care îi fac să fie preferați, în anumite situații, în tratamentul inițial al pacienților cu hepatită cronică cu VHB. Efectul este independent de genotip și de nivelul aminotransferazelor, iar seroconversia AgHBe, deși în procent mai redus comparativ cu interferonul, se realizează în timp, reacțiile adverse sunt mai reduse și, similar IFN, s-a dovedit că micșorează riscul progresiei bolii spre ciroză hepatică și hepatocarcinom. Conform datelor actuale, dintre analogii nucleozidici/nucleotidici, răspunsul cel mai bun la un an de tratament pentru pacienții AgHBe pozitivi se obține cu **entecavir și tenefovir**. În ceea ce privește rezistența la nucleotide/nucleozide după cinci ani de tratament, aceasta **ajunge la 70% pentru lamivudină**, 30% pentru adefovir și doar 1% pentru entecavir. După un an de tratament, rezistența este 0%, atât pentru entecavir, cât și pentru tenefovir. S-a ridicat astfel întrebarea care ar fi soluția optimă în cazul instalării rezistenței la nucleotide/nucleozide. S-a demonstrat că înlocuirea lamivudinei cu adefovir are drept rezultat creșterea rezistenței, în timp ce asocierea celor două nu mărește rezistența. De asemenea,

se pare că la pacienții rezistenți atât la lamivudină, cât și la adefovir, varianta optimă de tratament este asocierea lamivudină-tenefovir. **În concluzie, asocierea nucleozidelor cu nucleotide trebuie să devină standard la pacienții, care au dezvoltat rezistență.**

O altă întrebare de mare actualitate, ce ține de tratamentul optim al hepatitei cronice cu VHB : **asocierea lamivudinei cu interferonul pegilat** aduce vreun beneficiu? S-a dovedit că asocierea nu crește rata de răspuns pe termen lung la IFN, dacă scade rata de rezistență la tratament și crește atât supresia virală, cât și durabilitatea acesteia. S-a observat că, în funcție de secvența temporală a asocierii interferonului pegilat cu lamivudina, rata de conversie a AgHBe este diferită, fiind maximă în cazul administrării lor simultane. Din acest motiv, la șase luni de tratament se dozează ADN-VHB și, la pacienții la care nu se constată răspuns virusologic, se adaugă cel de-al doilea medicament, asocierea fiind preferabilă înlocuirii.

La fel ca în cazul hepatitei cronice cu VHC, și în tratamentul hepatitei cronice cu VHB s-au făcut progrese în ultimii ani, iar cercetările în curs la ora actuală par să aibă rezultate promițătoare. Ceea ce ne îndreptățește să credem că, probabil, într-un viitor apropiat milioane de pacienți cu hepatită cronică virală B vor avea multiple alternative terapeutice, nouă revenindu-ne doar sarcina alegerii tratamentului optim, lucru ce nu va fi întotdeauna chiar foarte ușor. Dar, deocamdată, merită să sperăm...

Infecția ocultă VHB (după Alexandru C.Oproiu, 2007)

Definiție și forme clinico-biologice

Infecția ocultă VHB reprezintă o formă clinico-biologică caracterizată prin prezența ADN-VHB în ser, dar fără AgHBs seric, markerul viral seric, a cărui prezență justifică diagnosticul de infecție VHB cronică. Această formă de infecție VHB cu viremie prezentă, însă fără AgHBs seric se mai numește și liniștită sau latentă.

Lipsa AgHBs seric se poate asocia cu alți markeri serici, care pot atesta o infecție VHB trecută și anume anti-HBc, anti-HBs sau ambii. Cel mai frecvent VHB ocultă este asociată cu anti-HBc, singurul marker al unei infecții VHB în antecedente, dacă anti-HBs este nedetectabil în ser. Există posibilitatea ca singurul marker al unei infecții VHB să fie numai anti-HBs, dar sunt descrise cazuri în care nu se găsește nici anti-HBc, nici anti-HBe.

Tabelul 24. Clasificarea infecției VHB oculte

Forma clinico-biologică	MARKERI VIRALI				
	AgHBs	Anti-HBc	Anti-HBs	ADN-VHB seric	ADN-VHB ficat
Markeri serici negativi	-	-	-	+	+
Markeri serici pozitivi					
Anti-HBc	-	+	-	+	+
Anti-HBs	-	-	+	+	+
Dublu pozitiv	-	+	+	+	+
Markeri serici și ADN-VHB seric negativ	-	-	-	-	-

Markerii VHB oculte cu localizare intrahepatică

ADN-VHB se găsește în ser la un nivel sub 10^4 , în MCSP și în ficat. Viremia ADN-VHB are evoluție ondulantă în VHB ocultă.

Localizarea intrahepatică a ADN-VHB se găsește mult mai frecvent decât ADN-VHB seric în infecția VHB ocultă, dat fiind faptul că ficatul reprezintă localizarea principală a VHB, dar se citează cazuri când la pacienți cu ADN-VHB seric prezent nu se găsește virusul localizat în ficat; la acești pacienți unele studii găsesc în ficat AgHBs și AgHBc.

Un alt grup de markeri cu localizare intrahepatică îl reprezintă VHB-cccADN, ADN-VHB, care oferă dovada transcripției și replicării VHB. Nu s-a găsit concordanță totală între prezența ccc-ADN și ARN pregenomic intrahepatic la toate cazurile studiate, fapt ce poate fi explicat și prin anumite limite ale tehnicii folosite.

Mecanismele infecției VHB oculte

1. Mutații în regiunea S a VHB. Mutațiile în genele pre-S/S alterează antigenitatea AgHBs și se produce inhibiția producerii anti-HBs, producându-se fenomenul de scăpare imună și geneză VHB oculte.

2. Integrarea VHB, în genomul gazdă are ca prim efect alterarea genezei AgHBs și în acest fel apariția formelor oculte și este prezentă la peste 50% dintre infecțiile VHB oculte, în special la cei cu carcinom hepatocelular.

3. Localizarea extrahepatică a ADN-VHB. Virusul hepatitic B se poate localiza extrahepatic, fiind găsit în diferite subpopulații ale celulelor MCSP, cum ar fi monocitele, limfocitele B și T, atât în hepatita acută cât și în cea cronică.

4. Interacțiunea dintre răspunsul imun al gazdei și virulența virusului. Se știe că prognosticul bun al infecției VHB depinde de răspunsul imun umoral și celular al organismului uman invadat și de modul în care reușește să elimine virusul. Răspunsul imun deficient favorizează persistența virusului, în special când citokinele antivirale, cum e interferonul gama, TNF α și răspunsul CD3, sunt insuficiente.

5. Interferența cu alte co-infecții virale hepatotrope. Co-infecția cu alte virusuri hepatotrope conduce la inhibiția replicării VHB și realizarea unor viremii joase. Co-infecția VHB-VHC în faza acută se caracterizează prin apariția tardivă a AgHBs seric, o concentrație serică redusă și un timp de înjumătățire redus a AgHBs. În infecțiile cronice VHB+VHC se înregistrează un clearance rapid a AgHBs și încărcare VHB joasă.

6. Genotipul VHB și complexe imune, care conțin VHB. S-a constatat că genotipul VHB este asociat cu severitatea leziunilor hepatice, durata evoluției spre ciroza hepatică, incidența apariției cancerului hepatocelular și răspunsul la tratamentul antiviral. La pacienții cu VHB ocultă predomină infecția cu genotipul VHB-D, spre deosebire de pacienții cu AgHBs pozitivi, la care predomină genotipul A. Complexele imune, care conțin VHB legat de imunoglobuline, contribuie la menținerea VHB seric în absența AgHBs, deși aceste date sunt controversate.

Prevalența infecției VHB oculte

Prevalența VHB oculte este dificil de apreciat, deoarece sensibilitatea testelor pentru detectarea ADN-VHB este foarte variabilă și rata de teste fals pozitive este încă ridicată la pacienții cu anti-HBc pozitivi. Pentru stabilirea cât mai reală a prevalenței VHB oculte este nevoie de teste de înaltă specificitate și sensibilitate în detectarea ADN-VHB seric, dar și determinările intrahepatice de ADN-VHB, VHB-cccADN, VHB integrat în genomul gazdei și genotiparea VHB.

Din datele lui Ke-Qin Hu se poate extrage următoarea prevalență:

- subiecții fără boală hepatică anti-HBc pozitivi au o prevalență între 9,3 – 37,6%;
- subiecții fără boală hepatică anti-HBc pozitivi/ADN-VHB pozitiv – prevalență între 11,3 – 34,6%.

În ceea ce privește donatorii de sânge se remarcă în SUA și Anglia că printre cei anti-HBc pozitivi, nici un donator nu a avut ADN-VHB detectabil.

Prevalența este mai mare la pacienții cu hepatite cronice cu anti-HBc pozitivi, deoarece la aceștia s-a detectat ADN-VHB seric între 9,2% (Germania) și 50%

(SUA). În cadrul unui studiu american asupra a 487 de subiecți, toți AgHBs negativi, s-a făcut determinarea ADN-VHB seric și markerii serologici pentru infecția VHB. Un subgrup de 80 a avut serologie, care demonstra infecția VHB rezolvată, iar dintre aceștia 14 (18%) aveau ADN-VHB prezent în ser. Din restul de 407 subiecți fără nici un marker seric al infecției VHB, s-au găsit 33 (8,1%) ADN-VHB pozitivi. În toate cazurile, încărcarea virală a fost sub 10^5 . Interesant că varianta S a constituit la primul grup de 86% și 56% în grupul 2.

În grupuri populaționale cu risc (hemodializați) s-au făcut unele studii cu rezultate diferite în funcție de aria geografică. Astfel, în Italia de 213 cazuri AgHBs negative nu s-a găsit nici un caz cu ADN-VHB seric detectabil. În schimb în Turcia infecția VHB ocultă a fost prezentă la 2,7%, dintre cei cu anti-HBc pozitivi au fost 44%.

La pacienții hemofilici infecția VHB s-a căutat la cei anti-HBs și/sau anti-HBc pozitivi. La un număr de 22 din 43 s-a detectat ADN-VHB seric, care semnifică că în acest grup populațional, în Japonia peste jumătate au infecție VHB ocultă.

Situațiile clinice și diagnosticul molecular al infecției VHB oculte

Infecția VHB ocultă poate fi bănuită clinic și diagnosticată molecular în condiții și cu tehnici extrem de sofisticate și dificile. Situațiile sau scenariile clinice, la care se poate bănui existența unei infecții VHB oculte, sunt numeroase:

1. După rezolvarea și recuperarea unei hepatite acute VHB se poate constata o infecție VHB ocultă ce poate persista 20 - 30 ani. Această posibilitate reprezintă infecția VHB ocultă primară.

2. Infecția VHB ocultă secundară, care se instalează după seroconversia AgHBs-anti-HBs și/ sau AgHBe-antiHBe spontană sau postterapeutică în hepatita cronică VHB în diferite stadii de evoluție.

3. Cancer hepatocelular pe ficat noncrotic sau crotic cu sau fără markeri de infecție VHB în ser anti-HBc[±] anti-HBs.

4. Infecția VHC persistentă în care infecția VHB ocultă este foarte frecventă, inclusiv în cancerelor hepatocelulare, care apar în cadrul infecției cronice VHC.

Semnificația clinică a infecției VHB oculte

Infecția VHB ocultă este departe de a fi considerată fără importanță clinică și epidemiologică și nenumărate studii demonstrează rolul ei în generarea leziunilor necroticoinflamatorii și fibrotice hepatice, în reactivarea hepatitei cronice B

după tratament, precum și în producerea insuficienței hepatice acute, în geneza cancerului hepatocelular, în agravarea hepatitei C, în compromiterea prognosticului transplantului hepatic, renal, de măduvă osoasă.

Din ce în ce sunt mai multe date, care demonstrează rolul epidemiologic în transmiterea VHB de către pacienții cu infecție VHB ocultă.

1. Infecția VHB ocultă și geneza leziunilor hepatice cronice: infecția VHB ocultă după hepatita acută autolimitantă la mult timp după episodul acut generează leziuni ușoare numai în cazurile în care ADN-VHB este cantonat în ficat, dar și în aceste cazuri ele sunt de obicei benigne. După tratamentul cu interferon și clearance-ul AgHBs persistența unei încărcături ADN-VHB seric joase s-a însoțit de leziuni blânde și moderate, însă și de ciroza hepatică la 3 din 11 pacienți.

2. Infecția VHB ocultă și reactivarea hepatitei cronice B: prevalența infecției VHB oculte la pacienții cu diferite forme de cancer este de 11,6% din ariile înalt endemice. Reactivarea hepatitei cronice B este de regulă în timpul terapiei cu citostatice, transplant medular pentru diferite hemopatii maligne, iar reactivarea este mult mai severă decât la pacienții AgHBs pozitivi.

3. Infecția VHB ocultă și insuficiența hepatică fulminantă (IHF): infecția VHB ocultă a fost diagnosticată cu o incidență foarte variată în IHF mergând de la 0 la 47%, rămânând încă discutabil rolul infecției oculte în IHF.

4. Infecția VHB ocultă și cancerul hepatocelular (CHC): asocierea infecției VHB oculte și CHC are numeroase argumente de ordin statistic și molecular. Prevalența anti-HBc-anti-HBs este 43% la pacienții cu VHB ocultă cu CHC, iar prevalența ADN-VHB este între 5 - 80%.

5. Infecția VHB ocultă și VHC cronică: co-infecția VHB ocultă și VHC cronic manifestă are o serie de particularități:

- se prezintă în special cu prezența pozitivității pentru anti-HBc mai mult decât anti-HBs. Triada ARN=VHC pozitiv, AgHBs negativ și anti-HBc pozitiv se manifestă prin transaminaze mai mari, modificări inflamatorii mai severe și stadii de fibroză mai avansată;
- prevalența co-infecției VHB ocultă VHC cronică pe un studiu prospectiv se întâlnește sistematic la 33% din 200 de pacienți cu hepatită C. Prevalența anti-HBc pozitiv este de 67% semnificativ mai mare decât la cei seronegativi anti-HBc;
- ARN-VHC cantitativ este semnificativ mai mare la pacienții cu infecție VHB ocultă asociată.
- ciroza hepatică este prezentă la 33% dintre cei infectați față de 19% dintre cei cu monoinfecție VHC;

- prezența infecției VHB oculte la pacienții cu hepatită cronică C se asociază cu o rată înaltă de cancer hepatocelular pe ficat noncirotic. ADN-VHB intrahepatic este detectabil la 73% (22 dintre 30) pacienți cu AgHBs negativi, anti-HBc pozitivi și la 10% dintre cei anti-HBc negativi;
- răspunsul la tratament în hepatita VHC se pare că nu este influențat de coinfecțiile VHB oculte așa cum s-a afirmat în unele studii. Astfel, cinetica ARN-VHC în primele 4 săptămâni de biterapie antivirală a fost neinfluențată de VHB ocultă, reducerea încărcăturii virale și numărul de cazuri la care reducerea viremiei cu peste 2 \log_{10} fiind aceeași ca la pacienții fără ADN-VHB intrahepatic.

6. Infecția VHB ocultă și alte infecții virale: există posibilitatea infecției VHB oculte concomitent cu alte infecții virale manifeste sau tot oculte. Co-infecția VHB ocult+ARN-VHC+HIV în care există un cvartet de markeri serici virali: ARN-VHC pozitivi, AgHBs negativi, anti-HBc pozitivi, ARN-HIV pozitiv. Se pare că co-infecția HIV argumentează evoluția spre leziuni severe de fibroză.

Semnificația epidemiologică a infecției VHB oculte

Dacă existența VHB oculte este instabilă iar semnificația sa clinică se conturează din ce în ce mai bine, semnificația epidemiologică, deci posibilitatea transmiterii VHB în populația necontaminată pornind de la această formă de infecție este elucidată în mod clar. Riscul de transmitere este dovedit și constituie aproximativ 1:63000 față de 1:103000 în VHC. Transmiterea verticală de la mamă la făt este de asemenea dovedită. Infecția VHB ocultă are un rol deosebit în transmiterea infecției de la donatori cu acest tip de infecție la recipiente, cu risc de transmitere între 25 - 94%. Se consideră că infecția VHB transmisă prin forma ocultă de la donator la recipient compromite prognosticul transplantului pe termen scurt, dar și pe termen lung.

Probleme asemănătoare se întâlnesc și în transplantul renal la care însă infecția VHB ocultă este mai frecventă la primitorii, care provin din hemodializații de lungă durată și la care această formă este foarte frecventă. Riscul transmiterii de la donatori pentru transplantul de măduvă osoasă este relativ mai mic.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C

Hepatita virală C constituie o problemă majoră de sănătate Publică. Prevalența globală a hepatitei virale cu virusul C este estimată la 3% (variind între 0,1 – 5% în diferite țări). La nivel mondial există aproximativ 170 milioane de purtători cronici de virusul hepatic C, dintre care aproximativ 4 milioane locuiesc în SUA, iar 5 milioane în Europa de Vest. Prevalența pare să fie mai mare în Statele din Europa de Est decât în Europa de Vest. Anual în lume sunt înregistrate 3 – 4 milioane cazuri noi.

Patogenie

Ciclu de replicare al VHC

Locul major de replicare al VHC este reprezentat de hepatocite. Existența unor sedii adiționale, extrahepatice, ale replicării virale în special la nivelul celulelor mononucleare periferice și la nivelul celulelor dendritice este demonstrată prin evidențierea lanțului negativ de ARN-VHC, care este un produs intermediar al replicării virale, în celulele infectate cu ajutorul tehnicilor de biologie moleculară specifice (reacția de polimerizare în lanț RT-PCR).

Interacțiunea dintre VHC și celulele-țintă cuprinde trei mari procese: intrarea virusului în celule, replicarea și asamblarea/eliberarea noilor virioni formați.

Mecanismul de intrare a virusului în celule nu este pe deplin elucidat. Legarea virusului de celulele-țintă implică interacțiunea dintre glicoproteinele anvelopei virale E1 și E2 și receptorii celulari ai virusului C, reprezentați de receptorul pentru lipoproteinele cu densitate redusă (LDLR) și de o proteină a membranei celulare CD81 (tetraspanina). S-a demonstrat că proteina E1 poate interacționa cu LDLR, în timp ce E2 se pare că se leagă de CD81. Această interacțiune este complexă și implică și alte molecule celulare de suprafață.

După intrarea virusului în celulă are loc decapsidarea sa, urmată de eliberarea ARN-ului viral. ARN-ul genomic este tradus la nivelul reticolului endoplasmic rugos ca un precursor polipeptidic unic, clivat ulterior în 10 proteine structurale și funcționale. Prima treime a poliproteinei codifică proteinele structurale reprezentate de proteina capsidară C (core), de proteinele anvelopei virale E1, E2 și de o proteină cu funcție necunoscută P7. Restul poliproteinei codifică proteinele nestructurale NS2, NS3 (protează, helicază), NS4A, NS4B, NS5A și NS5B (ARN-po-

limeraza-ARN-dependentă) cu rol în replicarea virală. Proteinele NS3-NS5B formează un complex de replicare în cadrul căruia are loc sinteza lanțului negativ de ARN, folosind drept model lanțul pozitiv de ARN. Lanțul negativ nou-format servește în calitate de matrită pentru sinteza unor noi lanțuri pozitive de ARN. Acestea din urmă reacționează cu multiple copii ale proteinei core pentru a forma nucleocapsida virală. Formarea particulelor virale are loc la nivelul reticolului endoplasmic, unde are loc maturarea glicoproteinelor anvelopei virale E1,E2, iar eliberarea virionilor nou-formați se face prin fuziunea veziculelor de transport cu membrana celulară.

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

În favoarea mecanismului lezional direct citopatic pledează:

- apartenența VHC la familia Flavivirusurilor recunoscute pentru potențialul lor citotoxic ridicat (febra galbenă)
- corelația dintre masa virală hepatică infectantă și gravitatea leziunilor hepatice;
- prezența corpilor acidofili și absența infiltratului limfocitar în zonele de necroză hepatocitară;
- distribuția pătată a zonelor de necroză;
- evoluția paralelă între ALAT și replicarea VHC, independent de prezența infiltratului inflamator;
- reducerea paralelă a ARN VHC și ALAT la 4 – 6 săptămâni de la începerea tratamentului cu IFN mecanismul lezional indirect, mediat imunologic, este susținut de numeroase fapte;
- s-au evidențiat anticorpi anti-nucleari (ANA), anticorpi anti-mitocondriali (AMA), anticorpi hepato-renali, anti-microsomiali (LKM), anticorpi împotriva antigenului citoplasmatic solubil al hepatocitului (SLA), anticorpi anti-fibră musculară netedă (SMA);
- s-au vizualizat agregate limfoide dense cu centrul germinativ, celule dendritice și limfocite B activate înconjurate de limfocite T helper și T citotoxice/supresoare activate. Majoritatea limfocitelor T intrahepatice sunt LTC restricționate HLA I față de antigenele VHC.
- limfocitele T citotoxice provenite de la bolnavii HC VHC lizează în culturi de celule hepatocitele autologe restricționate HLA I în timp ce hepatocitele alogenice nerestricționate HLA sunt ignorate;
- deși răspunsul imun celular limitează temporar efectul citopatic al VHC, în majoritatea cazurilor se constată progresiunea leziunilor hepatice da-

torită persistenței VHC. Persistența VHC este rezultatul eludării sistemului imun de către VHC prin intermediul mutațiilor genomice, a particulelor virale defective, a localizărilor extrahepatice.

Datele existente până acum în literatură sugerează că interacțiunea virus-gază din timpul fazei timpurii a infecției virale și răspunsul imun celular al limfocitelor T specifice VHC sunt importante pentru evoluția ulterioară a infecției.

Studiile asupra mecanismelor implicate în imunopatogeneza infecției virale C sunt îngreuiate de absența unor sisteme experimentale necesare. Se cunoaște faptul că VHC infectează cu greu liniile celulare continue umane și singurul animal ce se poate folosi pentru a demonstra infecția cu VHC, este cimpanzeul, model experimental scump și care are un sistem imun insuficient definit.

O evoluție cronică sau severă a bolii hepatice a fost observată în asociație cu toate genotipurile virale. Genotipul 1b pare a se asocia cu o formă mai severă de boală, iar genotipul 3a cu prezența steatozei hepatice.

Rolul steatozei hepatice drept factor comorbid și de progresie în hepatita cronică C este definitiv statuat. Steatoza hepatică se asociază cu hepatita C în procente variabile, cuprinse între 16-65% și într-o proporție însemnată de cazuri este severă.

Factorii asociați steatozei în hepatita cronică C sunt raportați la gazdă (indicele de masă corporală, hiperinsulinismul, diabetul zaharat, consumul de alcool, supraîncărcarea cu fier) sau la virus (genotipul și gradul încărcăturii virale).

Există o corelare certă între prezența și gradul steatozei și genotipul 3 al VHC, probabil mediată de acțiunea directă a proteinelor virale: proteina core și NS5A, care interferează cu preluarea celulară și transportul trigliceridelor și asamblarea și secreția lipoproteinelor.

Un rol important pare a reveni și stresului oxidativ, care exercită un efect direct citopat. Speciile reactive de oxigen, produse de celulele macrofage activate și aldehidele reactive rezultate din peroxidarea lipidică au o acțiune activatoare asupra celulelor hepatice stelate, pe care le transformă în miofibroblaști, favorizând sinteza de matrice extracelulară, fibroza și ciroza. Reacțiile oxidative favorizează eliberarea din celulele Kupfer a citokinelor profibrogenetice RGF- β . **Creșterea stocului de fier intrahepatic, semnalată în hepatita C, generează de asemenea** radicali lipidici și specii reactive hidroxil, care produc lezarea fosfolipidelor membranare, proteinelor și acizilor nucleici.

Rolul **stresului oxidativ** în hepatita **cronică C** este documentat atât prin creșterea produșilor de **lipoperoxidare** (malondialdehidă, 8-izoprostanol), cât și prin scăderea capacității antioxidante (scăderea glutationului, seleniului, vitaminelor A,C și E).

HCVC și hepatita autoimună Studiul complex serologic viral al pacienților cu patern de HAI a evidențiat asocierea infecției cu VHC la HAI tip 2b.

Morfologie

Histopatologia hepatitei cronice C a fost prezentată în numeroase publicații. Trăsăturile infecției cu VHC-sugestive, fără a fi patognomice sunt reprezentate de inflamație și agregate/foliculi limfoizi în spațiile porte, piecemeal necrosis periportal, steatoză, apoptoză, inflamație lobulară și leziuni ale ductelor biliare.

Inflamația din spațiile porte este ușoară sau moderată. Uneori inflamația este atât de discretă încât se ridică întrebarea dacă diagnosticul de hepatită poate fi justificat numai pe baze morfologice.

Fenomenul de piecemeal necrosis (hepatită de interfață) este discret, fiind uneori dominat de componenta acinară. S-a demonstrat existența unei corelații între producerea de interleukina-12 (IL-129 și leziunile hepatocelulare, ceea ce sugerează rolul IL-12 în patogeneză și în evoluția infecției cu VHC.

Prezența unei hepatite de interfață, chiar discretă, reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea ulterioară a unei fibroze progresive, necroza lobulară și inflamația portală nu au aceeași semnificație nefavorabilă. În hepatita cronică C necroinflamația este distribuită relativ omogen, în timp ce în hepatita cronică B ea este heterogenă. Necroza în punți este neobișnuită, dar poate fi observată în decursul episoadelor de activitate histologică. Diferențierea histologică dintre infecția cu VHC și hepatita autoimună poate fi uneori problematică. Puseurile de activitate asemănătoare hepatitei acute la pacienții cu infecție cronică VHC ar putea fi cauzate de modificări ale imunității gazdei, de variabilitatea secvenței nucleotidice a VHC sau de factori hepatotoxici, de exemplu alcoolul.

O trăsătură importantă fără a fi patognomonică a hepatitei HVC este prezența unor agregate și a unor foliculi limfoizi în spațiile porte. Foliculii limfoizi par să fie alcătuiți din celule B active. Au fost identificați centri germinali cu rețele de celule dendritice foliculare înconjurate de celule T. Prin tehnici de biologie moleculară s-a constatat că fiecare agregat derivă din proliferarea uneia sau a câtorva celule B „fondatoare”, care nu sunt înrudite cu ele. Limfocitele periportale din jurul acestor foliculi consistă în proporții aproximativ egale din celule CD_4^+ și CD_8^+ . În ariile de piecemeal necrosis adiacente predomină celulele CD_4^+ pe când infiltratele parenchimotoase consistă îndeosebi din celule CD_8^+ . Aceasta contrastează cu piecemeal necrosis observat în infecția cu VHB, în care predomină celule CD_8^+ . Celulele T citotoxice din

ariile piecemeal necrosis se asociază cu hepatocite apoptotice, care exprimă antigenul fals și antigenul core al VHC.

Datele preliminare sugerează că activitatea intraacinară și, parțial, piecemeal necrosis sunt corelate cu replicarea ARN-VHC în hepatocite și în imunitatea celulară antivirală (limfocitele citotoxice CD_8^+). Este improbabil ca modificările din spațiile porte (inclusiv foliculii limfoizi) să fie datorate prezenței virusului; ele ar putea fi epifenomene imunologice, posibil autoimune. O trăsătură caracteristică este reprezentată de activitatea particulară a celulelor inflamatoare sinusoidale și a celulelor Kupfer din sinusoidale, care realizează modelul unui „șirag de mărgelă” asemănător celui observat în mononucleoza infecțioasă.

Alte trăsături descrise în asociere cu infecția VHC includ o permeație a sinusoidelor de către limfocite, precum și o endotelită. Hepatocitele pot prezenta modificări oncocitare, degenerare balonizată sau formare de corpi Mallory.

Steatoza, de obicei de tip macrovezicular, ușoară sau moderată, a fost raportată cu o frecvență variabilă (până la 70%), fiind mai comună decât în celelalte tipuri de hepatite cronice.

Steatoza este observată, caracteristic, în zona 1 și în zona a 2-a a acinului. Prezența unei steatoze centrale (zona 3) trebuie să ridice problema unei agresiuni toxice suplimentare. S-a constatat că pacienții cu hepatită cronică C și steatoză prezentau concentrații serice mai reduse ale gamma-globulinelor și ale imunoglobulinei G și aveau o frecvență mai redusă a anticorpilor antinucleari decât corespondenții lor fără steatoză. Ei aveau, de asemenea, un indice mediu al masei corporale mai înalt și o frecvență mai ridicată a factorilor de risc pentru steatoză. Pe baza acestor date s-a conchis că steatoza din hepatita C este îndeosebi un efect viral și că factorii metabolici dependenți de gazdă pot potența această manifestare. Depunerea grăsimilor se asociază cu o imunoreactivitate redusă și ar putea semnifica o cale patogenetică distinctă.

Uneori se observă o **transformare gigantocelulară**; ea este prezentă în 6 – 30% din cazuri, dar interesează o fracțiune mică a hepatocitelor. La nou-născuți a fost descrisă o hepatită cu celule gigante în asociere cu infecția VHC.

Unii autori au descris un material condensat, eozinofilic, de tip Mallory, în citoplasma hepatocitelor, care este prezent în mod caracteristic – în regiunea periportală.

Leziunile ductelor biliare se caracterizează prin tumefiere cu vacuolizare celulară, degenerare nucleară, pseudostratificarea celulelor epiteliale și un infiltrat cu celule mononucleare, mai ales limfocite, dar și plasmocite și chiar câteva polimorfonucleare neutrofile.

Epiteliul se poate subția, dar leziunile membranelor bazale și ruptura ductelor sunt rare. Deși se poate pierde continuitatea ductelor biliare mici, cu fibroză inelară, VHC nu se asociază cu o ductopenie semnificativă.

Pierderea ductelor biliare este mai pronunțată în cazurile de ciroză. Modificările ductelor biliare sunt însă inconstante, iar valoarea lor în diagnosticul diferențial este discutabilă.

Prezența unei cantități **crescute de fier** a fost observată la pacienții cu HCV cronică chiar în absența consumului de alcool și a transfuziilor sanguine. Într-un studiu făcut pe 72 de pacienți s-a constatat că 37% din ei prezentau sideroză de gradul 1, 35% de gradul 2 și 3% de gradul 3. Cantitatea de fier acumulată se corelează cu gradul inflamației și a leziunilor hepatocitare, ceea ce sugerează că hepatocitele lezate reprezintă de fapt sursa fierului ce se acumulează. Prezența fierului colorabil în ficat, și, îndeosebi, prezența sa în spațiile porte, anticipează un răspuns nefavorabil la terapia cu IFN- α .

Mecanismele, care ar putea explica acțiunea fierului în hepatita cronică virală, au fost sistematizate astfel:

Efecte posibil nespecifice: augmentarea stresului oxidativ; augmentarea peroxidării lipidelor; depleția tiolilor protectori sau a altor factori hepatoprotectori antioxidanți; exacerbarea inflamației tisulare mediate imun.

Efecte posibile asupra virusurilor: creșterea ratei de replicare virală; creșterea ratei de mutație virală.

Efecte posibile asupra imunității gazdei: interferență cu funcția celulelor prezentatoare de antigen, încărcate cu fier, interferență cu imunitatea celulară; inhibiția eficienței de clonare a substraturilor Th și CTL; interferență cu proliferarea și maturarea limfocitelor T; interferență cu liza dependentă de celulele NK a celulelor infectate; interferență cu imunitate umorală.

În consecință, buletinul histopatologic al unei biopsii hepatice de la un bolnav cu HVC cronică trebuie să cuprindă întotdeauna un comentariu asupra prezenței sau absenței unui exces de fier în hepatocite. Prezența unor **granuloame epitelioid**, cu sau fără necroză centrală de cazeificare, situate în ariile portale sau în parenchim, a fost observată în 0,5% din cazurile de HCV.

Regenerarea neregulată este de obicei imperceptibilă în hepatita cronică cu VHC. Pe baza expresiei histologice, a pleomorfismului, a anizocitozei și a distribuției în hartă geografică a hepatocitelor, s-a clasificat regenerarea neregulată în ușoară și severă. Autorii au demonstrat că regenerarea neregulată, severă, în prezența cirozei reprezintă factori semnificativi de risc pentru dezvoltarea unui hepatocarcinom.

Fibroza este de regulă discretă și se manifestă în stadiile tardive ale bolii prin punți porto-portale și porto-centrale. Fibroza pericelulară este observată numai în ariile de inflamație activă sau în rezoluție. Prezența sa în afara acestor situații trebuie să ridice, din nou, posibilitatea unei agresiuni toxice. Stadiul final, de ciroză, prezintă puține trăsături sugestive pentru infecția HCV, exceptând agregatele limfoidale care, de altfel, sunt mai puțin evidente decât în stadiile precoce ale bolii. Utilizând un model statistic, s-a constatat că piecemeal necrosis, inflamația lobulară, inflamația portală și steatoza se corelează direct cu fibroza, sugerând interrelația acestor factori în dezvoltarea fibrozei. (cirozei).

Deși combinația trăsăturilor morfologice nu permite un diagnostic cert de infecție VHC, histopatologia este foarte sugestivă, mai ales în cazul unor persoane provenite din grupe cu risc înalt. Diagnosticul definitiv se bazează pe testarea anticorpilor serici sau identificarea ARN-VHC.

Rolul biopsiei hepatice constă în stabilirea gradului și a stadiului bolii într-un anumit moment al evoluției și în excluderea unei boli coincidente. O situație specială este reprezentată de pacienții cu modificări bioptice și anticorpi anti-VHC pozitivi, dar ARN-VHC seric este negativ. În cazul acestei constelații este neclar dacă este vorba despre o hepatită C vindecată sau despre o etapă în care cantitatea de virus din ser nu poate fi demonstrată. La 61% din acești pacienți diagnosticul de hepatită cronică C a putut fi confirmat prin evidențierea ARN-VHC prin RT-PCR în fragmente tisulare incluse în parafină. În toate aceste cazuri a putut fi determinat, prin secvențializare, și genotipul virusului C.

Sensibilitatea înaltă a determinărilor directe din punctatul hepatic fixat și inclus are o relevanță deosebită pentru stabilirea terapiei și pentru diagnosticul diferențial al tipului de virus în hepatitele cu anticorpi negativi, întrucât în faza acută seroconversia poate lipsi, iar uneori răspunsul prin anticorpi este absent în hepatita cronică cu virusul hepatic C.

Tabloul clinic

Forma cronică a infecției cu virusul hepatic C.

Manifestările clinice ale hepatitei cronice virale C sunt asemănătoare cu cele ale altor hepatite cronice. Cele mai multe cazuri sunt asimptomatice o lungă perioadă de timp și depistate ocazional nu este neobișnuit ca diagnosticul să se facă în stadiul de ciroză hepatică. Se constată că numai 6% dintre pacienți au o boală hepatică simptomatică.

- Astenia și depresia sunt manifestările subiective cele mai frecvent întâlnite.
- Se semnalează, de asemenea, prezența unei gene dureroase în hipochondrul drept, manifestări dispeptice (anorexie, greață) sau în legătură cu manifestările extrahepatice ale infecției virale C.

Semnele obiective aparțin hepatopatiei cronice: hepatomegalie, splenomegalie, iar la pacienții cu boala hepatică avansată semnele cutano-mucoase sau endocrine ale bolii .

Manifestările extrahepatice ale infecției cu VHC

Manifestările extrahepatice au un mecanism autoimun, cu formarea de complexe imune circulante (CIC), formate din virus și anticorpi specifici, depuse și în alte diferite localizări:

- hematologice (crioglobulinemie mixtă, anemie aplastică, limfoame nonhodgkiniene, trombocitopenie idiopatică);
- renale (glomerulonefrită, nefropatii tubulointerstițiale, sindrom hepato-renal);
- endocrine (hipo sau hipertiroidism, tiroidită Hashimoto, diabetul zaharat);
- dermatologice (vasculită necrotizantă cutanată, porfiria cutanea tarda, lichenul plan, eritem multiform, eritem nodos, malacoplakia, urticarie, prurit izolat);
- oculare și salivare (sialadenită, uveită, ulcer cornean Mooren);
- neuromusculare (neuropatii periferice);
- articulare (artrite reumatoide, artrite/artralгии);
- altele (osteodistrofia hepatică, fibroza pulmonară, vasculită pulmonară, cardiomiopatie hipertrofică, sindrom antifosfolipidic, granuloame, hepatite autoimune tip I și II).

Diagnosticul

1. **Metoda molecular biologică.** Determinarea ARN-VHC (viremia) prin PCR (polimeraze chain reaction):

- a. determinarea calitativă a ARN-VHC;
- b. determinarea cantitativă (tehnicile foarte sensibile de tipul amplificării mediate de transcripție au un prag foarte înalt de detecție 5 – 10 UI/ml);

2. *Prin imunofluorescență s-au pus în evidență antigenele VHC în mononucleare și hepatocite.*

3. *Prin ELISA determinarea antigenului core al VHC.*

4. **Metoda serologică:**

- determinarea anticorpilor față de antigenul cor anti-HVCcore IgM și IgG;
- determinarea anticorpilor față de antigenele nestructurale anti-HCV NS3, anti HCV NS4 și anti-HCV NS5, **ultimele două se pozitivează în formele cronice (fiind un indicator veritabil al cronicizării formelor acute)** C determinarea anticorpilor față de antigenele de înveliș anti-HVC envelope.

Biopsiile hepatice sunt utilizate pentru confirmarea diagnosticului, evaluarea severității bolii (necroinflamație și fibroză), la evaluarea eficacității terapiei și a posibilelor procese patologice concomitente. Biopsiile mai pot ajuta la excluderea unor diagnostice alternative, cum ar fi o afecțiune hepatică provocată de consumul de alcool, și la stabilirea stadiului afecțiunii hepatice întâlnite la inițierea tratamentului.

Teste biochimice

- Indicii sindromului de citoliză directe și indirecte (ALAT, ASAT, bilirubina, monofosfatfructozaldolaza, urocaninaza, sorbidehidrogenaza MDH4, LDH5, protrombina etc).
- Sindromului de coleastăz (fosfataza alcalină, β -lipoproteidele, GGT, 5-nucleotidaza, colesterolul etc).
- Sindromului mezenhimial inflamator (proba cu timol, sublimat, γ -globulina etc).

Ciroza virală C

Rata progresiei pacienților cu hepatită cronică C spre ciroză hepatică este de 5 – 10% într-un interval de 10 ani și de 20% după 20 de ani de evoluție, fiind mai scăzută la pacienții tineri și la femei.

Progresia fibrozei, dezvoltarea cirozei și eventuala apariție a CHC sunt evenimente, care nu se petrec în mod linear.

Cercetări retrospective, efectuate la bolnavii transfuzați, au evidențiat o evoluție decadală a infecției virale C, cu documentarea morfologică a **hepatitei cronice la 10 ani de la infecția acută, a cirozei la 20 de ani și a CHC la 30 de**

ani. Pe loturi mari s-a stabilit o durată medie de evoluție a infecției virale C de 21 de ani, înainte de dezvoltarea cirozei.

Determinarea ratei de progresiune a fibrozei, evaluată drept raportul dintre stadiul fibrozei (scorul Metavir) și durata estimată a infecției în ani, a evidențiat o rată medie de progresiune a fibrozei de 0,133 unități/an. Dacă fibroza ar evolua în mod linear, atunci evoluția de la un stadiu la altul al fibrozei ar dura în medie 7,5 ani, iar evoluția de la stadiul zero la ciroză ar dura 30 de ani.

Progresiunea fibrozei este în mod evident influențată de o multitudine de factori. Ținând cont de factorii individuali, ritmul de progresiune al fibrozei variază în funcție de sex

(0,15 unități/an la bărbați și 0,11 la femei), în funcție de vârstă (0,09 înaintea vârstei de 20 de ani și 0,33 la pacienții infectați cu vârste mai mari de 50 de ani) și în funcție de consumul de alcool (0,17 la marii consumatori, față de 0,13 la neconsumatori).

Luând în considerare acești factori, se estimează că dezvoltarea cirozei se produce în medie în 13 ani la bărbații infectați la vârsta de peste 40 ani și care consumă mai mult de 50 g alcool / zi și în 42 de ani la femeile infectate sub vârsta de 40 de ani și care nu consumă alcool.

Progresiunea bolii hepatice induse de VHC este modulată de o multitudine de factori:

- factori virali;
- factori ai gazdei și
- factori ecologici.

Este discutabil dacă factorii virali au un rol distinct în evoluția spre ciroză, încărcarea virală și genotipul fiind implicate mai curând în răspunsul la tratament.

În schimb, factorii gazdei: vârsta de achiziție a infecției, sexul, starea imună și, probabil, factorii genetici (haplotipul HLA-DRB1 conferă susceptibilitate față de infecție) sau au rol important.

Dintre factorii ecologici, consumul de alcool (>50 g/yi) este unul dintre factorii majori. Prezența concomitentă a infecției virale C și a abuzului de alcool conferă un risc relativ de 147, în timp ce pacienții cu infecție izolată C au un risc relativ de 9, iar cei cu consum izolat de alcool de 15. Fumatul influențează activitatea necroinflamatoare.

Analiza multivariată evidențiază trei factori asociați independent cu progresiunea fibrozei: vârsta infecției (peste 40 de ani), consumul zilnic de alcool (>50 g/zi) și sexul masculin.

Prin prisma acestor date se pot individualiza trei tipuri de progresiune a fibrozei, fiecare cuprinzând aproximativ o treime dintre pacienții cu hepatită cronică C: tipul rapid progresiv (evoluția spre ciroză se face în medie într-un interval de 20 de ani), tipul intermediar și tipul lent progresiv, relativ stabil (fără evoluție spre ciroză sau cu evoluție foarte lentă, peste 50 de ani).

Printr-o modelare matematică, bazată pe biopsiile obținute la 2213 pacienți se propune un model nou de progresiune a fibrozei în hepatita cronică, individualizând rate diferite în patru faze consecutive de evoluție a infecției, cu accelerare după vârsta de 50 de ani. Prima fază, care reprezintă primii zece ani după achiziția infecției se caracterizează printr-o progresie lentă sau chiar absentă, cu excepția cazurilor în care infecția s-a produs după 50 de ani sau este prezentă concomitent infecția HIV. Faza a doua, care durează în medie 15 ani, se caracterizează printr-o progresie lentă, dar stabilă a fibrozei. Faza a treia, cuprinzând următorii 10 ani, are o rată intermediară a fibrozei, iar cea de a patra o rată rapidă de progresie a fibrozei. În acest model, intervalul de timp în care se dezvoltă ciroza este apreciat la aproximativ 40 de ani, cu excepția cazurilor la care infecția se produce la o vârstă mai avansată.

Evoluția naturală a bolii este influențată însă de posibilitățile terapeutice actuale. Considerând că 20% dintre pacienții cu infecție acută C se vindecă spontan și 80% se cronicizează și ținând cont de rata progresiunii fibrozei în funcție de cele trei tipuri, se poate considera că aproximativ 56% dintre pacienții aparținând tipului progresiv rapid și/sau intermediar au riscul progresiunii spre ciroză.

Dintre aceștia, prin tratamentul standard IFN și ribavirină, 35% se vindecă, ceea ce înseamnă că din punct de vedere teoretic dintr-o cohortă de 100 pacienți cu infecție acută rămân aproximativ 36% pacienți, care pot avea o boală progresivă determinată de HCV și nerespensivă la tratament. Dacă se face reactualizare a estimărilor, ținând cont de evoluția în terapie prin introducerea interferonilor pegilați, situația devine mai optimistă.

Dezvoltarea cirozei depinde în mod hotărâtor de starea morfologică la evaluarea inițială a pacienților.

Indicatorii biologici cu valoare predictivă pentru instalarea cirozei sunt: trombocitopenia, inversarea raportului ALT/AST, creșterea nivelului seric al GGT și FA și creșterile intermitente ale valorii alfa-fetoproteinei (AFP) în cursul fazelor de exacerbare a bolii.

Cercetările epidemiologice au stabilit o rată de supraviețuire după instalarea cirozei de 96% la 3 ani, 91% la 5 ani și 79% la 10 ani la cirofici compensați și

de 50% la 5 ani la cirozicii decompensați. Rata anuală a mortalității a fost de 1,9% în primii 5 ani. Riscul anual al decompensării cirozei este evaluat la 3,9%, fiind reprezentat în ordine de ascită, hemoragii variceale sau asocieri.

Analiza multivariată a identificat ca factori independenți de risc pentru supraviețuire: bilirubinemia, prezența cirozei, vârsta mai înaintată și trombocitopenia.

Carcinomul hepatocelular

Infecția virală C reprezintă unul dintre factorii de risc major pentru CHC. Deși prezența cirozei nu este o condiție obligatorie pentru dezvoltarea CHC la pacienții cu infecție virală C, CHC se dezvoltă pe ficatul cirotic în 90% din cazuri. Riscul anual de apariție a CHC la pacienții cirolici cu VHC este diferit în Europa și SUA: 1 – 2%, față de Japonia și Italia, unde se înregistrează procente între 2,6 – 6,9%.

Diferențele marcate în incidența CHC la pacienții cu infecție virală C sunt explicabile nu atât prin mecanisme patogenetice, fond genetic sau factori de mediu diferiți, cât prin diferența timpului de expansiune pentru cele două populații. Având în vedere diferențele de profil epidemiologic dintre cele două zone și faptul că, în Japonia, CHC raportat la infecția virală C a devenit endemic cu 10+20 de ani înainte, se așteaptă ca în decadele următoare SUA să înregistreze rate similare de morbiditate și mortalitate prin CHC:

Durata medie de evoluție a infecției virale C până la apariția CHC este de 28 – 29 ani, factorii independenți de risc fiind reprezentați de: sexul masculin, consumul abuziv de alcool, vechimea infecției, deficitul funcției de sinteză și prezența citopeniilor. CHC în infecția virală C se asociază cu displazia cu celule mici și mutații în domeniul de legare a receptorului protein-kinazei sau genelor CD81.

Coinfecția cu virusul B majorează riscul de dezvoltare al CHC, iar coinfecția cu HIV determină apariția CHC după o durată mai scurtă de evoluție a infecției.

Tratament

Scopul principal al terapiei hepatitei cronice C este eradicarea virusului, definită prin obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS). Țintele derivate ale tratamentului antiviral sunt: încetinirea progresiunii fibrozei, ameliorarea substratului necroinflamator, prevenirea dezvoltării carcinomului hepatocelular (CHC) și ameliorarea calității vieții.

În funcție de stadiul în care se află infecția virală C, se pot identifica două tipuri de terapii:

- terapia de eradicare, având drept scop principal eradicarea infecției, dovedită prin RVS, care se aplică în hepatitele cronice indiferent de stadiul de evoluție și care întrerupe evoluția progresivă a bolii, reduce severitatea inflamației și fibrozei, diminuează rata de progresiune a fibrozei, abolește infectivitatea și restaurează calitatea vieții ;
- terapia supresivă, aplicată în stadiile avansate de boală și, în cazurile în care nu se obține eradicarea virală, ce are drept obiectiv încetinirea progresiunii bolii, prevenirea sau întârzierea apariției complicațiilor cirozei, scăderea ratei de dezvoltare a CHC și ameliorarea ratei de supraviețuire.

Față de alte infecții (HVB, HIV), în care prin tratamentul antiviral se obține doar supresia virală, hepatita C are o situație particulară favorabilă: la peste 50% dintre pacienți se poate obține, prin mijloace terapeutice actuale, RVS, aceasta reprezentând scopul "ideal" al tratamentului, care echivalează cu vindecarea infecției virale C.

La aceasta se adaugă faptul că durabilitatea clearance-ului viral la distanță de 5 – 12 ani este mai mare de 95%.

Principalele etape parcurse în tratamentul hepatitei cronice C sunt legate de:

- introducerea monoterapiei cu interferon (IFN) în anul 1986 pentru tratamentul hepatitei non-A non B, de către Hoofnagle;
- evidențierea rolului favorabil al prelungirii monoterapiei cu IFN de la 6 la 12 luni sau chiar mai mult;
- introducerea tratamentului combinat IFN și ribavirină (RBV) în anul 1998 și evidențierea superiorității tratamentului asociat prin studii multicentrice convingătoare;
- introducerea tratamentului cu interferoni pegilați, care prin caracteristicile farmacologice exercită o presiune constantă asupra virusului, pentru a maximaliza supresia virală și a reduce riscul întreruperii efectului.

Prin parcurgerea acestor etape s-a asigurat o rată de RVS care a crescut de la 6% la 61% pentru hepatitele C, nediferențiat în funcție de genotip sau încărcătura virală, de 54-56% pentru infecția cu genotipul 1 și de peste 80% pentru infecția cu genotipurile 2 sau 3.

Sintetizând istoria de peste un deceniu a etapelor parcurse în tratamentul antiviral al hepatitelor cronice, se poate afirma că ameliorarea relației beneficiu/risc se bazează pe două progrese:

- ameliorarea posibilităților de tratament: introducerea de interferoni noi, ajustarea dozelor de ribavirină și dimensionarea duratei tratamentului;
- identificarea factorilor de predicție a RVS.

Mijloace terapeutice. Mecanisme de acțiune

Interferonii

Infecția virală C a beneficiat de tratament cu toate tipurile de interferoni:

- interferon alfa: 2a (intron A) și 2b (roferon);
- interferon consensus: infergen, IFN-alfacon-1;
- interferoni pegilați: α -2b-12KD (pegIntron) și α -2a-40KD (pegasys).

Fiecare treaptă a adus după sine o ameliorare a ratei de răspuns.

Terapia cu IFN standard are anumite limite: absorbție rapidă după injectare s.c. și mari fluctuații ale concentrației serice, ceea ce determină o acoperire antivirală inadecvată, sistemică largă, clearance renal înalt și, în consecință, un timp de înjumătățire scurt, de aproximativ 2 – 5 ore, precum și efecte adverse de tip acut și cronic semnificative.

Principalele progrese realizate în ultimii ani sunt corelate cu introducerea interferonilor pegilați (PEG-IFN), care au mărit semnificativ rata de RVS.

Pegilarea IFN determină o ameliorare semnificativă a activității biologice a agentului terapeutic, având drept consecință extinderea timpului de înjumătățire ($T/2$), reducerea clearance-ului, o acoperire antivirală mai bună, o imunogenicitate redusă, creșterea stabilității chimice și fiziologice, creșterea solubilității și un grad de protecție variabil față de proteoliză, în funcție de produs, ceea ce face posibilă administrarea o singură dată pe săptămână.

Metabolismul PEG-IFN este diferit în timp în funcție de tipul de pegilare.

În prezent se află în comerț două tipuri de interferoni pegilați, interferon pegilat α -2b-12KD (PegIntron, Schering-Plough) și interferon pegilat α -2a-40KD (Pegasys-Roche).

Dimensiunea de 40KD a PEG și legătura stabilă conferă Pegasys-ului trei caracteristici distincte de biodisponibilitate: absorbție susținută, volum de distribuție mic (între 6 – 14 litri) și reducerea clearance-ului, asigurând o supresie virală continuă.

Diferențele dintre proprietățile chimico-farmaceutice ale celor două preparate au repercusiuni asupra modului de formulare: pegIntronul este furnizat drept pulbere liofilizată, ce se reconstituie cu scurt timp înainte de administrare, în timp ce pegasys, datorită legăturii amidice stabile, este disponibil în calitate de soluție gata preparată.

Ribavirina (RBV)

Introducerea ribavirinei în tratamentul infecției virale C a reprezentat a doua treaptă care a revoluționat tratamentul bolii. Ribavirina este un analog guanozinic sintetic (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamidă), ce in vitro exercită acțiune asupra unor virusuri ADN sau ARN, inclusiv celor, care aparțin familiei Flaviviridae.

Mecanismele de acțiune ale ribavirinei sunt prezumate, presupunându-se:

- acțiune directă antivirală de inhibiție a VHC-NS5B polimerazei;
- acțiune inhibitoare asupra inozin-5'-monofosfat dehidrogenazei (enzimă care limitează sinteza de novo a nucleotidelor guanozinice, producând astfel depleția intracelulară a rezervelor de nucleotide guanozinice și inhibând replicarea virală);
- inhibiția guanilării la nivelul capătului 5'-terminal al mARN, inhibând formarea "capului viral", structură indispensabilă legării mARN la nivelul ribozomilor, inhibând sinteza proteinelor virale;
- acțiune directă mutagenă asupra ARN-ului;
- acțiune imunomodulatoare: restabilește echilibrul dintre activitatea limfocitelor Th1 și Th2 în favoarea limfocitelor Th1, crescând producția de IL-2 și IFN γ și scăzând producția de IL-6 și IL-10, în felul acesta potențând activitatea limfocitelor T citotoxice.

Fenomenul de inhibiție asupra replicării virale este potențat în prezența IFN, care accentuează cererea intracelulară de nucleotide, ce nu poate fi satisfăcută în prezența RBV.

După absorbția din tractul gastro-intestinal, RBV este rapid și extensiv transportată intracelular, fenomenul fiind studiat în profunzime la nivelul eritrocitelor. Pentru a deveni activă, RBV este fosforilată intracelular, ribavirin-trifosfatul fiind principalul metabolit. În scopul de a fi exportat din celulă compusul trifosfatat trebuie defosforilat, procesul nefiind posibil în eritrocite, ceea ce determină acumularea și sechestrarea ribavirinei în hematii.

În absența enzimelor de defosforilare eritrocitare, eliberarea ribavirinei din eritrocite se produce prin hemoliză extravasculară, în principal în splină, iar reducerea timpului de înjumătățire eritrocitar și apariția anemiei hemolitice s-ar datora efectului RBV asupra respirației oxidative.

Tratamentul combinat

Tratamentul combinat IFN standard și RBV a fost până nu demult standardul terapeutic în hepatita virală C pentru pacienții naivi și pentru recăderile după monoterapie. Aceasta a crescut RVS de la 13% pentru tratamentul cu IFN în calitate de monoterapie timp de 48 săptămâni la 41% pentru tratamentul combinat timp de 48 de săptămâni și de 10 ori la pacienții cu recăderi (de la 4,7% la 47%).

Introducerea în terapie a PEG-IFN asociat cu RBV a devenit standardul terapeutic actual în infecția cronică virală C.

Cinetica virală în infecția cu VHC

Nivelul ARN-VHC în sângele pacienților infectați este rezultatul unui echilibru între producția de virus ($10^{11} - 10^{13}$ virioni/zi), timpul de înjumătățite al acestora (2 – 3 ore) și clearance-ul VHC

Turnoverul rapid al HVC explică generarea rapidă a diversității virale și oportunitatea fenomenului de scăpare virală față de supravegherea imună a gazdei și față de tratamentul cu IFN. În același timp există și un turnover înalt al celulelor infectate, T/2 al hepatocitelor infectate fiind între 2,4 – 4,1 zile și turnoverul zilnic între 13 – 25% din celulele infectate. Prin studii de modelare matematică, presupunând că 5 – 40% dintre hepatocite sunt infectate, rezultă că 1,2 – 10% din totalul hepatocitelor elimină virusul sau sunt eliminate prin clearance-ul imun și înlocuite zilnic.

Această balanță sensibilă este modificată de tratamentul antiviral.

Tratamentul cu IFN determină un răspuns virusologic inițial, caracterizat printr-o evoluție în două faze.

După o perioadă de latență de 8 – 10 ore de la injectarea IFN- α se produce o fază de scădere rapidă a ARN-VHC, a cărei mărime este dependentă de doză și de genotipul viral. Această primă fază are o durată de 24 – 48 ore și determină o scădere de aproximativ $0,9 \log_{10}$ UI/ml, reflectând inhibiția directă a producerii intracelulare a VHC și a eliberării sale, precum și inhibiția infectării hepatocitelor neinfectate. Eficiența interferonului standard este de aproximativ 70%, iar a PEG-IFN > 90%. Rata scăderii încărcăturii virale este cu aproximativ 50% mai mare pentru genotipurile 2 și 3 față de genotipul 1.

Din punct de vedere practic, lipsa răspunsului virusologic, manifestat printr-o scădere de cel puțin $1 \log_{10}$ UI/ml după 24 ore de la administrarea unei doze test are valoare predictivă pentru eșecul tratamentului antiviral.

Faza a doua a scăderii ARN-VHC începe după 24 – 48 ore, este mai lentă și reflectă inhibiția continuă a replicării virale și eliminarea progresivă a celulelor infectate. Ea nu se corelează cu doza de IFN și este mai rapidă la pacienții infectați cu genotipul 2 sau 3 decât la cei infectați cu genotipul 1 și la pacienții tratați cu PEG-IFN decât la cei tratați cu IFN standard.

Comportamentul individual în faza a doua este variat. Se pot înregistra trei tipuri de scădere a încărcării virale, care se corelează cu RVS. Celor trei tipuri de răspuns virusologic inițial le corespund trei tipuri distincte de răspuns virusologic susținut.

Deși rezultatele menționate sunt obținute pe loturi relativ mici pentru a putea fi generalizate, ele prefigurează o posibilă conduită viitoare de predictibilitate a răspunsului virusologic susținut, în funcție de declinul încărcării virale la prima doză sau în primele patru săptămâni de tratament, identificând pacienții cu lipsă de răspuns și evitând nu numai cheltuielile inutile, ci și efectele adverse neplăcute ale tratamentului antiviral.

Practic, răspunsul terapeutic la IFN evoluează în două faze distincte:

- faza de inducție, corespunzătoare răspunsului virusologic inițial, în care se produce clearance-ul viral din circulație și inhibarea replicării virale, fiind dependentă de doză;
- faza de menținere, care începe după 14–28 zile, în care are loc eliminarea celulelor infectate de către sistemul imun al gazdei.

La pacienții tratați cu 10 MU IFN α -2b/zi s-a evidențiat o clinică virală evident influențată de genotip. În primele 1–2 zile de tratament pacienții cu genotip 1 au o scădere medie a încărcării virale de 1,6 log₁₀ copii/ml, față de 2,9 log₁₀ copii/ml pentru cei infectați cu genotipul 2. Diferențele par a fi datorate eficienței diferite a clearance-ului viral mediat de anticorpi, deoarece există variații ale răspunsului anticorpilic între pacienții infectați cu diferite genotipuri. În același timp, există diferențe ale ratei eliminării celulelor infectate, aceasta fiind de 0,10/zi pentru genotipul 1 și 0,26/zi pentru genotipul 2, probabil datorită diferențelor răspunsului imun al pacienților infectați cu cele două genotipuri.

Comportamentul diferit în cele două faze are la bază mecanisme patogentice diferite. Ineficiența primei faze de declin indică rezistența la IFN, în timp ce o primă fază normală și o a doua fază ineficientă indică incapacitatea sistemului imun de a elimina celulele infectate.

Scheme terapeutice

Monoterapie cu IFN

Este în prezent restrânsă la următoarele indicații:

- pacienții cu contraindicații (relative sau absolute) sau cu intoleranță la RBV, talasemie, boli cardio-vasculare severe, anemii, insuficiență renală;
- transplantați hepatici, coinfectia HIV/VHC cu intoleranță la RBV;
- pacienții cu infecție acută virală C;
- tratament pe termen lung cu intenție supresivă, pentru a încetini rata de progresiune a fibrozei la pacienții nonresponsivi.

Schema de tratament recomandată este de 3 MU/3 ori pe săptămână, timp de 12 luni, cu determinarea ARN-VHC la 3 luni.

Tratamentul continuă până la 12 luni la pacienții cu negativarea ARN-VHC la retestarea de la 3 luni și se întrerupe la cei cu pozitivitatea ARN-VHC. Nu s-a demonstrat că o creștere a dozei de IFN, tratamentul de inducție cu doze mari sau administrarea zilnică ar crește rata de răspuns.

Terapia combinată IFN standard-ribavirină

A reprezentat standardul terapeutic pentru pacienții naivi fără contraindicații la ribavirină și pentru recăderi după monoterapie.

Schema de tratament recomandată utilizează interferon standard 3MU/zi 3zile pe săptămână, asociat cu RBV: 1000 mg/zi pentru pacienții cu greutate corporală <75 kg sau 1200 mg/zi pentru cei cu greutate >75 kg.

Durata tratamentului este determinată de mărimea încărcăturii virale și de genotip.

Răspunsul la tratament se evaluează prin retestarea ARN-VHC după 6 luni de tratament la pacienții cu genotip 1 și nivel înalt al viremiei. Tratamentul se continuă până la 12 luni la pacienții la care ARN-VHC este nedetectabil prin tehnici calitative.

Interferoni pegilați și ribavirină

PegIntron și ribavirină. Eficiență maximă se obține cu dozele de 1,5 mg/kg corp pegIntron o dată pe săptămână, asociat cu ribavirină, în doză >10,6 mg/kg corp/zi: – greutate corporală < 65 kg: 800 mg/zi; 65–85 kg: 1000 mg/zi și >85kg: 1200 mg/zi. Administrarea PEG-IFN α -2b 12KD în funcție de greutatea corporală se bazează pe volumul larg de distribuție (aproximativ 20l) față de PEG-IFN α -2a 40KD (aproximativ 8l).

Durata tratamentului se ajustează în funcție de genotip. Pentru genotipul 1, durata de tratament este de 48 de săptămâni, dacă se obține RV la 6 luni, iar pentru genotipurile 2 sau 3, decizia de extindere a tratamentului la un an, la pacienții ARN-VHC negativi la 6 luni depinde de alți factori de predicție: vârstă >40 ani, sex masculin, fibroză în punte.

Pegasys și ribavirină. Având în vedere volumul mic de distribuție, doza de PEG-IFN α -2a 40KD este fixă (180 mg o dată pe săptămână), asociată cu ribavirină în doză de 800 mg/zi pentru genotipurile 2 sau 3 și 1000–1200 mg, în funcție de greutatea corporală, pentru genotipul 1.

Durata tratamentului este de 24 săptămâni pentru genotipul 2 sau 3 și 48 săptămâni pentru genotipurile 1,4,5 și 6.

Tratamentul PEG-IFN și ribavirină a devenit noul standard terapeutic în hepatitele cronice, prin rata crescută de răspuns și profilul acceptabil de siguranță. Pentru prima dată, prin aplicarea noului standard terapeutic, se poate afirma că șansa de vindecare este mai mare decât probabilitatea de eșec.

Noul "**standard de aur**" în tratamentul hepatitei cronice C este tratamentul combinat cu IFN (pegasys ori peginteron) + copegus (rebetol, ribavirină) pegasys (PEG-IFN – alfa 2a) se administrează în doză standard de 180 micrograme o dată pe săptămână.

Capsulele de copegus 1000 mg/zi la o greutate corporală sub 75 kg și 1200 mg/zi la o greutate corporală peste 75 kg se administrează oral, zilnic, fracționat în două prize (dimineața și seara), concomitent cu mesele.

Situații particulare:

- Ciroza compensată VHC – se tratează conform schemei terapeutice din hepatita cronică C

Manifestările extrahepatice fără boala hepatică – sunt de competența specialităților respective.

Bolnavii cu talasemie – pot primi tratament.

Bolnavii cu Hemofilie – pot primi tratament.

Bolnavii dializați – pot primi tratament.

Obiectivele tratamentului antiviral în hepatita cronică C

Primul obiectiv este eradicarea virusului.

Obiectivele adiționale:

- încetinirea progresiunii bolii (spre ciroză);

- reducerea riscului de dezvoltare a CHC;
- ameliorarea histologiei;
- creșterea calității vieții;
- reducerea manifestărilor extrahepatice;
- reducerea riscului de transmitere a virusului.

Criterii de includere în terapie:

- ALT normale sau crescute;
- ARN-VHC detectabil;
- Hepatita cronică morfologic cu scor Metavir: $A \geq 2$ și/sau $F \geq 2$; Ishack ANI ≥ 6 sau $\text{și} \geq F3$
- Vârsta ≤ 65 ani.

Scheme terapeutice utilizate:

a) *Terapie combinată pegasys sau roferon-A+copegus;*

- pegasys 180 μg /săptămână;
- roferon-A 3MU x 3/sapt 12 luni

Plus

- copegus (ribavirină)
 - 1000 mg/zi la o greutate corporală sub 75 kg.
 - 1200 mg/zi la o greutate corporală peste 75 kg.

b) *monoterapia cu roferon-A sau pegasys 180 μg /săptămână.*

Este indicată în caz de contraindicații pentru ribavirină sau reacții adverse la ribavirină

Durata terapiei: 48 săptămâni pentru genotipul 1 – viremie medie sau înaltă;

48 săptămâni pentru genotipul 4 – viremie medie sau înaltă

24 săptămâni genotip 1 – viremie scăzută

24 săptămâni genotip 2

24 săptămâni genotip 3

24 săptămâni genotip 4 – viremie scăzută

Răspunsul la terapie se apreciază:

- biochimic: normalizarea ALT;

- virusologic: scăderea încărcăturii virale (ARN-VHC) cu ≥ 2 log sau sub limita detectabilă la 12 săptămâni

Tabelul 25. Monitorizarea tratamentului la pacienții cu hepatită cronică cu VHC

Obiectiv	Săptămâna de tratament															Săptămâna posttratament		
	0	1	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	4	12	24
HLG	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
ALT,AST	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
ARN-VHC	*			*	*	*			*					*			*	
G	*			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			*
TSH	*				*				*			*						
RA	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			

ARN-VHC se determină:

- la începutul terapiei;
 - la 4 săptămâni de terapie;
 - la 8 săptămâni de terapie;
 - la 12 săptămâni de terapie;
 - la 24 săptămâni dacă nu s-a obținut negativarea viremiei la 12 săptămâni;
 - la 24 săptămâni, după terminarea terapiei.
- Dacă la 12 săptămâni de la debutul terapiei ARN-VHC este nedetectabil, se continuă tratamentul până la 48 săptămâni.
 - Dacă la 12 săptămâni ARN-VHC este detectabil, dar a scăzut cu ≥ 2 log față de nivelul preterapeutic, se continuă terapia până la 24 săptămâni, când se face o nouă determinare a ARN-VHC. Dacă ARN-VHC este pozitiv la 24 săptămâni, terapia se stopează. Dacă ARN-VHC este negativ la 24 săptămâni, se continuă tratamentul până la 48 săptămâni.
 - Dacă la 12 săptămâni de terapie ARN-VHC a scăzut cu mai puțin de 2 log sau nu a scăzut, terapia se stopează.

Pegasys s-a dovedit eficient la toate categoriile de pacienți, inclusiv la cei considerați "difícil de tratat", RVS obținut fiind superior oricărei terapii actuale.

- Studiile clinice internaționale au demonstrat că pacienții tratați cu pegasys în asocieră cu copegus au obținut cea mai înaltă rată de Răspuns Virusolo-

gic Susținut raportată până în prezent în tratamentul hepatitei Cronice Virale C (66%).

- Pegasys este primul și singurul interferon pegilat, care a obținut o rată de răspuns de peste 50% la pacienții dificil de tratat (genotip 1 sau ciroză), prag nedepășit până acum de nici o terapie antivirală.

- Pegasys asigură:

- un procent mai mare de pacienți cu viremie nedetectabilă la 8 săptămâni, comparativ cu peginterferonul alfa-2b (12 KD);
- o supresie virală semnificativ mai mare la 12 săptămâni.

- Aceasta se traduce și în rate de Răspuns Virusologic Susținut diferite pentru cele 2 produse în genotipul 1: 52% – 60% pentru Pegasys + Copegus și doar 34 – 42% pentru peginterferon alfa-2b + ribavirină.

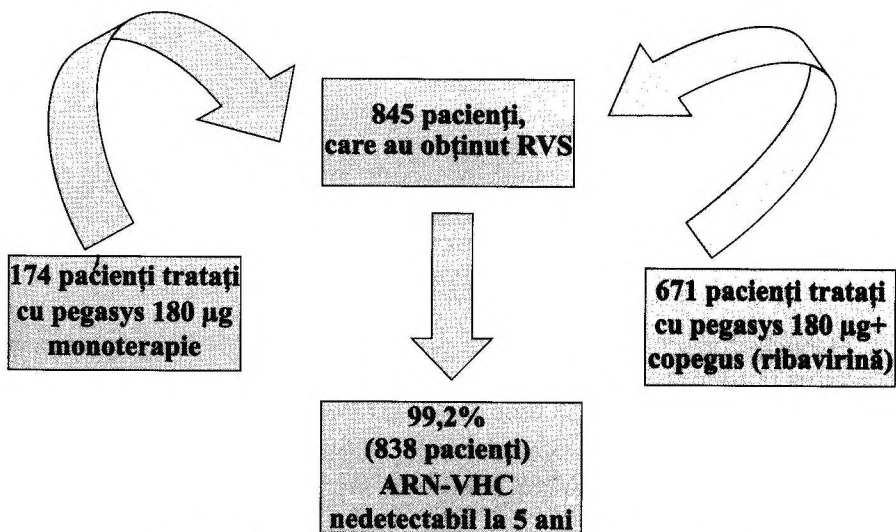
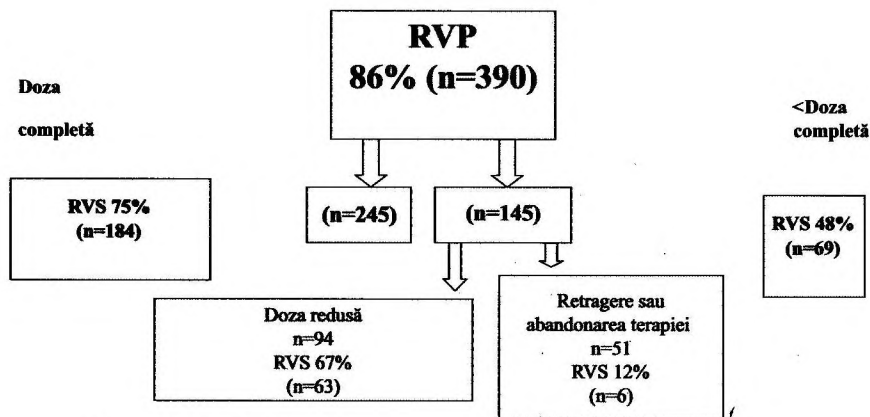


Figura 20. Certitudinea menținerii unei vindecări de durată – pegasys

- 99,2% din pacienții, care au obținut un RVS, au în continuare la 5 ani viremia nedetectabilă.
- Pegasys este singurul interferon pegilat, care a demonstrat, pe o perioadă de 5 ani, menținerea Răspunsului Virusologic Susținut (evaluat la 6 luni după întreruperea terapiei).

În acest fel pacienții tratați cu pegasys au certitudinea menținerii unei vindecări de durată.

● **Săptămâna 12 (n=453)**



Ferenci. AASLD. 2001.

- Pacienții, care obțin un Răspuns Virusologic Precoce (RVP) și mențin doza completă de pegasys și copegus, au șanse de 75% de a se vindeca.

Figura 21. Aderența la tratament reprezintă un factor major, care influențează succesul terapeutic.

Manuela Curescu și Petra Curescu (UMF Timișoara, 2007, RJH) au evaluat și analizat răspunsul virusologic susținut în săptămâna a 72-a la 72 de pacienți cu hepatită cronică VHC tratați timp de 48 săptămâni cu pegasys+copegus. S-a confirmat obținerea unui RVS global de 70% pentru genotipul 1 și sugerează că pacienții tineri cu vârste sub 40 ani ating un RVS de 87%, ce reduce progresiv vârsta stabilindu-se la valori de 61% la vârste peste 51 ani. Bărbații răspund mai bine RVS – 75% decât femeile RVS – 68%.

O viremie inițială mai mare conduce la obținerea unui RVS mai bun (RVS – 75%). Obținerea unui răspuns virusologic precoce complet poate asigura un RVS de 75%, în timp ce un răspuns virusologic precoce parțial micșorează procentul unui RVS la 25%.

Pegasys peginterferon alfa-2a (40KD) este eficient și sigur pentru pacienții care nu au răspuns inițial cu alți interferoni pegilați plus Ribavirina AASLD (American Society for the Study of the Liver) au efectuat un studiu cunoscut drept RE-

PEAT (REtreatment with PEGInterferon alfa2a in PATients not responding to prior peginterferon alfa2b / ribavirin combination therapy). În studiu au fost incluși 950 pacienți, randomizați din Europa, America de Nord și America Latină. Scopul a fost de a evalua eficacitatea și siguranța tratamentului cu Peginterferon alfa 2a în asociere cu Ribavirina la pacienții care nu au putut fi vindecați de terapia cu Peginterferon alfa 2b.

Tabelul 26. RVS durabil într-un studiu efectuat în Canada, Taiwan, SUA, Australia, Franța, Spania
Pegasys+copegus 1000-1200 mg
180 mg

Tratament	Nr. pacienților	Media ani	Pacienți cu ARN detectat
ALAT-mărite	666	4,2	5
ALAT-normale	75	3,2	0

Journal of hepatology, April, 2007



Pegasys 180 mg/săptămână+copegus 800 mg/zi (n=210)

Rate RVS: A vs C: P <0,001; B vs C: P <0,001; B vs A:P <0,001; (Odds Ratio 3,13)

1. Alberti et al. Ann Intern med. 2002.
2. Puoti et al. J. Hepatol.2002.
3. Zeuzem, S. Et al. "International, multicentre, randomized controlled study for the treatment of patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels with pegInterferon alfa -2a and ribavirin", AASLD 2003 Boston.
4. Di Bisceglie et al. Hepatology. 2001.

Figura 22. Pegasys – singurul interferon pegilat cu indicație aprobată până în prezent la pacienții cu hepatită cronică cu virus C și transaminaze normale.

Pe parcursul acestui studiu inovator, combinația de peginterferon alfa 2a în asociere cu ribavirina este administrată de-a lungul unei perioade de 48 sau 72 de săptămâni, cu sau fără o doză de inducție de peginterferon alfa 2a în primele 12 săptămâni de tratament.

Rezultate semnificative după primele 12 săptămâni

- 45% dintre pacienții cărora li s-a administrat timp de 12 săptămâni combinația standard peginterferon alfa 2a (180 mcg)+ribavirină au obținut

răspuns virusologic precoce, manifestat printr-o viremie nedetectabilă sau scădere semnificativă a încărcăturii virale.

- 62% dintre pacienții cărora li s-a administrat timp de 12 săptămâni o doză din combinația peginterferon alfa 2a (360 mcg)+ribavirină au obținut răspuns virusologic precoce (manifestat printr-o viremie nedetectabilă sau scădere semnificativă a încărcăturii virale).
- datele de siguranță intermediară demonstrează că schema inovatoare de tratament, timp de 12 săptămâni, cu o doză de inducție de peginterferon alfa 2a 360 mcg în asociere cu ribavirina, este la fel de bine tolerată ca și doza standard de peginterferon alfa 2a 180 mcg în asociere cu ribavirina.

Inițierea tratamentului

Viremie pozitivă

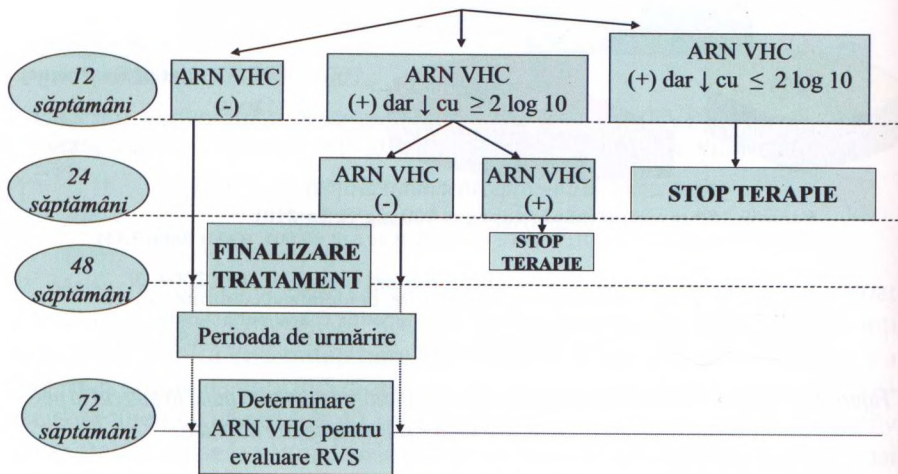


Figura 23. Algoritm de tratament cu pegasys + copegus în hepatita cronică virală C

Direcții noi de tratament în hepatita cu virusul hepatic C

Ameliorarea mijloacelor terapeutice actuale:

- **utilizarea de interferoni alternativi** sau metode diferite de eliberare (conjugarea cu albumină, pompe de infuzie a IFN pentru menținerea

unei concentrații constante, formulării cu eliberare controlată, lipozomi incapsulați, administrare orală de inductori ai sintezei endogene de IFN)

- **medicamente ribavirin-like:** levovirină (L-izomer al ribavirinei, cu avantaj că nu este metabolizat la nivel eritrocitar în mono-, di- sau trifosfați) și viramidină (un pro-medicament, care este convertit în vitro în ribavirină, având avantajul unui timp mai îndelungat de rezidență în ficat și al unei hemolize mai reduse);
- **inhibitori ai inozin-5'-monofosfat-dehidrogenazei (IMPDH)**, enzimă care limitează sinteza de novo a nucleotizilor guanozinei (VH-497); micofenolat mofetil);
- **histamina** (acțiune prin blocarea receptorilor H2 ai celulelor fagocitare intrahepatice, cu scăderea producției de radicali liberi de oxigen, prin inhibiția căii NADPH-oxidazei și activitate imunomodulatoare asupra celulelor NK și limfocitelor T);
- **timozina a1** (reconstituirea răspunsului imun prin promovarea maturității celulelor T, restabilirea activității celulelor NK, stimularea producerii de IFN γ și IL – 2 și 3);
- **amantadina**, amina tricyclică cu acțiune antivirală cu eficiență în tripla asociere în tratamentul recăderilor.

Direcții terapeutice la nivel molecular în hepatita cronică C Inhibitori ai enzimelor implicate în replicarea virală sunt:

- inhibitori ai proteazei NS3;
- inhibitori ai helicazei;
- inhibitori ai ARN polimerazei NS5B ARN-dependente.

În calitate de direcții terapeutice în hepatita cronică C se înscriu:

- Blocarea endocitozei VHC.
- Blocarea sediului intern ribozomal de intrare (IRES).
- Oligonucleotide antisens.
- Ribozomi (unități catalice care clivează ARN-ul viral).

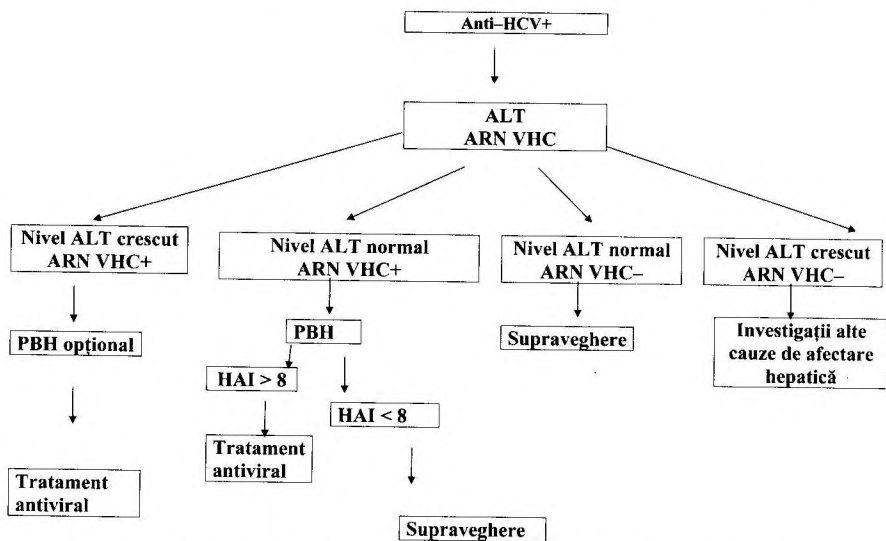


Figura 24. Algoritmul managementului pacienților cu infecție prin VHC

Infecția ocultă cu VHC (VHC-Oc) (după Alexandru C.Oproiu, 2007)

Noțiunea de infecție VHC-Oc a apărut mai târziu decât conceptul și forma clinică similară a infecției cu VHB, practic prin 2004–2005, deci la 15 ani de la descoperirea VHC.

Definiția VHC-Oc: reprezintă o formă clinico-biologică a infecției cu VHC caracterizată prin absența unuia sau a tuturor markerilor virusologici folosiți în mod curent în diagnosticul acesteia, dar cu persistență a ARN-VHC în ficat și/sau rezervoarelor extrahepatice ale virusului hepatitei C.

Rezumând datele din literatură, infecția VHC-Oc este heterogenă și cuprinde până în prezent trei subgrupe:

1. Hepatita C ocultă denumită și criptogenă, reprezentată de pacienți cu creșteri de lungă durată a aminotransferazelor și gamaglutamiltranspeptidazei care nu au anticorpi anti-VHC, iar ARN-ul VHC seric este nedetectabil. **ARN-ul VHC este însă prezent în hepatocite și în mononuclearele circulante în sângele periferic (MCSP), unde este pus în evidență prin PCR.**

2. Purtătorii „inactivi” de VHC se caracterizează prin prezența anticorpilor anti-VHC, dar cu ARN-VHC nedetectabil în ser și ALT normale. Și, la aceștia, genoul ARN-VHC a fost găsit în hepatocite și MCSP.

3. Infecția VHC ocultă persistentă la pacienții cu hepatită cronică VHC manifestă la care s-a obținut răspuns antiviral susținut la tratamentul antiviral. Aceștia prezintă ALT normale cu anticorpi anti-VHC, ARN-VHC seric este nedetectabil, dar prezent însă în hepatocite și în MCSP.

Aceste trei tipuri oferă posibilitatea existenței unei grupe – infecția VHC ocultă primitivă și a unui alt grup: infecția VHC secundară. Din datele existente până acum rezultă că hepatitele VHC „criptogene” reprezintă hepatita VHC ocultă primitivă, în care se stabilesc un anumit raport gazdă-virus.

Tabelul 27. Clasificarea infecției VHC-0c

Tipul de infecție	ARN-VHC seric	Ac anti-VHC	ALT	ARN-VHC hepatic	ARN-VHC MCSP	Semnificație
1. Hepatita C ocultă	nedetectabil	negativ	normale	pozitiv	pozitiv	Infecție ocultă primară
2. Purtători „inactivi” de VHC	nedetectabil	pozitiv	normale	pozitiv	pozitiv	Infecție secundară a răspunsului imun
3. Infecție VHC ocultă persistentă după răspuns susținut la tratamentul antiviral	nedetectabil	pozitiv	normale	pozitiv	pozitiv	Infecție ocultă secundară tratamentului

Infecția VHC ocultă persistentă, care apare la pacienții cu răspuns viral susținut la tratamentul antiviral este de asemenea ușor de conceput ca o infecție VHC ocultă secundară. În schimb purtătorii inactivi de VHC sunt mai greu de încadrat în tipul primitiv sau secundar de infecție ocultă, deoarece starea de inactiv poate surveni în continuarea unei infecții VHC manifeste, dar și ca o infecție ocultă „per primam”, în care anticorpogeneza se produce.

Mecanismele infecției oculte VHC

Dacă mecanismele imunocelulare și umorale ale infecției VHC manifeste sunt mai bine cunoscute, dar nu în totalitate, mecanismele infecției oculte VHC sunt în curs de a fi elucidate. Se iau în considerare următoarele explicații:

- existența unor rezerve extrahepatice, pe care VHC le invadează și în care se replică. S-au găsit lanțurile ARN-VHC negative și pozitive în celulele limfoide: în limfocitele B,T, monocite, celule dendritice la pacienții cu hepatita C. Semnificativ pentru VHC-Oc este dovedirea persistenței și replicării VHC în celulele limfoide mulți ani după clearance-ul spontan al virusului sau după obținerea răspunsului viral susținut prin tratament antiviral. Replicarea VHC în MCSP este dovedită la pacienții cu VHC-Oc și atrage atenția asupra consecințelor epidemiologice ale acestei forme de infecție;

- răspunsul celular imun, care permite infecția ocultă. Pacienții cu infecție VHC ocultă au un răspuns celular imun în sângele periferic diferit de cei cu infecție VHC manifestă tradusă prin hepatita cronică C.

Diagnosticul infecției oculte VHC

„Standardul de aur” în diagnosticul infecției oculte VHC este punerea în evidență a VHC în hepatocite. Pentru a evita explorarea invazivă prin puncție biopsie hepatică se caută alternative de diagnostic pentru infecția ocultă cu VHC.

- Folosirea unor metode de mare sensibilitate pentru detectarea unei încărcări virale serice foarte mici, cum ar fi marea tehnică RT-PCR/NAH care evidențiază lanțurile ARN-VHC pozitive (vegetative), dar și pe cele negative (replicative) de 10 echivalenți genomici virali/ml sau 5 UI/ml. Această tehnică presupune două runde de reacție polimerică în lanț (RT-PCR) cu validarea produselor de amplificare prin hibridizarea acizilor nucleici (NAH).

- Testarea ARN-VHC în MCSP este pozitivă la 57% dintre bolnavii fără anti-VHC și ARN-VHC în ser, dar cu ARN-VHC în ficat. Determinarea ARN-VHC în sângele total a demonstrat o sensibilitate foarte redusă.

Semnificația clinică a infecției VHC-Oc

1. Infecția VHC-Oc nu este egală cu hepatita VHC ocultă, deoarece numai în primul subgrup de infecție ocultă în care și anti-VHC și ARN-VHC din ser sunt negative și genomul viral se găsește în ficat se poate vorbi de hepatita VHC ocultă.

Studiul recent publicat de echipa spaniolă compară aspectele clinice, biochimice și histologice între hepatita VHC ocultă și hepatita VHC manifestă. În hepatita VHC ocultă valorile ALT, AST, gamaglobulinele, alfa fetoproteina, fierul seric sunt semnificativ mai mici decât în hepatita cronică manifestă. Scorul ac-

titivității necroinflamatorii este mai redus în forma ocultă față de cea manifestă. **Dar valorile trigliceridelor serice și colesterolului sunt semnificativ mai mari în hepatita VHC ocultă.** Este clar că hepatita VHC ocultă este o formă mai ușoară decât hepatita VHC manifestă și rămâne încă deschisă studiilor problema alterărilor biochimice secundare infuriilor produse de încărcarea grasă a hepatocitelor, numai virale sau ambelor.

2. Purtătorii „reactivi” cronici de VHC și infecția ocultă VHC postterapeutică: este demonstrat prin faptul că după rezoluția spontană sau postterapeutică a unei hepatite **VHC virusul poate persista în limfocitele circulante indefinit de mulți ani.** Implicațiile patogenice ale acestei infecții oculte nu sunt suficient lămurite și datele privind persistența leziunilor necroinflamatorii la pacienții cu răspuns viral susținut la terapia antivirală curentă sunt însă contradictorii. Există studii, care demonstrează că pot exista leziuni necroinflamatorii lent progresive în infecția VHC-Oc postterapeutică la pacienții cu răspuns viral susținut sau cu rezoluția spontană a hepatitei VHC. În același timp există și studii, care demonstrează că un răspuns susținut la tratamentul antiviral pentru o perioadă de trei ani este însoțit de o ameliorare semnificativă a leziunilor histopatologice și de nedetectarea ARN-VHC intrahepatic.

3. Reactivarea hepatitei virale oculte VHC. Infecția VHC-Oc persistentă după răspunsul viral susținut la tratamentul antiviral are un potențial de reactivare, dacă organismul infectat trece printr-o perioadă de imunodepresie. Se descrie astfel cazul unei paciente la care după un episod de hepatită acută severă cu valori foarte ridicate ale ALT se obține prin tratament cu IFN rezoluție completă a infecției cu normalizarea ALT și dispariția ARN-VHC din ser. După 8 ani și jumătate tratamentul cu metilprednisolon intravenos a declanșat o recădere manifestă prin reapariția ARN-VHC seric (267.000 UI/ml) și creșterii colosale de transaminaze. La această pacientă cu hipergamaglobulinemie subclasa 3 IgG s-au găsit la recădere același tip și vasispecie de virus ca în primul episod acut. Un studiu mai recent a găsit ca reactivarea hepatitei C, inclusiv la pacienții cu răspuns susținut la tratamentul antiviral, se produce în special la pacienții cu VHC genotip 2C. Genotipul VHC 2C suferă modificări majore în regiunea hipervariabilă HVR1, în care se găsesc epitopii, care reglează răspunsul imun al gazdei.

4. Infecția ocultă VHC și cancerul hepatocelular (CHC): infecția VHC produce CHC în stadiul de ciroză și este recunoscut faptul că degenerarea malignă apare la ciroza VHC într-o rată variabilă, după aria geografică, de la 1,4 –3,3% pe an SUA, la 2,6–6,9% pe an în Japonia . Există însă mitul că CHC nu se dezvoltă pe ficatul noncrotic și este rarism după eradicarea completă a VHC drept urmare a tratamentului antiviral. Studii deja citate în această lucrare găsesc CHC la 2,4–

4,2% dintre acești pacienți cu eradicare totală a VHC. Explicațiile apariției CHC pe ficat noncirotic și la pacienți cu infecție ocultă VHC ar putea fi următoarele:

- existența unei fibroze avansate la momentul eradicării VHC împreună cu insule tumorale „subclinice” pot exista în ficat la sfârșitul terapiei;
- rolul cancerigen al inflamației după tratament cu rolul neogen al oricărei leziuni inflamatorii. Într-un studiu din 21 de pacienți cu CHC pe ficat noncirotic, numai într-un singur caz nu exista țesut hepatic neinflamat în jurul tumorii;
- coinfecția ocultă a VHB la pacienții cu hepatită cronică VHC este mult mai frecventă decât s-a crezut. Pe studii profunde coinfecția VHB ocultă a fost prezentă la o treime din procentele cu infecție VHC. Infecția ocultă cu VHB se însoțește de integrarea genomului viral în genomul gazdei cu declanșarea mutațiilor oncogene în hepatocitele infectate. Se dezvoltă astfel CHC pe ficat noncirotic chiar la pacienții cu hepatită VHC la care infecția VHC, a fost eradicată terapeutic.

Semnificația epidemiologică a infecției VHC-Oc

Consecințele epidemiologice ale infecției VHC-Oc nu sunt suficient estimate.

Prevalența infecției VHC-Oc este nici pe departe de a fi cunoscută în detaliu. Dintre cele trei subtipuri de infecție VHC-Oc numai hepatita VHC-Oc la pacienții cu transaminaze crescute cu anti-VHC negativ și încărcare virală nedetectabilă au o prevalență mai bine cunoscută din studiul Castillo. Rezultă că această formă de infecție VHC-Oc se găsește la 57% din 100 de pacienți cu hipertransaminazemie de cauză necunoscută cu markeri virali serici negativi și dintre aceștia la 70% se găsește ARN-VHC în MCSP.

Prevalența infecției cu VHC oculte la purtătorii inactivi de anti-VHC, precum și la infecția VHC ocultă, persistența după răspunsul susținut la tratamentul antiviral nu este suficient cunoscută, fiind necesare studii mai profunde.

Prevalența infecției VHC oculte la grupurile populaționale cu risc s-a studiat numai la pacienții hemodializați. S-a constatat că 26 dintre 42 pacienți (62%) cu transaminaze crescute, dar cu absența markerilor serici au în MCSP genomul VHC în stare replicativă.

Potențialul epidemiologic al infecției oculte VHC este posibil după ce s-a demonstrat că ARN-VHC din MCSP este în stare replicativă.

Tratamentul infecției VHC oculte

Indicația tratamentului antiviral este motivată în infecția ocultă VHC și a fost încercată. În tratament au fost incluși 10 pacienți cu transaminaze crescute, ARN-VHC prezent în MCSP și ficat cu leziuni hepatice necroinflamatorii genotip 1b. S-a administrat peginterferon și ribavirină pentru o perioadă de 24 de săptămâni; pacienții au fost urmăriți încă 24 de săptămâni. La finele tratamentului și a perioadei de urmărire normalizarea ALT s-a produs la 80% și respectiv 70% dintre pacienți, iar ARN-VHC în MCSP nu s-a detectat la 80% și respectiv 70% din cazuri. Răspunsul susținut s-a obținut doar la 30% din cazuri. La 5 pacienți din 10 s-a efectuat și puncția biopsie hepatică cu determinarea ARN-VHC din țesutul hepatic. În toate cazurile, ARN-VHC a persistat în ficat la sfârșitul tratamentului la valori mai mici decât la începutul acestuia, respectiv $3,2 \times 10^4$ față de $2,4 \times 10^5$ copii ARN pe microgram de țesut. Scorul necroinflamator și de fibroză au scăzut față de nivelul bazal. Deși numărul de cazuri tratate este redus, totuși rezultatele raportate sugerează indicația de tratament în hepatitele VHC oculte cu fibroza 2 sau peste 2.

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ D

Hepatita cronică virală D este o maladie inflamatoare a ficatului, determinată de virusul hepatic D în legătură cu infecția cu VHB, cu o durată ≥ 6 luni cu potențial de progresie spre ciroză sau carcinom hepatocelular.

Infecția cu virusul hepatic D, deși se crede că este o maladie mai nouă, virusul fiind depistat în a doua jumătate a secolului XX, el a fost identificat în mostrele bioptice din țesutul hepatic recoltat în anii 30 ai secolului XX în Brazilia, și în prelevatele de sânge recoltate de la militarii din SUA în anii 1947 și 1967.

Patogenie. Asocierea simbiotică VHD VHB face dificilă înțelegerea rolului acestor doi virusuri în patogenia HCVD. Ambii viruși pătrund în hepatocite. Replicarea VHD are loc în hepatocite și experimental în unele celule extrahepatice. Mecanismele patogenice includ efectele citopatice directe și secundare prin modificări imunologice indirecte. Infecția cu VHD modifică biosinteza VHB cu scăderea markerilor serici (cantitatea de ADN-VHB se micșorează ori chiar dispare, Ag HBe nu se mai depistează, scade cantitatea de AgHBs, iar la 2–10% dispare).

Astfel, s-a observat că în mod obișnuit infecția VHD trece de la o fază precoce a viremiei duale VHD VHB la o fază în care există numai viremie: VHD și se încheie cu o fază tardivă nonviremică. Pacienții cu perioade lungi de persistență ARN VHD și ADN VHB au o evoluție severă sugerând că durata viremiei duale influențează semnificativ gravitatea leziunilor hepatice.

Variantele genomice VHB influențează patogenitatea VHD. Prin urmare, cazurile AgHBe defective și suprainfectate cu VHD dezvoltă forme blânde de HC. Numeroase studii atrag atenția asupra importanței factorilor legați de gazdă în ceea ce privește forma afectării hepatice. Astfel, calitatea și intensitatea răspunsului imun, precum și starea anterioară a ficatului afectează în mod deosebit gravitatea leziunilor hepatice.

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.

Modificările morfologice

Caracterizarea HVDC este marea agresivitate histologică, piecemeal și bridging necrosis-ul și necrozele multifocale fiind adesea întâlnite, prezența modificărilor caracteristice pentru ciroza (arhitectura hepatică este profund alterată, se determină necrozele hepatocitare și fibrogeneză cu formarea de noduli de regenerare și fragmente lobulare înconjurate de benzi de fibroză).

Tabloul clinic HVDC este, de regulă, consecința suprainfecției VHD la un purtător de AgHBs sau hepatită virală cronică B. Manifestările clinice și modificările morfologice, nu diferă de cele ale altor hepatite cronice virale, dar, totuși, are o evoluție mai severă în raport cu HVCB.

HVDC poate evolua în forme asimptomatice (depistate prin teste de laborator) și manifeste.

Simptomatologia clinică a formelor manifeste: slăbiciune generală, inapetență, oboseală, senzație de jenă ori dureri în rebordul costal drept, scăderea ponderală, hepatomegalie, splenomegalie, semne de hipersplenism (anemie, trombocitopenie, leucopenie), icter instabil, edeme în regiunea gambelor, ascită, eritem palmar, steluțe vasculare, hemoragii nazale, gingivale etc, Evoluție ondulatorie cu acutizare multiplă, ascensiune termică 2–3 zile cu frisoane, creșterea icterului, Evoluție rapidă la ciroză hepatică în 1–2 ani (15%), Evoluție lentă pe o perioadă de 10–20 ani la ciroză hepatică, inactivă, bine tolerată, compatibilă cu supraviețuire îndelungată (70% din cazuri), Remisie a maladiei (15%).

Diagnosticul de laborator

Examenul virusologic:

- ARN-VHD în ser prin PCR și hibridizare;
- AgHD în ser și ficat (în ser se depistează rar ori nu se depistează);
- ADN-VHB în ser prin PCR și hibridizare.

Examenul serologic

- anti-VHD total (sumar);
- Anti-VHD IgM (absent ori detectabil în acutizare);
- AgHBs;
- AgHBe (absent sau detectabil);
- Anti-HBcor total (sumar);

- Anti-HBcor IgM (absent ori detectabil);
- Anti-HBe.

Evoluție. Prognostic

HC cu VHD evoluează natural în populație cu infecție endemică în două moduri: fie rapid spre ciroză și exit în 1–2 ani (15% din cazuri), fie lent, pe o perioadă de 10–20 ani, la ciroză hepatică inactivă, bine tolerată, compatibilă cu supraviețuire îndelungată (70% din cazuri). Remisiuni ale bolii se înregistrează la 15% din cazuri.

Cancerul hepatocelular pare să aibă frecvența **mai mare** decât în infecția cu VHB.

Tratamentul. Scopul—eradicarea celor două virusuri B și D.

Obiectivele tratamentului:

- Supresia replicării VHD, manifestată prin eliminarea virusului hepatic D din ser și ficat.
- Eradicarea infecției cu VHB, cu seroconversia AgHBs în anti HBs.
- Normalizarea nivelului ALAT în ser.
- Reducerea leziunilor necroinflamatorii.
- Prevenirea dezvoltării carcinomului hepatocelular.

În prezent hepatita virală D cronică beneficiază de tratament antiviral cu interferoni: interferoni pegilați pegasys 180 mcg ori/sau pegintron 1,5 mcg /kg/corp zi o dată pe săptămână; roferon A ori/sau intron A 9–10 MU/zi o lună, apoi de 3 ori pe săptămână cu o durată 48–72 săpt și peste. Tratamentul cu lamivudină a demonstrat că nu are efect asupra virusului D și nu s-a putut demonstra efecte sinergice cu interferonul. **Deci biterapia în HVDC nu are nici un suport.** Terapiile alternative (ribavirină, suramin, oligonucleotide antisens etc.) necesită încă studii, întrucât nu au demonstrat efecte favorabile sigure. Alte medicamente, cum sunt foscarnet sau aciclovir, au chiar efect stimulator asupra replicării VHD. Studii experimentale asupra clavudinei (analog nucleozidic al timinei) dau speranțe spre un viitor mai promițător – clavudina inhibă replicarea ADN-VHD.

Monitorizarea tratamentului în hepatita virală D cronică

- Hemoleucograma la săptămâna 1,2 și 4 și apoi la sfârșitul fiecărei luni;
- ALAT, ASAT, bilirubina la 4,8,12,16,20,24,28,32,36,42,48 săptămână;
- ARN-VHD la a 4-a săptămână, 12,24,48,72 săptămână de la inițierea tratamentului și apoi la a 6–12–18 și 24 săptămână de la sfârșit de tratament.

- Reducerea dozei de peginterferon, dacă apar efecte secundare intolerabile, și nu pot fi corectate medicamentos. În cazul utilizării pegasysului doza poate fi redusă de la 180 mcg la 135 și apoi la 90 mcg pe săptămână. În cazul utilizării pegintronului (peginterferon alfa 2b doza poate fi redusă de la 1,5 la 1,0 apoi la 0,5 mcg/kg/corp pe săptămână.
- Dacă numărul de leucocite scade mai jos de 500 celule pe mm^3 , iar a trombocitelor mai jos de 25000 celule / mm^3 tratamentul se sistează până la creșterea leucocitelor până la 1000 celule / mm^3 , iar a trombocitelor peste 40.000 celule/ mm^3 .

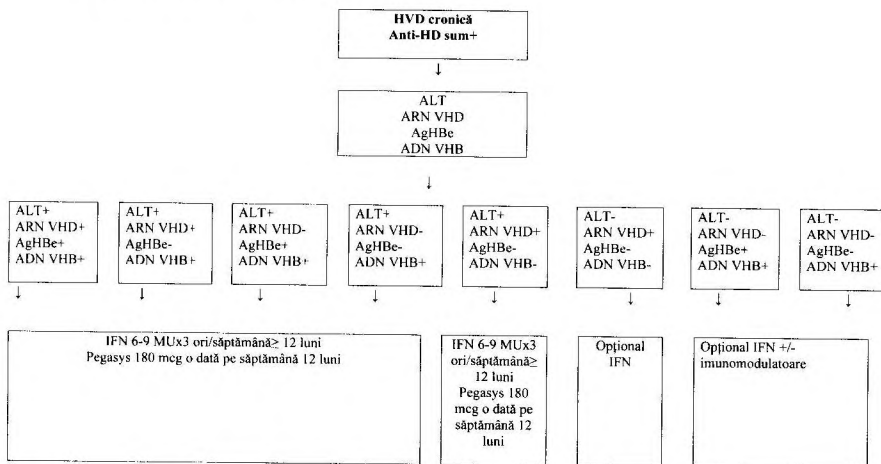


Figura 25. Algoritm pentru tratamentul pacienților cu HVD cronică

Diagnosticul diferențial al hepatitelor virale B,C,D cronice

Diagnosticul diferențial se va face cu următoarele maladii:

- hepatita virală B cronică cu C cronică, B+D cu C cronică;
- hepatita autoimună;
- hepatita medicamentoasă;
- hepatita alcoolică;
- steatoza hepatică;
- fibroza hepatică;
- ciroza hepatică;
- boala Wilson;

- hemocromatoza
- helmintiazele cu afectarea ficatului (Echinococoza, Opistorchoza etc);
- colecistita cronică;
- colangita cronică;
- amibiaza și balantidiaza;
- hepatocarcinoma.

TRATAMENTUL GENERAL AL HEPATITELOR VIRALE CRONICE

Tratamentul general va fi constituit din: repaos relativ, dieta și medicația convențională.

Repaos la pat nu este necesar, fiind suficient un repaos relativ în perioadele de acutizare a hepatitei virale cronice. Repaosul relativ constă în adăugarea la cele 7–8 ore de somn a 2 ore de repaos la pat după masa de prânz. Utilitatea acestuia este justificată de faptul că în decubit dorsal scad solicitările metabolice ale ficatului și crește debitul sanguin cu 40%, punând astfel ficatul în condiții favorabile vindecării și regenerării. În linii generale, dacă nu este vorba de o muncă grea, care să oblige bolnavul la ortostatism prelungit, el este lăsat să-și exercite profesiunea într-un schimb de zi, dar nu cu un orar mai mare de 6–8 ore/zi. Pentru controlul și adaptarea tratamentului acești bolnavi vor beneficia de 2 spitalizări pe an. Sanatoriile Calaraș, Slănic-Moldova, Truscaveț, Olănești, Băile Herculane prin climatul lor neuro-sedativ, prin apele minerale excelente vor ameliora funcțiile vitale ale organismului.

Dieta deține un loc privilegiat în tratamentul hepatitei cronice **la** influențează factorii circulatorii, hormonal, procesele regenerative ale ficatului. Regimul alimentar ce ține de dieta 5 va fi individualizat în funcție de stadiul evolutiv al bolii, starea de nutriție, pofta de mâncare, capacitatea de digestie și mai ales afecțiunile asociate (biliare, ulcer, pancreatită cronică, colită, diabet zaharat). Se recomandă o dietă complexă, cu un aport normal de proteine și calorii, care să asigure o balanță pozitivă a azotului și conservarea. Aportul de proteine deține primul loc în regenerarea ficatului. Ele sunt necesare pentru refacerea depozitelor de proteine. Se recomandă o rație de 120 g proteine pe zi, sub forma proteinelor de origine animală, cu conținut bogat în aminoacizi esențiali. Se preferă carnea de vită slabă, de pasăre (găină) peștele slab (șalău, păstrav, știucă, calcan, mreană). Laptele și produsele lactate sunt deosebit de utile, administrându-se după toleranța digestivă, în primul rând brânza de vaci, iaurt.

Rația lipidică este absolut necesară reprezentând singura cale naturală de aport al vitaminelor liposolubile și al acizilor grași nesaturați utilizați în sinteza fosfolipidelor, care intră în structura mitocondriilor și a membranelor celulare. Cantitatea de grăsime administrată va fi de 50–75 g/zi sub forma de uleiuri vegetale, unt, smântână.

Regimul alimentar prezentat, cu rații corespunzătoare de carne și brânzeturi proaspete, lapte, ouă asigură un aport vitaminic suficient din complexul B.

Pentru celelalte vitamine, ca și pentru potasiu și magneziu se va asigura întotdeauna un aport de legume și fructe proaspete. Rația alimentară cu glucide va proteja metabolismul hidrocarbonatelor.

Terapia convențională va fi indicată în cazurile contraindicațiilor la tratament antiviral și în cazul imposibilității acestui tratament. Se apelează la medicamente "hepatoprotectoare". În ultimii ani s-a constatat că aceste preparate nu schimbă derularea procesului infecțios, nu conduc la eradicarea virusului, deci nu posedă proprietăți antivirale. S-a constatat că administrarea hepatoprotectoarelor a adus la ameliorare clinică, biochimică și morfologică. Unele din ele posedă proprietăți antioxidante, antitoxice, stabilizator al membranei celulare, diminuarea peroxidării lipidelor de către radicalii liberi, inhibă formarea țesutului conjunctiv. De exemplu: **fosfolipidele** joacă un rol esențial în organismul uman, ca elemente structurale ale membranelor și ca reglatori ai funcțiilor de schimb între compartimentul intra- și cel extracelular, ca și pentru activitatea sistemelor enzimatiche de la nivelul membranelor. Lezarea membranei hepatocitare este constantă în patologia hepatică, determinând afectarea funcțiilor metabolice celulare și reducerea activității sistemelor enzimatiche membranare.

Administrarea de EPL (essential phospholipidis) fosfolipide esențiale asigură ficatul cu EPL deja sintetizate, care corespund în mod ideal prin structura lor chimică fosfolipidelor endogene și care, din punct de vedere funcțional, pot fi chiar superioare acestora datorită conținutului lor ridicat în acizi grași esențiali. Fosfolipidele esențiale mențin structura celulară a ficatului, intervin la refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, protidic hepatic și funcția detoxicantă a ficatului.

Silimarina are proprietăți antioxidante, antiinflamatorii și imunomodulatorii, în calitate de stabilizator de membrană, stimulează regenerarea hepatică, are activitate antifibrotică. **Acidul ursodezoxiholic** are efect citoprotector asupra sindromului colestatic și imunomodulator.

Hepatoprotectoare. Clasificare

1. Hepatoprotectoare care conțin fosfolipide esențiale: esențiale H, esențiale forte H, esel forte, lipin, lioliv, hepton Forte Capsules.

2. Fitohepatoprotectoare: silimarin, carsil, darsil, legalon, leprotec, sirepar, hepafil, silibor, catergen, chophytol, hepabene, hepatofalc planta, pacovirina, hepton, Liv-52, tâcveol, bio-R.

3.Hepatoprotectoare care conțin aminoacizi: heptral (ademetionin), citrargină (arginină, betaină), Hepa-Merț (ornitin), Metionină (metionină).

4.Hepatoprotectoare, care conțin acizi biliari: acid ursodeoxiholic.

5.Hepatoprotectoare sintetice: citrat de betoină, antral, tiotriazolol, inosile.

Fosfolipide esențiale sunt necesare pentru construcția și funcționarea normală a membranei celulare și a organitelor hepatocitelor. Ele mențin structura celulară a ficatului, intervin la refacerea celulelor lezate, inhibă formarea țesutului conjunctiv, stimulează metabolismul lipidic, protidic hepatic și funcția detoxifiantă a ficatului, restabilesc și păstrează structura celulară a ficatului și a sistemelor enzimatice fosfolipid-dependente, inhibă formarea țesutului conjunctiv în ficat. Tratamentul, de obicei, începe cu esențiale injectabile 2–4 fiole (10–20 ml) pe zi (e de dorit ca conținutul fiolelor să se amestece cu sângele pacientului în proporție 1:1) și esențiale forte capsule și după ameliorarea stării pacientului se trece numai la esențiale forte câte 2 capsule de 2–3 ori pe zi. Durata curei este de 3 luni. La necesitate cura poate fi prelungită sau repetată. E necesar de menționat că fosfolipidele esențiale sunt benefice în hepatitele virale cronice asociate cu steatoza hepatică ori cu factorul toxic.

Silimarina și preparatele, care conțin silimarină

Silimarina provine dintr-un grup de flavonoizi, substanțe active ale plantei „armurariu”, cunoscută în publicațiile de specialitate ca silybum marianum, denumirea populară fiind ciulinul de lapte (milk thistle) sau ciulinul Sfintei Maria (Saint Mary's thistle). Utilizată din antichitate drept remediu natural, este citată de Pliniu cel Bătrân ca un excelent „eliminator de bilă”. Amestecul de flavonide (silibina, izosilibina, silidianina, silicristina) se găsește în raport de 3:1:1:1. Silibina este, dintre acestea, substanța cea mai activă biologic. Silimarina se găsește în concentrație mare în fructul de armurariu și în cantitate mai mică, în semințe și frunze. Semințele mai conțin betaină (hepatoprotector) și acizi grași esențiali (rol antiinflamator), micșorează sinteza de prostaglandine și leucotriene).

Silimarina în calitate de **protector hepatic** se cuplează pe structurile membranare împiedicând toxinele să penetreze peretele celular, mărește rezistența acestuia la liza osmotică și inhibă fosfodiesteraza, stabilizând membrana hepatocitului. Silimarina stimulează regenerarea hepatică; are activitate antifibrotică (în acest caz doza recomandată este de 420 mg/zi). Activitatea antioxidantă a silimarinei este estimată de 10 ori mai mare decât a vitaminei E. Silimarina mai are și efecte antiinflamatorii și imunomodulatorii. Doza zilnică este de 300-900 mg divizată în 2–3 prize. Durata curei de tratament 1–3 luni de 2 ori pe an.

Pacovirina este un glicozid furostanolic (de origine vegetală), posedă acțiune antivirală și imunomodulatoare, interferonogenă și antioxidantă, nu este toxic și totalmente lipsit de reacții adverse. Mecanismul acțiunii antivirale constă în inhibiția reproducerii intracelulare a virionilor în stadiile inițiale și tardive. Efectul imunomodulator constă în stimularea activității tuturor formelor de T-limfocite. Se administrează câte 1 comprimat de 2 ori/zi înainte de mese timp de 1–3 luni de 2 ori pe an. Pacovirina este un preparat autohton elaborat de savanții Constantin Spânu și Pavel Chintea și implementat în practica medicală în hepatitele virale acute IMSP SCBI „T.Ciorbă” (C.Andriuță, T.Holban, V.Pântea, L.Cojuhari, V.Deațișin) și în hepatitele virale cronice IMSP SCR secția hepatologie (Vlada-Tatiana Dumbrava)

Hepaton. Asocierea pulberii de plantă *Carica papaya* (conține papaină, similară cu pepsina) cu vitamina A din pulbere de carote, vitamine din complexul B, microelemente (Zn și Mg) și colină, are acțiune complexă hepatoprotectoare și lipotropă. Se administrează câte 1–3 comprimate pe zi în timpul meselor timp de 1–3 luni de 2 ori pe an.

Liv 52. Componentele preparatului posedă acțiune hepatoprotectoare, coleretică, laxativă și diuretică, tonizează tractul gastrointestinal și exercită efect carminativ. Se administrează câte 1–3 comprimate de 3–4 ori pe zi timp de 1–3 luni de 2 ori pe an.

Hepabene. 1 capsulă conține extract de fumăriță și extracte de rostopască. Extractul de fumăriță conține alcaloid de fumarii, care normalizează secreția bilei, posedă proprietăți spasmolitice ale căilor biliare și vezicii biliare. Extractul din rostopască conține silimarină, care posedă proprietăți hepatoprotectoare (mărește proprietățile de detoxificare) a ficatului, normalizează metabolismul proteic, inhibă sinteza colesterolului, posedă acțiune antioxidantă și membranostabilizatorie, acțiune antifibrozanță). Se administrează 1 capsulă de 3 ori în zi în timpul mesei cu o mică cantitate de lichid (apă plată). Doza poate fi mărită până la 6 capsule pe zi. Durata tratamentului 1–3 luni de 2 ori pe an.

Hepatofalc-planta. Amestec de extracte uscate din fructe de armurariu, herbă de rostopască și rizom de turmeric de Java. Posedă activitate hepatoprotectoare și antitoxică.. Stabilizează membranele hepatocitelor, leagă radicalii liberi datorită structurii sale fenolice, stopează procesul de peroxidare a lipidelor și fosfolipidelor și de distrucție a structurilor celulare, inhibă pătrunderea unor substanțe toxice în hepatocite, stimulează ADN-polimeraza și sinteza albuminelor funcționale și fosfolipidelor, regenerarea hepatocitelor afectate. Mai posedă proprietăți analgezice, spasmolitice de tip papaverinic și coleretice, antiinfla-

matoare și bactericide față de stafilococ, salmonele și micobacterii. Doza inițială este de 2 capsule de 3 ori pe zi înainte de mese, până la 2 săptămâni și de întreținere 1 capsulă de 3 ori pe zi timp de 1–3 luni. Cura de tratament poate fi repetată după o întrerupere de 1–3 luni.

Chophytol. Extract din frunze de anghinară. Posedă efecte antioxidante, coleretice, de detoxificare, ameliorează metabolismul lipidic, proteic și de azot, funcția de filtrare glomerulară, ameliorează diureza, micșorează azotemia. Se administrează 5–10 ml i.m. ori/sau i.v. primele

10 zile apoi se continuă 2–3 comprimate de 3 ori pe zi până la mese 1 lună de 2–3 ori pe an.

Tycveolum. Posedă acțiune hepatoprotectoare, biliferă, antiinflamatorie, dermatoprotectoare, antianterosclerotică, inhibă hiperplazia prostatei, antioxidantă. Se administrează 5 ml extract până la mese ori 4 capsule în timpul mesei ori după mese în 3–4 prize. Durata tratamentului 6–8 săptămâni. Cura de tratament poate fi repetată.

Phosphogliv. Compoziție: fosfatidilcholin, produs natural, glicerofosfat de sodiu-extract de rădăcină de glicerrhiza. Posedă proprietăți hepatoprotectoare și antivirale. Se administrează 1–2 capsule în 3 prize timp de 1–3 luni.

Normoliv. Compoziție: rostopască, anghinară, păpădie medicinală, curcuma longa, boldo, citrat chinezesc, filantus noruri, sfeclă, alfaalfa, fosfam colin, lemn dulce (Glycyrrhiza), ardei roșu și bioperin. Posedă acțiune hepatoprotectoare, de detoxifiere, biliferă, antivirală, antiinflamatorie, imunomodulatorie. Se administrează 1 pastilă de 2 ori pe zi în timpul mesei cu puțină apă. Cura de tratament este de 1 lună de zile, la necesitate se repetă.

Bio-R. Preparatul se obține din alge *Spirulina platensis*. Conține aminoacizi, oligopeptide și microelemente (Mn, Fe, Zn, Cu, Se, Cr etc.). Posedă acțiune citoprotectoare datorită stabilizării membranelor celulare și lizozomale. Stimulează procesul de regenerare tisulară și imunitate celulară. Se administrează câte 1 comprimat de 2 ori pe zi până la mese. Cura de tratament este de 1 lună și poate fi repetată. Bio-R este un preparat autohton elaborat de academicianul Valeriu Rudic și implementat în hepatitele cronice de profesor universitar Valda-Tatiana Dumbravă.

Margali. este de proveniență vegetală în formă de pulbere, compus din frunze de urzică, iarbă de imortelă, frunze de pătlagină, flori de romaniță. Manifestă acțiune hepatoprotectoare și regeneratoare, normalizează indicii biochimici, ameliorează funcția ficatului de excreție a bilei, mărește cantitatea totală de T-limfocite, restabilește balanța dereglată a helperilor și supresorilor, activea-

ză sistemul Y-interferon, ameliorează fagocitoza. Se administrează câte o lingură înainte de mese (împreună cu apa) de 3 ori/zi, timp de 6 săptămâni. La necesitate cura terapeutică poate fi prelungită.

Hepaphyl. Compoziție: phyllanthus amarus-praf, curcuma longa-extract. Posedă proprietăți

antivirale (preponderent asupra virusului hepatic B), hepatoprotectorie, antiinflamatorie. Se administrează 2–3 capsule în 3 prize înainte de mese sau în timpul mesei. Durata tratamentului 1–4 luni. Cura de tratament poate fi repetată.

Choliver. Compoziție: pulbere ce Curcuma longa, extract de Cynara scolymus. Posedă proprietăți: hepatoprotectorie, de detoxificare, colechinetică, colectorie, antiinflamatorie, micșorează nivelul colesterolului în sânge, corpilor cetonici și ureei în sânge, reglează procesele de digestie, diuretice. Se administrează câte 1–2 comprimate de 3 ori/zi până la mese timp de 1 lună. Cura de tratament poate fi repetată.

Riboxină (inosină). Derivat purinic (nucleozid), precursor al ATP. Crește activitatea unei enzime ale ciclului Krebs, stimulează procesele metabolice de oxidoreducere și sinteza nucleotidelor, dilată vasele coronariene, manifestă acțiune anabolizantă la nivelul miocardului. Preparatul se administrează intravenos în injecție lentă, inițial 10 ml și la toleranța bună, se crește până la 20 ml de 1–2 ori pe zi timp de 10–15 zile apoi per oral 600–800 mg/zi divizată în 3–4 prize timp de 1–3 luni. Cura de tratament poate fi repetată.

Betaină (Citrat de betaină). Se administrează câte 1–2 lingurițe (3–6g) la 1 pahar de apă plată în 3 prize până la mese 1 lună. Cura de tratament poate fi repetată. Se prescrie în hepatitele virale cronice asociate cu steatoza hepatică.

Antral (antranilat de aluminiu). Se administrează câte 200 mg de 3 ori în zi după mese timp de 1 lună. Se prescrie în hepatitele virale cronice asociate cu steatoză hepatică.

Tetrazolin. Se administrează câte 2 ml i.m. în 2–3 prize ori/sau în perfuzie intravenoasă cu soluție fiziologică de 250 ml primele 5 zile, apoi 1–2 comprimate în 3 prize timp de 20 zile.

Preparate administrate în hepatitele virale cronice care evoluează cu sindromul de coleastăz și formele colestatice.

Acid ursodeoxicolic (ursofalc). Este un constituent normal al bilei umane, formează complexe cu acizii biliari, reduce concentrația colesterolului în bilă prin micșorarea absorbției lui intestinale, sintezei hepatice și excreției biliare. Mărește solubilitatea colesterolului în bilă prin formarea cu Cl a unor cristale

lichide. Reduce indicele litogen al bilei, crescând concentrația acizilor biliari în ea. Dizolvă parțial sau total calculii colesterolici biliari. Manifestă efect coleretic și hepatoprotector. Se administrează câte 10 mg/kg/zi înainte de culcare un timp îndelungat până la 6 luni. Pentru dizolvarea calculilor biliari 6 luni–2 ani. Dacă peste 12 luni de tratament dimensiunile calculilor nu scad, tratamentul poate fi sistat!

Heptral (ademetionină). Este un hepatoprotector cu acțiune antidepresantă și posedă proprietăți de: (detoxificare, de regenerare, antioxidantă, antifibrozanță). Se administrează i.m. sau/ori i.v. în doze de 400–800 mg/zi (1–2 flacoane) 2–3 săptămâni, apoi terapie de întreținere per oral 800–1600 mg/zi (2–4 comprimate) timp de 2–4 săptămâni cu o oră după mese după micul dejun și prânz.

Preparate administrate în hepatitele virale cronice cu afectarea ponderentă a sistemului nervos (encefalopatie).

Sargenor (aspartat de arginină) este un stimulator al metabolismului proteic, asigurând un aport de aminoacizi necesari sintezei proteinelor, intervine în sinteza creatininei, actinei și miozinei, în special la legătura dintre excitația nervoasă și contracția musculară, stimulează sinteza de hormoni la nivel hipofizar: stimulează metabolismul energetic, intervenind în ciclul KREBS, facilitând formarea de ATP și producerea de energie, menține nivelul glicemiei în limite normale în cursul efortului muscular, diminuând cantitatea de acid lactic și orientând metabolismul energetic spre calea aerobă, posedă proprietăți antitoxice, intervenind în ciclul ureei diminuând concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic, glucidic și lipidic. Indicații terapeutice: hepatoprotector, antiastenic, tonic și energizant. Se administrează câte 2–3 fiole pe zi. Fiolele (5 ml într-o fiolă) se administrează diluate în puțină apă, de preferință înainte de mese. Durata unei cure de tratament este limitată la 15 zile. Cura de tratament poate fi repetată.

Hepa-Merz. Hepatoprotector (intervine în sinteza ureei din amoniac), ameliorează funcția de detoxificare a ficatului, micșorează nivelul amoniacului (crescut) în plasmă. Compoziție: 5 g granule soluție orală conține L-ornitină-L-aspartat 3 g. Un pliculeț se dizolvă în 200 ml apă plată și se administrează imediat după preparare 1–2 pliculețe de 1–3 ori pe zi. Perfuzie intravenoasă. Se administrează în doze de 20 g până la 40 g în 24 ore. Viteza de administrare este de 5 g în 1 oră. Adsorbenți ai acizilor biliari (enterodez, polifepan, enterosgel, cărbune medical) vor fi administrați ca și în formele cu colestază și colestatice a hepatitelor virale acute.

Preparate cu efect antioxidant

Tri-V-Plus. Compoziție: beta-carotin, tocopherol, acid ascorbic, selen, Zn și Cu. Protejează membranele celulare și ale organitelor de influența nefastă a radiației și a altor noxe, încetinește procesul îmbătrânirii organismului. Se administrează câte 1 comprimat o dată pe zi în timpul mesei sau după mese timp de 1 lună. Se recomandă cure trimestriale.

Preparate cu efect antifibrozant. Preparate, care posedă acțiune antifibrotică sunt: fosfolipidele esențiale, ursofalc, vitamina E, interferonii și analogii nucleozidici, silimarina, prostoglandina E.

Pentoxifilina blochează receptorii purinergici (adenozinergici), inhibă fosfodiesteraza și conduce la acumularea de AMP ciclic. Relaxează musculatura netedă a vaselor sangvine, ameliorează irigația țesuturilor, crește elasticitatea hematiilor, reduce vâscozitatea sângelui și agregarea placentară. Se administrează câte 400 mg (forma retard) în 1–2 prize ori/sau 100–200 mg de 3 ori pe zi cu o durată de 1–3 luni, 1–2 ori pe an.

Preparate cu efect imunomodulator, imunostimulator și inductori de interferon

Timozina alfa 1, timalina, timoptin, timactid, amixină, cicloferon. Posolgia acestor remedii va fi aceeași ca și în formele trenante ale hepatitelor virale acute.

Preparate cu efect detoxifiant, hepatoprotector și corecția aminoacizilor prin perfuzie intravenoasă

Se vor administra: soluție glucoză 5%, sol clorură de sodiu 0,9%, sol. ringer lactat, lactosol, acesol, dextran-40, hepasol, hepasteril, arginină-sorbitol, amino-plasma-hepa, albumină 5–10–20%. Cantitatea de soluții administrate în perfuzie intravenoasă nu va depăși 800 ml timp de 10 zile de 2 ori pe an.

Preparate hemostatice (în prezența sindromului hemoragic)

Se va administra etamzilat de sodiu, vitamina K, gluconat de calciu, acid capronic. Dozele și modalitatea de administrare sunt ca și în hepatitele virale acute.

Preparate cu efect antifibrinolic

Gordox, contrical, trasilol. Dozele și modalitatea de administrare sunt ca și în hepatitele virale acute.

Hepatitele virale acute și cronice. Actualități

Tabelul 29. Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze de etiologie virală în RM

Anul Maladia	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Hepatita cronică B	828 (102)	834 (82)	1083 (175)	1178 (138)	1507 (151)	1569 (103)	1901 (79)
Hepatita cronică C	348 (16)	452 (130)	377 (30)	523 (28)	776 (29)	865 (28)	1003 (19)
Hepatita cronică D	95 (9)	95 (7)	106 (5)	112 (10)	132 (6)	109 (9)	111 (6)
Hepatite nedeterminate	475 (94)	386 (140)	556 (243)	464 (120)	445 (59)	423 (50)	435 (20)
Total	1746 (221)	1767 (359)	2922 (453)	2278 (296)	2860 (245)	2966 (190)	3450 (124)
Ciroză B	122 (3)	135 (0)	190 (4)	232 (3)	265 (2)	287 (2)	300 (1)
Ciroză C	81 (0)	82 (0)	96 (0)	148 (2)	218 (3)	198 (0)	224 (0)
Ciroză D	47 (5)	27 (0)	32 (0)	60 (4)	58 (1)	37 (1)	40 (0)
Ciroză nedeterminată	109 (3)	67 (0)	97 (0)	115 (1)	123 (2)	130 (0)	152 (0)
Total	359 (11)	311 (0)	415 (4)	555 (10)	664 (8)	652 (3)	716 (1)

Notă: În paranteză copiii afectați de aceste maladii.

HEPATITE

Compliment simplu

- 1) Perioada de incubatie în hepatita virala A este de:
 - a) 7–50 zile;
 - b) 14–60 zile;
 - c) 30–180 zile;
 - d) 15–160 zile;
 - e) 30–50 zile.
- 2) Virusul hepatic A este inactivat la temperatura:
 - a) 56 C;
 - b) 70 C;
 - c) 100 C peste 5 minute;
 - d) 8 C;
 - e) - 10 C.
- 3) Care formă clinică nu este caracteristică pentru hepatita virală A?
 - a) icterică;
 - b) anicterică;
 - c) frustă;
 - d) subclinică;
 - e) portaj.
- 4) Care dintre sindroamele enumerate nu este caracteristic pentru hepatita virală A?
 - a) cataral;
 - b) dispeptic;
 - c) astenic;
 - d) artralgiic;
 - e) diareic.
- 5) Pentru forma frustă in hepatita virală A nivelul bilirubinei este de:
 - a) 17,95 mcmol/ml;
 - b) 26 mcmol/ml;

- c) 32 mcmol/ml;
 - d) 48 mcmol/ml;
 - e) 52 mcmol/ml.
- 6) Care din hepatitele virale acute enumerate nu are evoluție spre cronicizare?
- a) HVA;
 - b) HVB;
 - c) HVD;
 - d) HVG;
 - e) TTV.
- 7) Care din antigenele enumerate nu este caracteristic pentru structura virusului hepatic B:
- a) AgHBs;
 - b) AgHBe;
 - c) AgHBcor;
 - d) AgHBx;
 - e) AgHBd.
- 8) Perioada de incubatie în hepatita virală acută B este de:
- a) 7–30 zile;
 - b) 15–45 zile;
 - c) 45–180 zile;
 - d) 60–220 zile;
 - e) 65–300 zile.
- 9) Care sindrom al hepatitei virale acute B nu este caracteristic pentru perioada prodromala
- a) gripal;
 - b) astenic;
 - c) dispeptic;
 - d) artralgi;
 - e) eruptiv.
- 10) Existența următorului model serologic AgHBs pozitiv, anti-HBs negativ, AgHBe pozitiv, anti-HBe negativ, anti-HBcor IgM pozitiv, conduce la următoarea interpretare:
- a) infecția cronică cu VHB în acutizare;
 - b) infecția acută cu VHB;

- c) infecția acută cu VHB în convalescență;
d) infecția cronică cu virusul hepatic B cu infectivitate absentă;
e) infecția acută cu VHD.
- 11) În infecția cu virusul hepatic B, rolul protector îl au:
- a) anticorpul anti-HBe;
 - b) anticorpul anti-HBcor;
 - c) anticorpul anti-HBs;
 - d) ADN - polimeraza;
 - e) anticorpul anti-HBx.
- 12) Vaccinul antihepatic B se administrează la următoarele intervale de timp:
- a) 0,4,12 luni;
 - b) 0,6,12 luni;
 - c) 0,1,6 luni;
 - d) 0,4,6 luni;
 - e) 0,2,12 luni.
- 13) Markerul infectivității în hepatita virală B este:
- a) AgHBs;
 - b) AgHBe;
 - c) AgHBcor;
 - d) AgHBx;
 - e) AgHBr.
- 14) Infecția cu virusul hepatic B se transmite prin următoarele căi cu excepția:
- a) aerogena;
 - b) parenterală;
 - c) materno-fetală;
 - d) sexuală;
 - e) posttransfuzională.
- 15) Următoarele virusuri hepatice au un genom de tip ARN, cu excepția:
- a) virusul hepatic A;
 - b) virusul hepatic B;
 - c) virusul hepatic C;
 - d) virusul hepatic D;
 - e) virusul hepatic E.

16) În transmiterea perinatală, care dintre virusurile hepatice este predominant?

- a) virusul hepatic A;
- b) virusul hepatic B;
- c) virusul hepatic D;
- d) virusul hepatic C;
- e) virusul hepatic E.

17) Următoarele simptome se pot întâlni în perioada prodromală a hepatitelor virale acute cu excepția:

- a) febră, frisoane;
- b) greață, vomă;
- c) dureri în rebordul costal drept și în regiunea epigastrică;
- d) icter;
- e) mialgii.

18) Următoarele afirmații referitor la prognosticul hepatitelor virale acute sunt adevărate, cu excepția:

- a) 85–90% din pacienții cu hepatită acută virală B se vindecă;
- b) pacienții cu hepatită acută A fără alte boli asociate a ficatului se vindecă întotdeauna;
- c) mortalitatea în hepatita acută E poate atinge 10–20% la gravide;
- d) hepatita acută virală C se cronicizează în 50–90% din cazuri;
- e) cronicizarea în coinfecția B+D este de 100% din cazuri;

19) Indicatorii direcți ai sindromului de citoliză în hepatita virală acută sunt:

- a) ASAT, ALAT;
- b) proba cu timol, sublimat;
- c) fosfataza alcalina, 5 nucleotidaza;
- d) creatinina, ureea;
- e) Fe, K, Na.

20) Perioada de incubație în hepatita acută virală D coinfecție este ca și în:

- a) hepatita acută virală A;
- b) hepatita acută virală B;
- c) hepatita acută virală C;
- d) hepatita acută virală TTV;
- e) hepatita acută virală G.

- 21) Perioada de incubație în hepatita acută virală D suprainfecție este de:
- 7–50 zile;
 - 14–150 zile;
 - 30–60 zile;
 - 50–180 zile;
 - 20–80 zile.
- 22) Virusul hepatic D se utilizează drept înveliș extern anvelopa cărui virus?
- virusului A;
 - virusului B;
 - virusului C;
 - virusului E;
 - virusului G.
- 23) Indicați afirmațiile false privitoare la simptomatologia prodromală în hepatita acută virală D coinfecție:
- greață, vomă, anorexie;
 - febră înaltă 38–39°C;
 - dureri în rebordul costal drept și în regiunea epigastrică;
 - faringită, coriză, tuse;
 - scaunele deschise la culoare pot precede instalarea icterului clinic.
- 24) Durata perioadei prodromale (preicterice) în hepatita acută virală D coinfecție este de:
- 1–7 zile;
 - 1–14 zile;
 - 1–28 zile;
 - 1–130 zile;
 - 1–180 zile.
- 25) Durata perioadei prodromale (preicterice) în hepatita acută virală D suprainfecție este de:
- 3–5 zile;
 - 1–14 zile;
 - 1–21 zile;
 - 1–25 zile;
 - 1–30 zile.

26) Care afirmație este falsă în simptomatologia perioadei icterice a HVD coinfecție:

- a) temperatura se menține subfebrilă ori până la 38°C în 7-12 zile;
- b) simptomatologia sindromului dispeptic este mai accentuată;
- c) starea generală cu apariția icterului, de regulă, se ameliorează;
- d) simptomatologia sindromului astenic se accentuează;
- e) ca și în HVB acută scaunul uneori este aholic.

27) Infecția produsă de virusul hepatic C evoluează spre cronicizare în procent de:

- a) mai puțin de 10% din cazuri;
- b) 11–30% din cazuri;
- c) 20–25% din cazuri;
- d) 50–90% din cazuri;
- e) 30–35% din cazuri.

28) Perioada de incubație în HVC acută este de:

- a) 7–140 zile;
- b) 50–180 zile;
- c) 1–3 zile;
- d) 1–5 zile;
- e) până la 1 an de zile.

29) Perioada preicterică (prodromală) în hepatita acută cu virusul hepatic C durează:

- a) câteva ore–1–2 zile;
- b) 3–15 zile;
- c) 31–45 zile;
- d) 46–68 zile;
- e) până la 3 luni de zile.

30) Indicați care afirmație este falsă în simptomatologia perioadei prodromale în HVC acută:

- a) debut acut, brutal cu febra 39-41°C;
- b) debut lent cu indispoziție generală, senzație de disconfort digestive;
- c) semne ale sindromului astenic;
- d) semne ale sindromului artralgiic;
- e) prurit izolat sau asociat cu alte simptome.

31) Care afirmație este falsă în tabloul clinic al perioadei icterice în hepatita acută cu virusul hepatic C?

- a) icterul se anunță prin colorarea galbenă a sclerelor, mucoaselor și tegumentelor;
- b) urina de culoare întunecată, luând aspect de "bere brună";
- c) scaunele devin decolorate;
- d) la a 5-a zi de la debutul icterului apar erupții peteșiale pe toată suprafața corpului, mai abundentă în regiunea articulațiilor;
- e) hepatomegalia reprezintă un semn prețios pentru urmărirea evoluției HVC acute.

32) Indicați care afirmație despre virusul hepatic E este falsă:

- a) VHE are formă sferică (27–30 nm);
- b) VHE este fără anvelopă;
- c) VHE are anvelopă glicoproteică;
- d) VHE este heterogen cu 3 grupuri genetice;
- e) VHE se elimină din organismul uman cu materiile fecale în ultimă săptămână a perioadei de incubație și încă 2 săptămâni de la debutul maladiei.

33) Care cale de transmitere nu este caracteristică pentru transmiterea virusului hepatic E?

- a) hidrică;
- b) alimentară;
- c) habituală ;
- d) sexuală (anal-oral) ;
- e) parenterală;

34) Perioada de incubație în hepatita acută virală E este de:

- a) 1–3 zile;
- b) 1–7 zile;
- c) 14–50 zile;
- d) 52–80 zile;
- e) 60–180 zile.

35) Indicați care afirmație pentru hepatita acută virală tip F este falsă:

- a) VHF conține ADN dublu spiralat ca și VHB;
- b) VHF conține ARN ca și VHA;
- c) virusul hepatic F se elimină din organismul omului cu materiile fecale;

- d) manifestările clinice se caracterizează prin frecvența formelor severe;
- e) dimensiunile virionului sunt mai mici decât ale VHB;

36) Indicați care afirmație despre agentul etiologic al hepatitei acute virale tip G este adevărată:

- a) structura este apropiată de virusul hepatic C (25%);
- b) structura este apropiată de virusul hepatic E (45%);
- c) VHG este de tip ARN ;
- d) sunt identificate 3 tipuri majore de VHG ;
- e) posedă gene codante pentru proteinele structurale și nestructurale.

37) Indicați calea de transmitere a virusului TTV:

- a) parenterală;
- b) verticală;
- c) intrafamilială;
- d) habituală;
- e) toate cazurile enumerate în punctele a,b,c și d.

38) SEN-virusurile nu se transmit:

- a) parenteral;
- b) vertical;
- c) intrafamilial;
- d) sexual;
- e) hidric, alimentar, habitual.

39) Care afirmație este fals pozitivă pentru SEN-virusuri:

- a) după proprietățile biologice și structurale este asemănător cu virusul TTV;
- b) se prezintă ca un virus cu dimensiuni mici, lipsit de envelopă;
- c) se prezintă ca un virus cu dimensiuni mari, care posedă envelopă;
- d) există 8 tipuri genetice A,B,C,D,E,F și G și H;
- e) tipurile D și H mai frecvent se depistează în hepatitele posttransfuzionale non A non G;

40) Care din următoarele afirmații referitoare la tratamentul hepatitelor virale sunt adevărate?

- a) dieta trebuie să fie echilibrată (dieta nr.5), pentru a nu supracolitize ficatul;
- b) nu există tratament specific pentru hepatitele virale acute;
- c) corticoterapia este o medicație de rutină;

- d) repaosul prelungit la pat este esențial pentru vindecare;
- e) pacientul nu își reia activitatea până la normalizarea transaminazelor.

Compliment multiplu

41) Precizați care din următoarele afirmații privind virusul hepatic A sunt adevărate:

- a) este un ARN virus;
- b) există 4 serotipuri de virus;
- c) perioada de incubație este până la 50 zile;
- d) anticorpii anti-VHA nu pot fi detectați în timpul bolii acute, ci după 6 săptămâni de la debutul maladiei;
- e) viremia diminuează după 2 săptămâni de la debutul maladiei;

42) Pentru care din următoarele virusuri hepatice calea de transmitere sexuală este mai caracteristică:

- a) VHA;
- b) VHB;
- c) VHD;
- d) VHC;
- e) VHE.

43) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală A sunt adevărate:

- a) are o perioadă de incubație de la 7 până la 50 zile;
- b) replicarea virusului se produce numai la nivel hepatic;
- c) replicarea virusului se produce la nivel hepatic, maduva osoasă și limfatic;
- d) tabloul clinic al perioadei prodromale este predominat de simptomele sindromului cataral, dispeptic și astenic;
- e) în perioada de convalescență virusul este prezent în materiile fecale și urină.

44) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală A sunt adevărate?

- a) anticorpii anti-VHA IgM sunt indicatorul infecției acute și apar în sânge la a 7-a zi de boală în titrul semnificativ;
- b) titrurile înalte de anti-VHA IgM semnifică hepatita A în antecedente, urmată de vindecare;
- c) anti-VHA IgM se decelează în sânge în primele 3-4 luni de la debut;

d) anticorpii anti-VHA IgG se decelează în titrul semnificativ de la a 3-a săptămână de la debut și în titre mici practic se depistează ani de zile;

e) anti-VHA IgM rămân detectabili în ser un timp nedefinit și asigură protecția împotriva reinfecției.

45) Care din următoarele afirmații pentru hepatita virală A sunt adevărate?

a) debutul este acut cu febră 38-39°C cu simptome ale sindromului dispeptic, cataral și astenic;

b) evoluează cu forme icterice, anicterice (subclinice, inaparente, fruste);

c) de regulă cu apariția icterului starea generală se ameliorează;

d) cu apariția icterului starea generală nu se ameliorează, simptomatologia perioadei preicterice se intensifică;

e) se cronizează.

46) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală A sunt adevărate?

a) evoluție benignă, favorabilă, cu vindecare 100%;

b) tratamentul este de regulă cu regim dietetic, patogenic;

c) tratamentul antiviral constituie o prioritate pentru vindecare;

d) tratamentul antiviral nu constituie o prioritate pentru vindecare;

e) tratamentul HVA acute se efectuează numai la ambulator, la medicul de familie.

47) Care din următoarele afirmații pentru perioada prodromală (preicterică) în HVA sunt adevărate?

a) se caracterizează prin manifestări de intoxicație cu ascensiune termică până la 38-39°C;

b) simptome catarale discrete;

c) cu 1-2 zile înainte de apariția icterului, urina capătă o culoare brună;

d) debut lent cu manifestări de intoxicație cu temperatură normală;

e) prezența steluțelor vasculare, edemelor la membrele inferioare.

48) Care din următoarele afirmații pentru perioada icterică în HVA sunt adevărate?

a) perioada icterică evoluează de la câteva zile până la 2-3 săptămâni;

b) în formele grave (în HVA se întâlnesc rar) icterul devine intens, iar semnele de intoxicație se mai păstrează câteva zile;

c) se normalizează temperatura, menținându-se mai îndelungat senzație de greutate în rebordul costal drept;

- d) ficatul și splina nu-s mărite în volum;
e) febra se menține 37,5-38°C 10-12 zile.
- 49) Pentru forma frustă de HVA este caracteristic:
- a) subicter scleral și al mucoaselor de scurtă durată (2–3 zile);
 - b) simptomele sindromului dispeptic (anorexie, greață, vomă) sunt discrete;
 - c) simptomele sindromului dispeptic și astenic sunt pronunțate;
 - d) nivelul bilirubinei nu depășește 25 mcml/l;
 - e) activitatea indicilor sindromului de citoliză (ALAT,ASAT) sunt mărite considerabil.
- 50) Forma anicterică în HVA se caracterizează prin:
- a) absența icterului sclerelor și tegumentelor;
 - b) bilirubina totală nu depășește limitele normei, conținând la 50-60% din pacienți fracția directă;
 - c) ficatul este mărit la 95-98% din pacienți, splina 20%;
 - d) activitatea enzimelor ALAT,ASAT este normală;
 - e) ficatul și splina nu-s mărite în volum.
- 51) Precizați care din următoarele afirmații pentru virusul hepatic B sunt adevărate:
- a) este un ADN virus;
 - b) este un ARN virus;
 - c) în structura lui se disting antigenul de suprafață, antigenul e și antigenul nuclear;
 - d) antigenul e ca și ADN-polimeraza este indicatorul replicării virale;
 - e) la temperatura de 100°C este distrus peste 5 minute.
- 52) Markerii care confirmă hepatita virală acută B în primele 2 săptămâni de boală sunt:
- a) AgHBs;
 - b) anti-HBcor IgM;
 - c) AgHBe;
 - d) anti-HBe;
 - e) anti-HBs.
- 53) În convalescență după o hepatită acută virală B putem avea în ser următorii markeri:
- a) AgHBs;
 - b) anti-HBs;

- c) anti-HBcor sum;
- d) anti-HBcor IgM;
- e) AgHBe.

54) Care din următoarele afirmații la hepatita acută B sunt adevărate?

- a) primul marker detectabil în ser este AgHBs;
- b) creșterea aminotransferazelor serice precede apariția AgHBs în ser;
- c) AgHBs este detectabil în ser pe parcursul întregii faze icterice;
- d) anticorpul anti-HBe sunt decelabili în ser cu săptămâni, luni după anti-HBs;
- e) persistența în ser a AgHBs mai mult de 6 luni semnalizează cronicizarea procesului infecțios.

55) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita acută B sunt adevărate?

- a) perioada de incubație este de 50–120–180 zile ;
- b) evoluția spre vindecare se întâlnește la 85-90% din cazuri;
- c) mecanismul de transmitere este fecal-oral (digestiv);
- d) se transmite pe cale parenterală, verticală și sexuală;
- e) perioada de incubație este de la 7–35–50 zile.

56) Care din următoarele afirmații referitoare la modificările serologice întâlnite în infecțiile cu virusul hepatic B sunt adevărate?

- a) AgHBs+, anti-HBs-, AgHBe+, anti-HBcor sum+, anti-HBcor IgM+ - semnifică infecție acută;
- b) AgHBs+ anti-HBs-, anti-HBcor sum+, AgHBe+ - semnifică infecție cronică, cu infectivitate redusă;
- c) AgHBs+, anti-HBs-, anti-HBcor sum+, AgHBe-, anti-HBe+ semnifică sfârșitul infecției acute sau infecție cronică cu infectivitate redusă;
- d) AgHBs-, anti-HBs-, anti-HBcor IgM+, anti-HBcor IgG-, AgHBe+/-, anti-HBe+/- pot semnifica infecție acută;
- e) AgHBs-, anti-HBs+, anti-HBcor sum+, AgHBe-, anti-HBe+ semnifică imunizare activă împotriva hepatitei virale B.

57) Care din următoarele afirmații referitoare la modificarea serologică întâlnite în infecțiile cu virusul hepatic B sunt adevărate?

- a) AgHBs-, anti-HBs-, anti-HBcor IgG+, AgHBe-, anti-HBe+ pot semnifica infecția cu virusul hepatic B în trecutul îndepărtat;
- b) AgHBs-, anti-HBs+, AgHBe-, anti-HBe-, anti-HBcor IgM-, anti-HBcor IgG - semnifică imunizare prin vaccinare cu AgHBs împotriva hepatitei B;

- c) prezența în ser a anticorpilor anti HB cor IgM semnifică infecția acută sau recentă;
- d) în timpul infecției acute cu virusul hepatic B AgHBs ca regulă nu se depistează;
- e) AgHBs+, AgHBe+, anti-HBs-, anti-HBe-, anti-HB cor IgG+, anti-HBcor IgM+ și indicatorii sindromului citolic măriti de 10 de ori semnifică infecție cronică.

58) Care din următoarele afirmații referitoare la testele biochimice utilizate în diagnosticul hepatitelor acute virale este adevărat:

- a) nivelul foarte scăzut al indicilor de protrombină, B-lipoproteide, probei cu sublimat semnifică o insuficiență acută hepatică (necroza acută hepatică);
- b) nivelul înalt al indicilor de fosfatază alcalină, B-lipoproteidei, 5-nucleotidazei, colesterolului semnifică o formă colestatică, a sindromului de colestază în hepatitele acute virale;
- c) bilirubina 180 mkmol/l (146 mcmol/l directă) ALAT 13,45 mmol/h/l semnifică o infecție acută;
- d) Bilirubina 72 mkmol/l (68 mkmol/l indirectă) - ALAT -0,45 mmol/h/l semnifică o infecție acută;
- e) Bilirubina 36 mkmol/l (26 mkmol/l - directă), ALAT - 2,15 mmol/h/l, proba cu timol - 8 un, proba cu sublimat - 1,45 ml semnifică o infecție acută.

59) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatitele virale acute sunt adevărate?

- a) icterul devine vizibil când bilirubina totală serică este de 20 mkmol/l;
- b) creșterea titrului seric al aminotransferazelor precede creșterea nivelului bilirubinei serice;
- c) prelungirea timpului de protrombină indică un prognostic favorabil;
- d) prelungirea timpului de protrombină poate indica o necroză hepatocelulară acută;
- e) în formele severe poate crește nivelul bilirubinei indirecte.

60) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita acută virală D coinfecție sunt adevărate?

- a) perioada de incubație este de 50-120-180 zile ;
- b) evoluția spre cronicizare se întâlnește până la 20% din cazuri;
- c) evoluția spre hepatită cronică se întâlnește până la 70-98% cazuri;
- d) are o evoluție fulminantă la 3% dintre cazuri;
- e) se transmite pe calea aerului, hidrică și alimentară.

61) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita acută virală D coinfecție sunt adevărate?

- a) în perioada preicterică se determină AgHBs, AgHBe și AgHD (mai rar);
- b) AgHD antigenul VHD se evidențiază prin testul imunoblot în ficat și în serul sanguin;
- c) prezența AgHD și de ARN-VHD în sânge semnifică replicarea VHD;
- d) AgHD și ARN-VHD la bolnavii cu formele cronice nu se depistează;
- e) în perioada icterică nu se determină AgHBe, anti-HBcor IgA, anti-HBcor IgG.

62) Care din afirmațiile referitoare la HVD coinfecție sunt adevărate:

- a) perioada de incubație nu depășește două săptămâni;
- b) durata perioadei preicterice este de 1-14 zile;
- c) în perioada preicterică (prodromală) maladia se manifestă prin simptomele sindromului dispeptic, astenic, artralgic;
- d) debutul este acut cu febră 38-39°C ca și în HVA dar cu simptome ca în HVB;
- e) de regulă debutul lent insidios ca și în hepatita virală C.

63) Care din următoarele afirmații referitoare la perioada preicterică în hepatita virală acută D suprainfecție sunt adevărate?

- a) perioada prodromală este de o durată de 3-5 zile;
- b) debutul este acut cu febră 38-39°C;
- c) sunt caracteristice sindroamele dispeptic, astenic, artralgic;
- d) debut lent cu simptome ale sindromului cataral;
- e) ficatul și splina nu sunt mărite.

64) Care din următoarele afirmații referitoare la perioada icterică în hepatita virală acută D suprainfecție sunt adevărate?

- a) evoluție ondulantă cu agravare multiplă clinică și biochimică;
- b) prezența sindromului de edem-ascită;
- c) febră 37,5-38°C până la două săptămâni;
- d) evoluție spre vindecare în 80% din cazuri;
- e) evoluție spre ciroză în 76% cazuri.

65) Care din afirmațiile referitoare la diagnosticul în hepatita acută virală D sunt adevărate?

- a) în perioada preicterică se determină AgHBs, AgHBe și AgHD (mai rar);
- b) în perioada icterică se determină AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-HBcor IgM, anti HVD IgM, anti-HBcor IgG, anti VHD IgG;

- c) în perioada icterică se determină numai anti-HBcor IgG, anti-HVD IgG și anti-HBe;
- d) ARN-VHD va fi evidențiat în sânge și țesutul hepatic prin PCR în perioada precoce de boală;
- e) ARN-VHD va fi evidențiat în sânge și țesutul hepatic numai în perioada tardivă de boală.
- 66) Care din următoarele afirmații referitoare la epidemiologia hepatitei acute virale D sunt adevărate?
- a) asocierea între VHB și VHD este variabilă, în medie 30%;
- b) dependența epidemiologică este firească întrucât VHD împrumută învelișul VHB;
- c) Republica Moldova este o zonă cu edemicitate înaltă a VHD;
- d) sursa de infecție sunt animalele domestice (bovinele, ovinele, caprinele);
- e) transmiterea se face pe calea alimentară, prin utilizarea produselor animale insuficient prelucrate termic.
- 67) Următoarele afirmații despre virusul hepatitei D sunt false:
- a) este o ruptură a VHB;
- b) posedă înveliș propriu, glicoproteic;
- c) la fierbere pierde la 56°C în 5 minute;
- d) învelișul derivă din AgHBs și asigură protecția exterioară a VHD;
- e) AgHD este constituit din două proteine: ADHD mare cu 214 aminoacizi și AgHD mic cu 195 de aminoacizi.
- 68) Care din următoarele afirmații referitor la infecția cu SENV sunt adevărate?
- a) sursa de infecție este umană (bolnavi, portaj);
- b) se transmite pe cale parenterală, vertical;
- c) SENV se prezintă ca un virus cu dimensiuni mici, lipsit de anvelopă, ADN monocatenară;
- d) există 22 de tipuri genetice;
- e) nu se asociază cu HVCC.
- 69) Pentru hepatita acută cu virusul F este caracteristic:
- a) VHF nu induce markerii imunoserologici caracteristici;
- b) manifestările clinice se caracterizează prin frecvența formelor severe;
- c) VHF conține ADN dublu ca și VHB;
- d) VHF conține ARN ca și VHA;
- e) modalitatea de transmitere este ca și în VHB.

- 70) Pentru hepatita acută, virală TTV este caracteristic:
- a) sursa de infecție este omul bolnav (forme acute și cronice), purtători;
 - b) se transmite pe cale parenterală, verticală, sexuală, intrafamilială;
 - c) poate evolua cu forme anicterice și icterice;
 - d) evoluție benignă și nu se cronicizează;
 - e) hepatita acută la 50% din pacienți evoluează cu transaminazemie moderată ori normală.
- 71) Precizați care din următoarele afirmații privind virusul hepatic C (VHC) sunt adevărate:
- a) este un virus care conține ARN;
 - b) structura genomică a VHC este reprezentată prin două regiuni: strictura (5 prim) și nonstructurale (3 prim);
 - c) VHC este heterogen, iar secvențializarea regiunii NS 5 a diferențiat 6 genotipuri, cu subtipurile filogenice a,b,c pentru care există 2 clasificări;
 - d) se disting 222 serotipuri;
 - e) serotipul 1b și 4 răspund foarte bine la tratamentul antiviral.
- 72) Care din afirmațiile despre variabilitatea genetică a VHC sunt adevărate?
- a) s-au identificat șase genotipuri majore, care au grad de divergență a secvenței nucleotidice mai mare de 30% și a secvenței aminoacizilor de aproximativ 30%;
 - b) au fost constatate circa 90 de subtipuri și sunt desemnate cu litere mici din alfabetul latin: 1a, 1b, etc.;
 - c) izolatele se prezintă ca subtipuri componente a regiunii nonstructurale;
 - d) cvasispeciile reprezintă un grup de variante virale genetice distincte, dar strâns înrudite existente la un pacient infectat;
 - e) variabilitatea genomică a VHC nu are importanță în prognosticul hepatitei virale acute cu virusul C.
- 73) Care din afirmațiile despre serotipurile VHC sunt adevărate?
- a) serotipurile 1a și 1b apar în 60% din infecțiile cu VHC;
 - b) serotipul 1b și 4 răspund slab la tratamentul cu IFN;
 - c) serotipul 1b (72%) este cel mai frecvent pentru Europa, SUA și Australia;
 - d) serotipurile 1a și 3 răspund slab la tratamentul cu IFN;
 - e) asocieri de serotipuri se întâlnește în 65% din cazuri.
- 74) Care din afirmațiile despre epidemiologia hepatitei virale acute C sunt adevărate?

- a) principala cale de transmitere este parenterală (prin injectare de droguri i.v. – 25–70%), manopere medicale etc.;
- b) calea sexuală joacă un rol secundar în transmiterea VHC (5–10%);
- c) transmiterea verticală este rară (10%);
- d) HVC se poate transmite pe cale hidrică și alimentară;
- e) HVC se transmite pe calea aerului prin aerosoli.

75) Care din afirmațiile despre perioada prodromală a HVC acute sunt adevărate?

- a) perioada prodromală durează de la 3-4 până la 10-15 zile și peste;
- b) debutul este lent cu senzație de disconfort digestiv, astenie, artralгии ;
- c) Debutul este acut cu febră 39–40°C, cefalee puternică, dureri musculare violente;
- d) se determină hepatomegalie (mai frecvent) și splenomegalie (mai rar);
- e) artralgiile nu sunt caracteristice pentru această perioadă.

76) Perioada icterică în HVC acută se caracterizează prin:

- a) prin apariția icterului cu o intensitate variabilă de la subictericitate până la icter franc;
- b) urina hiper Cromă cu aspect de «bere brună»;
- c) febra 38°C și peste cu o durată până la 14 zile;
- d) simptome de intoxicație generală cu o manifestare moderată ca și în HVB acuta;
- e) cu o evoluție ondulatorie cu acutizare multiplă clinică și biochimică.

77) Urmatoarele afirmații sunt adevărate pentru tabloul clinic în HVC acuta:

- a) perioada de incubație variază de la 7 până la 140 zile și peste;
- b) HVC acută evoluează în forme ușoare și moderate cele severe se întâlnesc rar iar formele fulminante foarte rar;
- c) forma acută se întâlnește în 10-20% din cazuri, iar formele asimptomatice până la 80% din cazuri;
- d) debutul este acut ca și în HVA cu simptome ale sindromului cataral, preponderent;
- e) formele fulminante se întâlnesc de la 3 până la 25% din cazuri.

78) Pentru diagnosticul de laborator al HVC acute vor fi utilizate:

- a) tehnica PCR pentru depistarea ARN-VHC;
- b) tehnica de imunofluorescență pentru punerea în evidențe antigenelor VHC în mononucleare și hepatocite;

- c) testul ELISA pentru a pune în evidență anti-VHC IgM și anti-VHC IgG și spectrul anti-VHC;
- d) însemnătarea materialului care conține VHC pe embrion de găină;
- e) metoda biologică, infectarea intraperitoneală a cobailor.

79) Următoarele afirmații despre diagnosticul serologic în HVC acută sunt adevărate:

- a) pentru necesitatea cunoașterii capacitații imunogene a antigenelor virale este necesară monitorizarea anticorpilor anti-VHC;
- b) anti-VHC față de antigenele NS4 în formele acute se decelează în titre mari;
- c) anti-VHC față de antigenele NS4 în formele acute nu se depistează;
- d) pentru diagnosticul formelor asimptomatice este necesar evidențierea anticorpilor față de antigenele core, nestructurale și de înveliș;
- e) anticorpi față de antigenele core și NS5 apar tardiv.

80) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală acută C sunt adevărate?

- a) perioada de incubație este de 14–140 zile ;
- b) evoluția spre cronicizarea infecției se întâlnește la 20–30% din cazuri;
- c) are o evoluție fulminantă la 0,1% din cazuri;
- d) evoluția spre hepatită cronică se întâlnește la 50-90% din cazuri;
- e) evoluția spre ciroză este rapidă în 5-6 ani.

81) Care din următoarele afirmații despre virusul hepatic E sunt adevărate?

- a) VHE are formă sferică cu anvelopă;
- b) VHE are formă sferică (27–30 nm), simetrie icosaedrică, fără anvelopă;
- c) ARN-ul genomic este înconjurat de o capsidă cu 2 proteine, dintre care una este ARN-polimeraza;
- d) VHE nu este heterogen;
- e) VHE este heterogen, cu 3 grupuri genetice (tulpini).

82) Care din următoarele afirmații referitor la structura și rezistența VHE sunt adevărate?

- a) gene structurale sunt CC13 și CC12;
- b) virusul este stabil la 8°C sau la -70 C;
- c) gena nonstructurală este CC 11 cu Domeniul «Y» și proteaza;
- d) VHE rezistă la 4°C 4 zile;
- e) VHE nu conține gene structurale și nonstructurale.

- 83) Următoarele afirmații despre epidemiologia HVE sunt adevărate?
- a) mecanismul de transmitere fecal-oral (digestiv);
 - b) căile de transmitere sunt: hidrică, alimentară și habituală;
 - c) căile de transmitere parenterală și verticală;
 - d) VHE se elimină din organismul uman cu materiile fecale în ultima săptămână a perioadei de incubație și încă două săptămâni de la debutul maladiei;
 - e) Sursa de infecție sunt animalele domestice: bovinele, porcinele, ovinele, cabalinele;
- 84) Care afirmații sunt corecte referitor la perioada prodromală (preicterică) a HVE:
- a) durata perioadei prodromale este de 1 luna de zile;
 - b) durata perioadei prodromale este de la 1–4 zile până la 9 zile (în medie 3–7 zile);
 - c) debutul este acut ori gradat cu simptome ale sindromului dispeptic, astenic și gripal mai rar;
 - d) hepatomegalie de regulă, splenomegalie mai rar, urina de culoare brună și scaun aholic;
 - e) în această perioadă frecvent se întâlnesc simptome ale sindromului artralgie și edem-ascită.
- 85) Care din următoarele afirmații sunt adevărate pentru tabloul clinic în HVE:
- a) perioada de incubație este de la 2 până la 8 săptămâni;
 - b) debutul este gradat ori acut cu greață, vomă, scaun diareic, dureri în rebordul costal drept, cefalee moderată, oboseală, indispoziție, febră mai rar;
 - c) la 1/5 din pacienți simptomele perioadei de incubație sunt absente și maladia debutează cu icter;
 - d) cu instalarea icterului starea generală se ameliorează;
 - e) simptome de intoxicație generală sunt foarte pronunțate cu o durată până la 2 săptămâni.
- 86) Următoarele afirmații despre HVE sunt false:
- a) evoluează în forme tipice și atipice;
 - b) formele fulminante nu se întâlnesc;
 - c) prognosticul imediat și îndepărtat este favorabil, nu se cronicizează;
 - d) prognosticul este rezervat evoluează spre cronicizare;
 - e) formele fulminante se întâlnesc în 1–3% și sunt frecvente la gravide în se-

- mestruul III, determinând avort spontan, naștere prematură sau deces (25%).
- 87) Pentru diagnosticul de laborator în HVE vor fi utilizate următoarele metode:
- a) metoda microscopică (pentru evidențierea VHE în microscopul electronic);
 - b) metoda biologică, inoculare intraperitoneală a materialului examinat la cobai;
 - c) metoda serologică pentru decelarea anti-VHE IgM și IgG;
 - d) metoda molecular-biologică depistare de ARN-VHE prin PCR;
 - e) metoda alergologică.
- 88) Care din următoarele afirmații referitoare la virusul hepatic G sunt adevărate?
- a) VHG este de tip ARN, cu gene codante pentru proteinele structurale și nestructurale;
 - b) VHG este de tip ADN cu 3 antigene specifice;
 - c) structural este apropiat de VHC (25% secvențe omoloage) ;
 - d) au fost identificate 3 tipuri majore de VHG ;
 - e) VHG are genotipuri majore sau regiuni hipervariabile ca VHC.
- 89) Care afirmații despre epidemiologia hepatitei acute virale de tip G sunt adevărate?
- a) sursa de infecție este omul bolnav (forme acute și cronice), purtător;
 - b) VHG se transmite pe calea aerului, hidrică, alimentară;
 - c) VHG se transmite pe cale parenterală, verticală, sexuală;
 - d) VHG la bolnavii cu HVC cronică, se depistează în 20–30% cazuri, cu VHB cronică în 10% cazuri;
 - e) sursa de infecție poate fi nu numai omul dar și păsările sălbatice.
- 90) Pentru tabloul clinic în hepatita acută virală de tip G este caracteristic:
- a) perioada de incubație 14–145 zile;
 - b) perioada de incubație 7–50 zile;
 - c) debutul este ca și în HVC acută gradat cu simptome ale sindromului dispeptic, astenic, artralgiic;
 - d) evoluează spre cronicizare ca și HVC acută;
 - e) evoluează spre cronicizare ca și HVB acută.
- 91) Pentru diagnosticul și prognosticul HVG acute vor fi utilizate:
- a) metoda molecular-biologică prin PCR sau RT-PCR;

- b) metoda serologică prin depistarea de anti-VHG IgM și anti-VHG IgG;
 - c) metoda serologică prin depistarea de anti-E2-VHG;
 - d) prezența de anticorpi E2 VHG după dispariția ARN-VHG în ser, semnifică vindecarea infecției;
 - e) metoda rapidă de imunofluorescentă.
- 92) Interferonii moderni sunt:
- a) din grupul IFN-alfa 2b (intron A, reaferon, realdiron, viferon, laferon);
 - b) din grupul IFN-alfa 2a (roferon A);
 - c) PEG-Interferon (pegasys, pegintron);
 - d) din grupul IFN-alfa 2b wellferon;
 - e) din grupul IFN alfa 2a consensus interferon
- 93) Contraindicații absolute la tratamentul cu copegus sunt:
- a) psihoza prezentă sau în antecedente sau depresia severă;
 - b) neutropenie, trombocitopenie, anemie, hemoglobinopatiile;
 - c) diabetul zaharat, tulburările autoimune;
 - d) insuficiența renală în stadiul final, ciroza decompensată, afecțiunile cardiace severe;
 - e) afecțiuni cardiace simptomatice, ciroza compensată.
- 94) Scopurile și obiectivele tratamentului antiviral în hepatitele cronice virale sunt:
- a) scopuri imediate (oprirea replicării virale, ameliorarea modificărilor necroinflamatorii hepatice și a fibrozei);
 - b) scopuri de lungă durată (încetinirea sau oprirea progresiei maladiei, prevenirea dezvoltării cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular, ameliorarea calității vieții pacientului);
 - c) biectivele tratamentului (clinice, biochimice, serologice, virusologice, histologice);
 - d) scopuri imediate, dispariția completă a ARN ori ADN viral și a modificărilor neuroinflamatorii;
 - e) obiectivele tratamentului clinice și virusologice.
- 95) Contraindicații absolute de administrare a interferonului sunt:
- a) diabetul zaharat necontrolat;
 - b) hepatite cronice nonvirale, ciroza hepatica decompensată;
 - c) maladii cronice decompensate (cardiace, renale, psihice);
 - d) dereglări autoimune;

e) neutropenie și trombocitopenie.

96) Tipurile de răspuns la tratamentul antiviral sunt:

- a) răspuns complet ;
- b) răspuns parțial ;
- c) lipsa de răspuns ;
- d) răspuns susținut în timpul tratamentului;
- e) răspuns susținut în primele 3 luni după stoparea tratamentului.

97) Manifestările extrahepatice în hepatita cu virusul hepatic B sunt:

- a) afectarea stomacului, prostatei, ovarelor;
- b) manifestări cutanate (acnee, urticarii, striuri pigmentare, hiperemia fieții);
- c) afectarea glandelor exocrine (pancreasului, salivare);
- d) vasculite generalizate periarterita nodoasă, artralgiile persistente sau chiar artrite, mialgii;
- e) afectarea sistemului nervos central și periferic.

98) Manifestările extrahepatice în hepatita cu virusul C sunt:

- a) renale (glomerulonefrită, nefropatii tubulointerstițiale);
- b) hematologice (crioglobulinemie mixtă, anemie aplastică, limfoame non-hodgkiniene, trombocitopenie idiopatică);
- c) oculare și salivare (sialodenoită, uveită, ulcer cornean Mooren);
- d) pneumonie virală interstițială;
- e) meningoencefalita.

99) Care afirmații despre hepatita virală A la gravide sunt adevărate?

- a) o particularitate a perioadei preicterice mai ales în trimestrul I este că mai frecvent se întâlnește așa simptom ca pruritul;
- b) în ultimele luni de sarcină formele clinice severe și colestatice se întâlnesc mai frecvent;
- c) nașterea la așa gravide are o evoluție anormală;
- d) nașterea la așa gravide are o evoluție benignă;
- e) virusul A se transmite pe cale verticală și are o acțiune nefastă asupra fătului.

100) Care din următoarele afirmații referitoare la hepatita virală B la gravide sunt adevărate?

- a) riscul de infectare cu VHB a produsului concepțional variază de la 5–10–15% în ultimul trimestru de sarcină;
- b) transmiterea materno-fetală este de peste 50%;

- c) infectivitatea gravidei purtătoare de AgHBs este maximă pentru făt (90%) dacă gravida este purtătoare și de AgHBe;
- d) gravidele fac mai frecvent formele colestatice;
- e) VHB nu favorizează avortul spontan și prematuritatea.

Răspunsuri la teste

1	A	26	C	51	A,c,d	76	A,b,d
2	C	27	D	52	A,b,c	77	A,b,c
3	E	28	A	53	A,b,c	78	A,b,c
4	D	29	B	54	A,c	79	A,c,d
5	B	30	A	55	A,b,d	80	A,c,d
6	A	31	D	56	A,c,d	81	B,c,e
7	E	32	B	57	A,b,c	82	A,c,d
8	C	33	E	58	A,b,c	83	A,b,d
9	A	34	C	59	B,d,e	84	B,c,d
10	B	35	B	60	A,b,d	85	A,b,c
11	C	36	A	61	A,b,c	86	B,d
12	C	37	E	62	B,c,d	87	A,c,d
13	B	38	E	63	A,b,c	88	A,c,d
14	A	39	C	64	A,b,c	89	A,c,d
15	B	40	A	65	A,b,d	90	A,c,d
16	B	41	A,c,e	66	A,b,c	91	A,c,d
17	D	42	B,c,d	67	A,b,c	92	A,b,c
18	E	43	A,b,d	68	A,b,c	93	A,b,d
19	A	44	A,c,d	69	A,b,c	94	A,b,c
20	B	45	A,b,c	70	A,b,c	95	B,c,e
21	C	46	A,b,d	71	A,b,c	96	A,b,c
22	B	47	A,b,c	72	A,b,d	97	B,c,d
23	D	48	A,b,c	73	A,b,c	98	A,b,c
24	B	49	A,b,d	74	A,b,c	99	A,b,d
25	A	50	A,b,c	75	A,b,d	100	A,c,d

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Afdahl NH. *Goals and Challenges in the Treatment of Hepatitis B*. Clinical Care Options 2005.
2. Andreanit O., Chazonilleres O., Calmys Y., et all. *Hépatite virale B: dangers et precautions d'emploi de la lamivudine*. Gastroenterologie clinique et biologique. 2002, vol.26, N1, p. 51–56.
3. C. Andriuță, M. Magdei, A. Andriuță. Boli infecțioase și parazitare (viziunea populară), Chișinău, 2000, p. 244–247.
4. Andriuță C, Pântea V, Botezatu Iulita, Mihnevici Elena. Cercetări în hepatitele virale timp de un semicentener la catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală. Actualități în patologia infecțioasă și parazitară: a 6-a conf. a infecționiștilor din Republica Moldova, Chișinău, 5–6 oct. 2006 p. 36–43.
5. Constantin Babiuc, Vlada-Tatiana Dumbravă *Medicina internă*, vol. II, 2007, p. 269–412.
6. L.Buligescu. *Tratat de hepatogastroenterologie*, București, 1999, p. 218–319.
7. Em.Ceașu, F.A.Căruntu. Infecția cu virusurile hepatice B și C. Boli infecțioase-Orizont 2004-Actualități, Certitudini, Contraverse. Spitalul clinic de Boli infecțioase și Tropicale „dr.V.Babeș”, București, Institutul de Boli Infecțioase „prof.Dr.Matei Balș, București.
8. Tudorel Ciurea, Oliviu Pascu, Carol Stanciu. *Gastroenterologie și hepatologie*, Actualități 2003, p. 843–850.
9. Dr. Mircea Chiotan. Boli infecțioase. București, 2002, p. 298–334.
10. L.Gherasim. *Medicina internă Boli digestive hepatice și pancreatice*, Editura medicală, 2000, p. 639–1012.
11. Lilia Cojuhari. Particularitățile clinice, imunologice și optimizarea tratamentului în hepatita acută virală C la persoanele de vârstă tânără și medie. Autoreferat al tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2007, p. 23.
12. Cojuhari Lilia, Pântea V, Spânu C, și alt. Eficacitatea pacovirinei în tratamentul hepatitei acute virale. *Analele Științifice. Zilele universității consacrate celor 5 ani de la proclamarea independenței Republicii Moldova*. Vol.3: Probleme actuale în medicina internă, Chișinău, 2006, p. 406–410.

13. Dumitru Cârstina, Ionel Ciutică. Infecția cu virusuri hepatice, Cluj-Napoca, 2002 p. 191.
14. A.Cupșa. Boli infecțioase transmisibile, 2007, p. 1066–1094.
15. Craxi A., Antonucci G., Camma C., *Treatment Options in HBV. J Hepatol* 2006; 44(suppl 1): S77-S83.
16. Vlada-Tatiana Dumbravă Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. 2005, p. 303.
17. Vlada-Tatiana Dumbravă Bolile ficatului, 2003 p. 330.
18. Genesca S, Sardi R, Buti M et al Hepatitis B virus replication in acute hepatitis B, acute hepatitis B virus-hepatitis delta virus coinfection and acute delta superinfection *hepatology*, 1987. v.7. N-3., p. 569–572.
19. M.Grigorescu, C. Stanciu. Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale, 2007, 208.
20. M.Grigorescu, O. Pascu, C.Stanciu Gastroenterologie și hepatologie. Actualități 2003, p. 825–850.
21. M.Grigorescu *Tratat de hepatologie*. 2004, p. 1258.
22. *Journal of hepatology*. Abstracts of 42 and Annual meeting of the European Association for the study of the Liver April 11-15, 2007 Barcelona, Spain. S 325.
23. Lok ASF, Mc Mahon BS. *Practic Guidelines Committee American Association for study of Liver Diseases*. Chronic hepatitis. *Hepatology* 2001; 34: 1225–1241.
24. Lok ASF, Mc Mahon BS. *AASLD guideline: chronic hepatitis B: part 1. UpTo Date Online* 11.2, 2003.
25. Lok ASF, Conjecvaram HS. Hepatitis B. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddery WC. *Diseases of the liver*.
26. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *New Engl. S. Med.* 1997; 337 1733–1745.
27. Monjardino S.; Replication of hepatitis delta virus. *Journal Hepatology*, 1996 3: 163–166.
28. Maestrup T., Hansson B G., Nordenfelt E. Clinical aspects of delta infection. *Brit. Med. S.* 1983. v. 286, p. 87.90.
29. Mandell, Douglas, and Bennet' *Principles and practice of Infectious Diseases*. Fifth Edition 2000. chapter 135. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus 1652–1691.

30. National Guideline Clearinghouse. Adult preventive health care: immunizations. University of Michigan Health System-Academic Institution. 2004 May (revised 2007 Mar). 9 pages. [NGC Update Pending] NGC:005676².
31. National Guideline Clearinghouse. Viral hepatitis. Finnish Medical Society Duodecim-Professional Association. 2004 Dec 7 (revised 2005 Oct 7). Various pagings [NGC Update Pending] NGC:004595⁶.
32. Palmer M., Guide to hepatitis and Liver disease, 2004, p. 470.
33. V.Pântea. Ghid practic al medicului de familie. Hepatita acută virală, Chișinău 2003 p. 246–256.
34. V.Pântea, „Hepatita acută virală C eficacitatea tratamentului cu Pegasys și Copegus”. Romanian Journal of hepatology programme and abstracts of the XVI-th National Congres of Hepatology 22-23 september 2006 Bucharest, Romania, Suppliment nr.1. vol.2, 2006.
35. Pântea V, Spânu C, Cușnir Gh, Cojuhari Lilia et al. Particularitățile clinice, imunologice și optimizarea tratamentului în hepatita acută virală C, recomandare metodică Chișinău, 2006.
36. Pântea V, Cojuhari Lilia. Tratamentul cu Pegasys și Copegus tratament de referință în hepatita acută virală C. Clujul Medical vol LXXXI Suppliment 2008 p. 89–90.
37. Pântea V, Cojuhari Lilia, Semeniuc Stela, Iarvoi I, Spânu C, Spânu I. Evaluarea pacienților cu HVC acută tratați cu pacovirină. Arta Medica, nr 3, 2008 Ediție specială, Chișinău, p. 155–157.
38. Proiectul USAID Prevenirea HIV/SIDA și hepatitelor B și C (PHH) Cunoștințe, atitudini, practici ale populației din Republica Moldova despre hepatitele virale B și C și consilierea și testarea voluntară la HIV și hepatitele virale. Raport efectuat în baza cercetărilor sociologice, Chișinău, 2007.
39. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007–2011. HOTARIRE Nr. 1143 din 19.10.2007 Publicat : 09.11.2007 în Monitorul Oficial Nr. 175–177.
40. Programul Național de Imunizări pentru anii 2006–2010 Hotarârea Guvernului Republicii Moldova nr. 523 din 16 mai 2006 (Monitorul Oficial, 9 iunie 2006, nr.87-90, p. II, art. 644).
41. Protocol clinic național Hepatita cronică virală C la adult, 2008, p. 38.
42. Protocol clinic național Hepatita cronică virală B la adult, 2008, p. 44.

43. Protocol clinic național Hepatita C virală la adult, 2008.
44. Protocol clinic național Hepatita virală A la copiii, 2008, p. 65.
45. Protocol clinic național Hepatita virală B acută la adult, 2008, p. 60.
46. I. Rebedea Boli infecțioase, 2000, p. 268–294.
47. Rusu G, Galețchi A, Popovici P., et al. Boli infecțioase. 2004, p. 399.
48. 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.
49. Rizzetto M., Ponzetto A., Bonino F. et al. Hepatitis Delta virus infection clinical and epidemiological aspects In: Zuckermman AJ (ed). *Viral hepatitis and liver disease* Allan R. Liss, 1988: 389–394.
50. Rizzetto M., Ponzetto A., Forzani I. Epidemiology of hepatitis Delta virus: Overview. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1991; 364:1.
51. Spînu C., Iarovoi P., Holban T.; Cojuhari L., *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008, p.200.
52. Spînu C., Rîmiș C., Prisăcari V., Iarovoi P., Isac M., et all. *Etiologia, epidemiologia, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul și profilaxia hepatitei virale B,C și D*. Indicații metodice, Chișinău, 1998, p. 42.
53. Streinu–Cercel A., Popescu G. A., *Recomandări pentru diagnosticul și terapia infecțiilor cu virusuri hepatitice B, C și D*. Revista română de boli infecțioase. 2001, vol. 4, N. 1, p. 21–38.
54. C. Stanciu Boli cronice hepatice. Ghiduri și protocoale de practică medicală 2008, p. 308.
55. Teresa Santantonio. Acute hepatitis C *Advances in hepatic*, 2003 Volume 3, Issue 2 p. 6–9.
56. Jean –Francois Quaranta, Brigitte Reboulat, Jill-Patrice Cassuto. *Hepatitele*, Corint, București, 2003, p. 133.
57. M.Voiculescu. Actualități în hepatologie, București 1996, p–59–85.
58. К.А. Андриуца. Изоферменты у больных вирусными гепатитами. Кишинев, Штиинца, 1987, с.194.
59. К.А. Андриуца, С.О. Вязов, Н.П. Блохина. Вирусный гепатит дельта, 1993. с. 137.
60. Н.П. Блохина с соавт. Лечение острого гепатита С препаратами интерферонового ряда. Вирусные гепатиты, информационный бюллетень, N 2, 2002, с.12–15.

61. Гепатит С (диагностика, эпидемиология, лечение, профилактика (Российский консенсус) Москва 26–27 сентября 2002 г., Вирусные гепатиты, информационный бюллетень N 3, 2000, с. 3–9.
62. Гепатит С. Консенсус 2002. Национальный институт здоровья (США) 10–12 июня 2002 г, Вирусные гепатиты, информационный бюллетень N 2, 2002, с. 3–11.
63. В.Т.Ивашкин. Болезни печени и желчевыводящих путей. Москва, 2002, с. 29–122.
64. О.В. Калинина, С.Л.Цукамолов. Молекулярная эпидемиология гепатита С. Вирусные гепатиты, информационный бюллетень N 3, 2000, с. 9–15.
65. Е.А. Михайлова. Гепатит С, сравнительная характеристика факторов, определяющих исходы острой и течение хронической фазы болезни. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Казань, 2004, с. 33.
66. М.И.Михайлов. Лабораторная диагностика гепатита С. Вирусные гепатиты, информационный бюллетень, N 2, 2001, с. 8–16.
67. К.-П. Майер. Гепатит и его последствия, Москва, 1999, с. 423.
68. В.В.Серов, и.З. Г. Апросина. Хронический вирусный гепатит, 2004, с. 383.
69. В.Г.Радченко, А.В.Шабров, Е.Н.Зиновьева. Основы клинической гепатологии, Санкт-Петербург, 2005, с. 168–340.
70. С.Д.Подымова. Болезни печени, Руководство для врачей, Москва, 2005, с. 208–406.
71. С.Н.Соринсон Вирусные гепатиты в клинической практике, Санкт-Петербург, 1998, с.204–234.
72. Ш.Шерлок, Д.Дули. Заболевания печени и желчных путей. Москва, 1999, с. 330–336.
73. Е.П.Шувалова. Инфекционные болезни, Москва, 2005, с. 159–197.
74. Т.Я.Чернобровкина. Оценка эффективности терапии больных гепатитом С фосфогливом с учетом показателей специфического гуморального иммунитета. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2004, с. 29.
75. В.Ф.Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В.Чередниченко. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей, Москва, 2003, с. 431.