

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„NICOLAE TESTEMIȚANU”

616.36
H 49

V. Prisacari, A. Paraschiv, C. Spînu, T. Holban

C. Rîmiș, V. Guriev, I. Lupașco

„HEPATITELE VIRALE PARENTERALE
ȘI CIROZELE HEPATICE - EPIDEMIOLOGIA,
CLINICĂ, DIAGNOSTICUL, TRATAMENTUL,
PREVENIREA ȘI CONTROLUL”



CHIȘINĂU 2013

616.36
4749

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

**Viorel Prisacari, Angela Paraschiv, Constantin Spînu, Tiberiu
Holban, Constantin Rîmiș, Vladimir Guriev, Iulianna Lupașco**

**„HEPATITELE VIRALE PARENTERALE SI CIROZELE HEPATICE -
EPIDEMIOLOGIA, CLINICA, DIAGNOSTICUL, TRATAMENTUL,
PREVENIREA SI CONTROLUL”**

723345

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”
Biblioteca Științifică Medicină

SL2

Chișinău 2013

Ghidul „Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice - epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul” a fost examinat și aprobat spre editare la Seminarul de profil „PATOLOGIE INFECȚIOASĂ” pe lângă Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății din Republica Moldova, proces verbal nr.3 din 08 noiembrie 2013.

Autorii:

Viorel Prisacari - doctor habilitat în medicină , profesor universitar, membru corespondent al AȘM din RM, Om Emerit, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Constantin Spînu – doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Laureat al Premiului Național, Om Emerit,

Tiberiu Holban - doctor habilitat în medicină, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Angela Paraschiv – doctor în medicină, conferențiar universitar, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Constantin Rîmiș - doctor în medicină, conferențiar cercetător, Centrul Național de Sănătate Publică

Vladimir Guriev - doctor în medicină, Centrul Național de Sănătate Publică

Iulianna Lupașco – doctor în medicină, conferențiar cercetător, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Ghidul reprezintă un material didactic de instruire, elaborat în conformitate cu cerințele create la zi, ce vizează problema hepatitelor virale parenterale și cirozelor hepatice. Materialul poate fi utilizat pentru instruirea universitară și postuniversitară a studenților și rezidenților Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Totodată, poate fi util și pentru medicii de familie și specialiștii implicați în profilaxia și combaterea hepatitelor virale parenterale și cirozelor hepatice. Ghidul a fost elaborat în cadrul proiectului „Impactul factorilor de risc în dezvoltarea hepatitelor virale acute, cronice și ciroze hepatice în diferite grupuri de populație.” din Programului de stat “Hepatitele și cirozele, profilactica și metode avansate de tratament” susținut de Academia de Științe a Moldovei.

Responsabilitatea pentru orice opinie, rezultat, concluzie sau recomandare expusă în acest material aparține în exclusivitate autorilor.

Recenzenți: Luminița Guțu, dr.med., conferențiar universitar

Adrian Cotelea, dr.med., conferențiar universitar

CUPRINS

Actualitate (V.Prisacari, A.Paraschiv).....	5-7
Capitolul I	
1. Caracteristica etiologică a hepatitelor virale acute și cronice. Diagnosticul de laborator. (Constantin Spânu)	8-23
1.1 Caracteristica etiologică a hepatitelor virale acute și cronice.....	8-13
1.2 Diagnosticul de laborator al hepatitelor virale.....	13-24
Capitolul II	
2. Patogeneza, particularitățile clinice de evoluție, diagnosticul clinic și tratamentul în hepatite acute. (Tiberiu Holban)	24-37
2.1. Patogeneza, particularitățile clinice de evoluție și diagnosticul clinic în hepatitele virale B, C și D.....	24-35
2.2 Principiile de tratament în hepatitele acute virale B, C și D. Managementul bolnavului. Tratamentul.....	35-37
Capitolul III	
3. Aspecte clinico-paraclinice și tratamentul hepatitelor cronice virale B, C, D (Iulianna Lupașco)	37-84
3.1. Aspecte clinico-paraclinice ale hepatitelor cronice virale B, C, D.....	37-50
3.2. Tratamentul hepatitelor cronice virale B, C, D.....	51-84
Capitolul IV	
4. Situația epidemiologică privind morbiditatea prin hepatite virale acute, cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova. (V.Prisacari, A. Paraschiv)	85-
4.1. Situația epidemiologică privind morbiditatea prin hepatite virale parenterale acute în Republica Moldova.....	85-91
4.2. Situația epidemiologică privind morbiditatea prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice de origine virală și nevirală în Republica Moldova.....	92-114
Capitolul V	
5. Particularitățile epidemiologice ale procesului epidemic și factorii de risc în hepatite virale cronice și ciroze hepatice la etapa actuală. (A. Paraschiv, A. Roșca).	115-133
5.1. Particularitățile epidemiologice ale procesului epidemic și factorii de risc în hepatite virale cronice.....	115-123
5.2. Particularitățile epidemiologice ale procesului epidemic și factorii de risc în ciroze hepatice.....	124-133
Capitolul VI	
6. Particularitățile epidemiologice ale hepatitelor virale B și C la persoanele infectate cu HIV în Republica Moldova. (V. Guriev)	133-145
Capitolul VII	
7. Optimizarea supravegherii epidemiologice a hepatite virale parenterale acute și cronice în Republica Moldova. (Constantin Rîmiș)	146-160
7.1. Sistemul general de supraveghere a maladiilor transmisibile.....	146-148
7.2. Supravegherea epidemiologică specifică pentru hepatitele virale acute și cronice.....	148-160
7.3. Informarea populației. Promovarea măsurilor de prevenire a hepatitelor virale.....	160-161

Actualitate

Hepatita virală B, una din cele mai răspândite boli infecțioase de pe glob, este o maladie acută sau cronică, antropoză, determinată de virusul hepatitei B (VHB) care face parte din grupul infecțiilor cu transmitere parenterală, manifestându-se clinic prin simptomele a trei sindroame: dispeptic, astenic și artralgie, precum și afectarea altor organe și sisteme însoțite frecvent de icter, uneori cu evoluție fulminantă. Conform unor date de literatură circa jumătate din populația terei a fost infectată cu acest virus, iar 350 milioane sunt bolnavi cu hepatită virală B cronică. Această maladie are o importanță semnificativă medico-socială, ținând cont de gravitatea bolii, procentul de cronicizare, invalidizare și de dezvoltare primară a cancerului ficatului.

La ora actuală hepatitele virale cronice, cirozele și cancerul hepatic primar, prezintă una din cele mai serioase probleme medicale și socio-economice din Republica Moldova.

Este de ajuns de menționat faptul, că în Republica Moldova anual se înregistrează mai bine de 10.000 de îmbolnăviri prin hepatite virale, incidența atingând - 150,0 cazuri la 100 mii populație (4,14).

Tot mai îngrijorătoare devine dinamica în ascensiune a morbidității prin hepatite cronice, care a crescut de la 800,0 cazuri la 100 mii populație în anul 1989 până la 1904,87 cazuri în anul 2011, situându-se la moment pe locul 3 printre maladiile ce cauzează decesul, 60% din care fiind persoane apte de lucru (5,12).

Și mai gravă este situația privitor la cirozele hepatice, incidența prin care constituie circa 3000 – 3500 cazuri anual, 80 la sută din care au etiologie virotică (12).

Menționăm faptul, că cirozele constituie 90,0% din mortalitatea totală provocată de bolile aparatului digestiv și este în dinamică de creștere continuă, de la 86,7 cazuri în anul 2002 până la 294,37 cazuri la 100 mii populație în anul 2011 (5,12). Principalele variabile care intervin în evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice sunt vârsta bolnavului (infecția la vârsta tânără se cronicizează mai rar), sexul (sexul feminin are efect protector), modalitatea de infectare (mai frecvent posttransfuzional) și prezența cofactorilor (consumul de alcool, starea imună a gazdei, etc.) (18).

O situație și mai gravă este în localitățile rurale unde mortalitatea este de două ori mai înaltă față de cea urbană (12).

Este în creștere absolută cât incidența, atât și mortalitatea prin cancer hepatic. Incidența prin cancer hepatic în Republica Moldova a crescut de la 3,5 cazuri la 100 mii populație în anul 1985 până la 7,4 cazuri în anul 2007, iar mortalitatea din urma cancerului hepatic a crescut în aceeași perioadă de la 3,7 până la 7,7 cazuri la 100 mii populație. La ora actuală cancerul hepatic ocupă locul 5 printre bărbați și locul 8 printre femei în morbiditatea prin maladii canceroase (3, 6, 12, 13, 23, 30).

Este important de menționat faptul, că în mai mult de 80% cazuri cancerul hepatic se dezvoltă pe fon de ciroză hepatică, iar virusurile hepatice B și C sunt cei mai principali factori care conduc la cronizarea infecțioasă și dezvoltarea cancerului hepatic. Totodată, rolul decisiv în dezvoltarea bolilor cronice de ficat și evoluția lor în ciroza hepatică îi revine virusului hepatitei C. Prevalența globală a hepatitei cronice C este estimată în medie la 3%. La nivel mondial există aproximativ 170 mln purtători cronici de virus hepatic C (VHC). În țările industrializate VHC constituie cauza a 70% dintre cauzele hepatitei cronice, 40% cauzele de ciroză în stadiu terminal, 60% dintre cazurile de carcinom hepatocelular și în 30% dintre transplanturile de ficat. (16). Riscul de dezvoltare a cancerului hepatic este de circa 20 ori mai înalt la persoanele infectate concomitent cu HbsAg și VHC. Statistica oficială demonstrează că la ora actuală circa 10-11% din populația republicii este infectată cu virusurile hepatice B și C. Odată cu creșterea portajului de virusuri hepatice crește și incidența prin ciroze și cancer hepatic, și, totodată, mortalitatea (1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 17, 22, 29).

Una din cazurile letalității înalte este depistarea întârziată a pacienților cu hepatite cronice, ciroze și cancer hepatic, în stadii avansate, când tratamentul specific nu mai este eficient (1, 6, 11, 19, 20, 21, 30).

O problemă stringentă la zi, în maladiile hepatice, care cere rezolvare, este studiarea mecanismului de circulație a virusurilor hepatice în populația umană și a factorilor de risc în condițiile actuale, studiarea mecanismului de cronizare a hepatitelor virale și evaluare spre ciroza hepatică, studii care ar contribui la optimizarea sistemului de supraveghere și control în hepatitele virale acute și cronice, ciroze și cancer hepatic.

În ultimii ani s-au înregistrat succese remarcabile în combaterea acestei maladii prin introducerea vaccinării și a instrumentarului medical jetabil în instituțiile medicale, iar numărul cazurilor de HVB acută s-a redus simțitor. Concomitent însă există un mare număr de bolnavi de HVB cronică, care au manifestări clinice și sunt o potențială sursă de infectare. Acești bolnavi trebuie să beneficieze de un management modern al maladiei cu utilizarea metodelor moderne diagnostic și tratament [1, 4, 5, 6]. Totodată, Sperl J. (2013) menționează în unul din articolele sale faptul că, hepatita virală B este o maladie ce nu poate fi eradicată complet din organismul uman prin tratament, doar replicarea virusului poate fi supresată pînă la indici minimali.

Unul din factorii de risc ce contribuie la cronicizarea hepatitelor de origine virală este considerat și tratamentul chemoterapeutic și immunosupresiv (Sperl J. 2013). Ca rezultat, replicarea virusului crește substanțial și duce la inflamația cronică a ficatului cu progresarea rapidă în ciroză hepatică. Un risc sporit în hepatite virale este considerat întrebuintarea corticosteroizilor și terapiei cu rituximab. Printre acestea fac parte pacienții cu tumori maligne hematologice, pacienții cu maladii sistemice inflamatorii, după transplantarea rinichiului și pacienții cu HVB/HIV coinfecție (Roche B. 2011, Sperl J. 2013).

Conform datelor publicate de un grup de autori (8) pentru soluționarea problemei create la zi este necesar de a crește investițiile în profilaxia patologiilor cronice ale ficatului, ceea ce va permite preîntîmpinarea a 36 milioane de decese, în special, a persoanelor în vîrsta pînă la 70 ani, pe parcursul următorilor 10 ani. Aceste vieți omenеști vor contribui la creșterea economică a țării. În această ordine de idei, este bine venită fraza “Nimic nu este mai eficient și nimic nu costă mai ieftin ca prevenția”.

Bibliografie

1. Andriuța C.A. Impactul aplicării terapiei antivirale în hepatitele virale cronice asupra evoluției prin virusurile hepatice B, C și D „Profilaxia – strategia principală a sănătății publice”. Chișinău, 2002, p. 273-276.
2. Andriuța C.A., Holban T., Spînu C. Hepatitele virale de etiologie mixtă. În cartea „Materialele Congresului V al epidemiologilor, igienistilor și microbiologilor din Republica Moldova”, vol. 2 b. Chișinău, 2003, p. 118-120.
3. Antoci L. The primary liver cancer. //The first International birst Chicago Simpoziom on Malignansies of the Chest and Head/Neck-USA-Chicago. – 1999. – Pag. 52.
4. Buletinul epidemiologic al bolilor infecțioase.
5. Butorov I., Calancea V., Coșciug., și al. Efectul antioxidant al produsului biologic activ entomologic imuheptin la pacienții cu hepatite cronice virale B. Arta Medica, Chișinău 2008, nr.3., Rezumate Congresul II de Gastrologie și Hepatologie cu participare internațională, p.181-184.
6. Coșciug G. Et al. Tratamentul cancerului primar. Mater. Conferinței Naționale a Oncologilor. București, 1993, p. 19.
7. Drobeniuc S.J. et al. Prevalens of cronic hepatitis B and C virus infections among health care workers in Moldova. 10 th International Symposium on Viral hepatitis and liver Disease. 2000, Atlanta USA. Page C. 18.
8. Dumbrava V., Lupașco I., Harea Gh., Berliba E. Maladiile cronice – problemă majoră a sănătății publice. Arta Medica, Chișinău 2008, nr.3., Rezumate Congresul II de Gastrologie și Hepatologie cu participare internațională, p.8-15.

9. Esteban R.: Epidemiology of hepatitis C virus infection; *J. Hepatol.*, 1993, 17, 563-566.
10. Fartoux L., Chazouilleres O., Wendum D. et al. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *J. Hepatology*, 2005, v. 41, p. 82-87.
11. Ghany M.G., Kleiver D.E., et al. Progression of fibrosis in cronic hepatitis C. *J. Gastroenterology*, 2003, v. 124, p. 97-104.
12. Indicatorii preliminari privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medico-sanitare publice pe anii 2002-2007. Chișinău, 2008.
13. Iredale, John P. Cirrhosis: new research provides a basis for rational and targeted treatments. *BMJ*, 2003, v. 327, p. 143-147.
14. Isac Marina, Iarovoi L., Scobială S. Morbiditatea prin HVB în Republica Moldova și măsurile de combatere a ei. Materialele conferinței Spitalului Clinic Municipal „Sf. Arhanghel Mihail”, Chișinău, 2002, p. 86-88.
15. Mercado M.A. et al. Diminished morbidity and mortality in portal hypertension surgery *J. Gastrointestinal Surgery*, 2001, 5, 499-502.
16. Oprea S., Bodrug N., Parasca V. Hepatita cronică virală „C”: Realizări și probleme de cercetat. *Arta Medica*, Chișinău 2008, nr.3., Rezumate Congresul II de Gastrologie și Hepatologie cu participare internațională, p.157-161.
17. Pawlotsky Jm, Mc Hutchinson Jg. – Hepatitis C – development of new drugs and clinical trials promises and pitfalls. *Hepatology*, 2004, 39, 2, 554-567.
18. Pânteu V. Hepatitele virale acute și cronice, actualități, monografie "Tipografia Sirius" SRL, Chișinău, 2009, 224 pagini.
19. Pânteu V. Hepatitele virale B, C și D acute și cronice, particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, Evoluție și tratament, monografie "Tipografia Sirius" SRL, Chișinău, 2011.
20. Pânteu V., Cojuhari L. Decelarea ARN-VHC și spectrului anti-HCV – teste de referință în diagnosticul și prognosticul HCV acute. *Arta Medica*, Chișinău 2008, nr.3., Rezumate Congresul II de Gastrologie și Hepatologie cu participare internațională, p.144-148.
21. Pânteu V., Spînu C., Cojuhari L., Cebotărescu V. Hepatita virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vîrstă tînăra și medie, monografie "Tipografia Sirius" SRL, Chișinău, 2009, 108 pagini.
22. Popescu I. *Chirurgia ficatului*. București, 2004.
23. Râmiș C., Spînu C., Isac M. Contribuții la optimizarea sistemului de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale. Materialele Conferinței științifico-practice consacrată jubileului de 60 ani ai Serviciului sanitaro-epidemiologic de stat și 10 ani de activitate a CNȘPMP, 2005, p. 166-171.
24. Roche B, Samuel D. The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation. *Liver Int.* 2011 Jan;31 Suppl 1:104-10. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02396.x.
25. Sperl J. Reactivation of chronic hepatitis B *Vnitr Lek.* 2013 Jul;59(7):591-6.
26. Spînu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari L. Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, tratament și profilaxie), monografie "Tipografia Centrală", Chișinău, 2008, 200 pagini.
27. Spînu Ig., Spînu C., Pânteu V., Holban T., Chintea P., și alții. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale, monografie "Tipografia Sirius" SRL, Chișinău, 2012, 128 pagini.
28. Вирусные гепатиты в Российской Федерации Аналитический обзор, 8 выпуск, под редакцией академика РАМН, профессора В. И. Покроского члена корреспондента РАМН, профессора А. Б. Жербуна, Санкт - Петербург, 2011, 116 с.
29. Гепатит С: Консенсус 2002. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. Информационный бюллетень № 2(15), 2002. С. 3-11.

Capitolul I

1. CARACTERISTICA ETIOLOGICĂ A HEPATITELOR VIRALE ACUTE ȘI CRONICE DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Constantin Spînu

1.1. Caracteristica etiologică a hepatitelor virale acute și cronice

Prima proteină a VHB a fost descrisă de către Blumberg în 1963, iar în 1973 Dane definește așa numitele particule *virus-like* în serul pacienților infectați cu VHB, particule ce au fost desemnate ulterior ca virus hepatic B. La rândul său, Kaplan a descoperit VHB ADN-polimeraza, iar Robinson a reușit să caracterizeze genomul VHB. În baza acestor descoperiri, virusul uman hepatic B a devenit prototipul familiei hepadnavirus, Hepadnaviridae.

VHB este un virus ADN (reieșind din apartenența acidului nucleic viral), de formă sferică, cu diametrul de 42 nm, compus din *nucleocapsida core* (AgHBc), acoperit cu un *înveliș extern lipoproteic (peplos)* ce conține *antigenul de suprafață* (AgHBs).

Clasificare

VHB aparține familiei *Hepadnaviridae* (*Hepar* – ficat, tropism pronunțat față de hepatocite; *ADN* – acidul nucleic viral; *viridae* – sufixul care determină denumirea familiei), genul *Orthohepadnavirus*.

Particularitatea *personae* 7 a tuturor virusurilor din familia *Hepadnaviridae* este prezența virionului cu un înveliș extern, ce conține **ADN circular bicatenar, parțial monocatenar** și prezența ADN-polimerazei virale care are activitate de reverstranscriptază. Manifestă un tropism înalt pentru celulele hepatice (hepatocite), cantități mici de virusuri hepatice ADN, însă, pot fi găsite și în rinichi, pancreas și celulele mononucleare.

Relații virus – celulă gazdă

Cultivare (*In vitro*) Până în persona nu s-a reușit cultivarea **VHB** în persona celulare. S-au făcut unele încercări, utilizându-se:

- *culturi primare de hepatocite umane adulte și fetale*, dar ele au fost utile doar pentru studierea etapelor de început al replicării virale;
- *linii stabilizate de hepatom celular (HepG2, HuH7)*, transfectate cu clone de ADN VHB recombinant. S-a observat eliberarea în mediul de cultură a proteinelor HBs, Hbe, HBc, a nucleocapsidelor și particulelor Dane. În aceste sisteme au fost investigate secvențele transcrierii VHB.

Pe motiv, că celulele infectate cu VHB nu prezintă alterări tipice sau **e.c.p.**, iar nivelurile de virus sunt minime, pentru moment, cultivarea VHB nu este utilizată în scopuri de diagnosticare.

B. Animale (*In vivo*). Virusurile hepatice au un spectru de perso foarte limitat. Gazda persona pentru VHB este *omul*. Sunt susceptibile infecției experimentale și unele specii de maimuțe (*cimpanzei, giboni*). Hepatita care apare la cimpanzei este persona celei din cazul omului, dar are o severitate medie, cu prezența AgHBs în ser; AgHBs și AgHBc în ficat; secvențelor de ADN VHB în extractele hepatice.

Morfologia și proprietățile fizicochimice a VHB

VHB este un virus pleomorf. În serul unui bolnav cu hepatită virală B, cu ajutorul microscopului electronic, se pot determina *3 forme morfologice personae*:

Particulele Dane sunt *personae* 7 infecțioase, prezența lor în ser este un indicator de multiplicare virală activă.

Hepatocitele infectate pe lângă virionul complet, infecțios mai poate produce în exces și alte forme virale neinfecțioase compuse din structuri ale învelișului viral (AgHBs). Astea sunt:

◆ **Particulele sferice** cu dimensiuni mici, de 17-25 nm, formate din persoanele ale învelișului viral (HBs), goale în interior. În serul bolnavilor structurile date se observă cel mai frecvent. În unele cazuri de hepatită cronică fiind singurul tip de particule detectate, ating o concentrație de 10^{13} particule/ml ser, depășind cu mult cantitatea particulelor virale complete.

◆ **Particulele filamentoase** de 22 nm în diametru și 50 – 230 nm în lungime, identice cu formele personale de virion, formate în rezultatul agregării particulelor sferice, se întâlnesc în cantități mult mai mici. Ele pot conține AgHBs.

Particulele sferice și filamentoase, spre deosebire de particulele Dane sunt lipsite de acid nucleic, de aceea sunt neinfecțioase. Însă ele sunt înalt imunogene, astfel prezența lor în organismul persoanelor infectate induce formarea/sinteza anticorpilor neutralizanți anti-HBs în titru de protecție.

Anume acest antigen este utilizat în producerea vaccinurilor împotriva hepatitei virale B, care asigură o înaltă protecție.

◆ **Virionul complet** (persoana Dane) – particule de formă sferică, cu dimensiuni de 42 nm, învelită cu o membrană externă bilipidică de aproximativ 4 nm grosime, ce conține lipide derivate din celula gazdă și toate genele polipeptidice S; proteinele de suprafață L (largi), M (mijlocii) și S (mici). Uneori, în formele personale ale virionului, persoana de suprafață se poate amplasa la marginea particulei virale. Virionii compleți reprezintă circa 7% din numărul total al particulelor virale și pot atinge o concentrație de 10^{10} virioni infecțioși/ml în serul bolnavilor sau purtătorilor.

Virion complet = particula Dane

- Sferic
- 42 nm
- centrul (nucleocapsida) 28 nm
- are înveliș extern – 7 nm
- **prezența în ser = multiplicare virală activă Virus Dane particulă 40 nm diametru**

Virionul complet (persoana Dane) este format din două subunități personale: **învelișul viral și nucleocapsida (persoana viral)**, care se pot desface în părți personale sub acțiunea detergenților neionici.

Centrul viral sau nucleocapsida virală („core”), reprezintă persoana electronodensă cu contur hexagonal, cu dimensiuni de 28 nm și include *genomul viral (ADN)*, enzima *ADN-polimeraza* (cu funcție și de revers-transcriptază) și *persoana personală a centrului viral* – o fosfoproteină bazică-C de 21 kD denumită antigenul core al VHB (AgHBc).

Învelișul viral (supercapsida) se evidențiază la exteriorul virionului și are o grosime de 7 nm, este constituit din *dublul strat lipidic și glico-proteine*, proeminente pe suprafața persoanei ca niște spiculi.

GENOMUL VIRAL

Genomul viral

- ADN circular bicatenar, parțial monocatenar conține 4 gene:
- gena S → proteinele AgHBs, 3 regiuni: S, pre S1, pre S2
- gena C → proteinele nucleocapsidei
- gena P → ADN-polimeraza virală
- gena X → proteina HBx

este reprezentată de o *moleculă mică de ADN circular, bicatenar, parțial monocatenar* de 3,2 kb.

Catena de sens personală mai lungă (L) conține 3200 nucleotide. *Catena de sens pozitiv mai scurtă (S)* conține numai 1100-2600 nucleotide. Diferența de lungime dintre ambele catene determină existența unui segment monocatenar.

Capetele 3' și 5' ale catenei L sunt personale, iar capătul 3' ale catenei S poate fi variabil. Catenele sunt complementare în pozițiile fixe 5' (regiune coezivă) aceasta asigurând circularizarea

genomului. Ambele capete coezive ale extremității 5' prezintă secvențele repetitive DRs (*direct repeat*), *persona tuturor hepadnavirusurilor*, servesc ca inițiatori ai replicării, fiind *primeri* pentru sinteza secvențelor ADN respective și asigură integrarea în hepatocite. Capătul 5' a catenei S este legat de o secvență *ARN capușonată*, care are rolul de inițiator al sintezei celei de a doua catenă ADN. Genomul VHB se află de regulă extracromozomial ca *epizom liber*, dar și integrat în cromozomul gazdei. Secvențele integrate sunt *personae*9ant9c prezente în cancerul primar și rareori în hepatitele *persona*.

Genomul VHB are o organizare foarte *persona* și conține 4 gene care se suprapun parțial și sunt exprimate ca 4 ORF (*open reading fra-mes*) – regiuni deschise citirii: S, C, P și X, care *codifică mai multe proteine*, 4 fiind mai importante, precum *proteinele nucleocapsidei virale (core)*, *polimerazele virale*, *antigenii de suprafață (preS1, preS2 și S)* și *persona X* (*persona nonstructurală*).

Gena S *codifică proteinele de suprafață a învelișului viral-AgHBs*. Este *person* din trei regiuni: S, pre-S1 și pre-S2. Regiunea S *codifică persona SHBs („small”- mică)*, regiunile pre-S2 și S *codifică persona MHBs („middle” – mijlocie)*, regiunile pre-S1, pre-S2 și S – *persona LHBs („large ” – largă)*. Regiunea S este mult mai stabilă decât regiunile pre-S1 și pre-S2 în care pot apărea mutații punctiforme, deleții și rearanjamente. Aceste fenomene apar mai frecvent în hepatitele *persona*.

Gena C *codifică proteinele personae*9a *a nucleocapsidei virale HBc (core)* și AgHBe. ORF-ul corespunzător genei C conține 2 codoni de inițiere, ce constituie regiunea pre-C și un codon stop comun. Primul codon start *codifică persona precursorare Hbe*, care este secretată în ser ca AgHBe. Mutațiile din regiunea pre-C duc la dispariția AgHBe din ser, deși multiplicarea virală poate exista. Al doilea codon start *codifică persona capsidală P22C/HBc*. Mutațiile în regiunea C și pre-C sunt *personae*9 cu o evoluție gravă a infecției hepatice, în special cu hepatită fulminantă.

Gena P este cea mai mare și *codifică ADN-polimeraza virală*, participă la copierea ARN în ADN și ADN în ARN, joacă rol de revers-transcriptază și de ribonuclează, însă nu poate îndeplini funcții și de integrază (spre deosebire de reverstranscriptaza HIV). Posedă o regiune *personae* care este legată covalent de ADN genomic.

Gena X *codifică persona HBX*, legată de capătul 5' al catenei L, prezentă numai la hepadnavirusurile mamiferelor, rolul căreia pe deplin nu este *personae*9.

Genomul viral mai *conține și regiuni de reglare a expresiei sale*: 4 promotori activatori (I și II), semnal de poliadenilare, secvențe DR1 și DR2.

Capsida

- icosaedrică
- proteina centrului viral HBc
- conține ADN-polimeraza virală

Capsida este de simetrie icosaedrică, conține 180 sau 240 capsomere, *person* dintr-un singur tip de *persona*, *persona centrului viral HBc (P22C)*, care se leagă de genomul viral, cu funcții de *proteinkinază* și rol de autofosforilare. Structural este *person* din dimeri legați prin punți disulfidice. *Capsida* conține *ADN-polimeraza virală* care funcționează ca revers-transcriptază ce *personae*9a ARN pregenomic în catena de sens *personae* a ADN. Alte roluri al ADN-polimerazei: a) inițierea replicării; b) enzimă tip ARN-ază pentru degradarea hibridului ARN – ADN.

Învelișul viral

Învelișul viral este de natură glicolipoproteică și este constituit din:

- *Dublu strat lipidic* *personae* din compartimentele celulare interne, deoarece asamblarea virionilor are loc la nivelul reticulului endoplasmatic și nu din *personae* plasmatică;
 - *Proteinele de suprafață HBs*:
- **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). Proteina conține trei segmente hidrofobe, dintre care două traversează stratul bilipidic și două segmente hidrofobe, unul din care conține *determinanții principali (personae10) de grup și de subtip*.

AgHBs – este un dimer alcătuit din două molecule de SHBs legate prin punți disulfidice. Este partea personae10 a particulelor sferice goale din ser și responsabilul major al antigenicității.

■ **Proteina mijlocie M (middle) MHBs (31 kD)** conține doar domeniile S și pre-S2, este glicozilată și prezentă în două forme GP33 și GP36. Domeniul pre-S2 favorizează atașarea virionului de celulă prin intermediul seralbuminei și posedă un epitop cu imunogenitate înaltă.

■ **Proteina mare L (large) LHBs (39kD)** conține domeniile S, pre-S1 și pre-S2, se determină în formă glicozilată GP42, cât și neglicozilată P39, lungimea proteinei fiind variabilă în funcție de subtip. Domeniul SI contribuie la atașarea virusului de hepatocit. Proteina L, se presupune, că participă la asamblarea virală și este responsabilă de infecțiozitatea virală.

Aceste trei glicoproteine ale învelișului viral au o distribuție neuniformă la particulele virale ale VHB. Particulele subvirale (filamentoase sau sferice) de 22 nm sunt compuse predominant din proteinele S, cu cantități variabile de persona M și foarte puțină persona 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 conțin un domeniu, căruia îi revin funcția de receptor al recunoașterii, care contribuie la atașarea eficientă de receptorii de suprafață ai celei gazdă.

Proteinele HBs (de suprafață) sunt personae10a, 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 *ca persona secretate*.

Proteine nestructurale

Proteina Hbe nu face parte din structura virionului, fiind persona secretată, sintetizată de regiunea genomică pre-C și nu este necesară pentru multiplicarea VHB. Este eliberată din celulă în formă de personae10 polipeptidice de 22 kDa și 16 kDa, nu are tendință spre autoasamblare. Mutațiile în regiunea pre-C nu inhibă replicarea virală. *Rolul proteinei Hbe*: imunomodulator al răspunsului față de hepatocitele infectate. De asemenea, persona Hbe poate fi implicată în *reglarea expresiei, asamblării și secreției proteinelor* centrului viral.

Proteina HBx – este prezentă doar în genomul hepadnavirusurilor proprii mamiferelor. Acționează ca *transactivator*, asigurând creșterea expresiei AgCMH I și AgCMH II. Este stimulator, în nivel scăzut, al oncogenezei VHB.

Structura personae10

Proteinele virale alcătuiesc un complex de antigene, prezența cărora în organism evoluează specific în dependență de etapele și formele clinice ale infecției, în funcție de răspunsul imun al gazdei.

1) AgHBs – *antigenul de suprafață* corespunde celor trei persona membranare de suprafață HBs, este foarte imunogen și induce producerea de anticorpi anti-HBs. **AgHBs**, un antigen foarte heterogen, este format din două tipuri de antigene:

a) *Ag personae persona de grup a*, localizate pe secvența aminoacizilor 124-137 și 139-147 a AgHBs sub forma a două bucle, ținta *Ac neutralizanți*.

b) *Două perechi de antigene de subtip*:

- d/x personae aminoacidului în poziția 122;

- r/w personae poziției 160 de arginină sau lizină. Subtipul *w* include și câteva subvariante: $w_1; w_2; w_3; w_4$.

Perechile d/y și r/w se persona reciproc person alta, iar prin combinarea lor se formează **9 serotipuri majore**, dintre care mai frecvent întâlnite sunt patru: *adw, Awv, Adr și ay*. Determinarea serotipurilor are importanță epidemiologică, ele având o distribuție geografică diferită, în SUA, Europa de Nord, Asia și Oceania – se întâlnește frecvent determinanta *d* mai rar – personae10an, în Japonia, personae10an *d* personae domină prezența determinantei *y*; în Africa, Australia (regiunile abori-

gene), India, regiunea Mării Mediteraneene – personae I an y e întâlnită mai frecvent, în timp ce *d* – foarte rar. În Europa, SUA, Africa, India, Australia și Oceania – predomină personae I an w. În Japonia, China și Asia de Sud-Est – predomină personae I an r.

Subvariantele *adw*, *avw* și *adr* sunt cel mai răspândite personae I la. Subvarianta *ar* se întâlnește foarte rar, fiind comună doar pentru o mică populație din Oceania.

Variațiile în antigenele învelișului VHB reprezintă mutații punctiforme, apărute în gena S, prezente, în special, la persoanele vaccinate sau tratate cu anticorpi specifici mono sau policlonali. Aceasta explică eșecul în vaccinare a unor persoane; apariția hepatitelor cu AgHBs negative și dificultățile ce survin în diagnosticarea acestor mutații.

AgHBs apare în ser la a 4-6 săptămână după infectare și dispare la aproximativ 3 luni de la debut, ce corelează cu însănătoșirea. Se determină în toate secrețiile organismului, în țesutul hepatic, limfatic și lipidic. Prezența AgHBs pe o durată mai mare de 6 luni persoana persistența infecției.

2) **AgHBc** – antigen unic, se găsește în virionul complet și în nucleocapsidele neasamblate din nucleul hepatocitelor infectate. Poate fi detectat la purtătorii sănătoși cu hepatite persoana active în nucleul și citoplasma hepatocitelor. În ser nu se determină în stare liberă, doar ca component intern al particulelor virale. Rar poate fi evidențiat sub formă de complexe person Ag-Ac. În nucleul hepatocitelor infectate AgHBc este determinat la aproximativ 10 zile de la infectare.

3) **AgHBe asociat nucleocapsidei**, identificat și ca antigen solubil. Este reprezentat de două tipuri de antigene: *AgHBe1* și *AgHBe2*. Epitopii AgHBe 1 sunt expuși pe suprafața capsidei, iar epitopii AgHBe2 sunt situați în persoana nucleocapsidei, astfel că anticorpii față de AgHBe 1 reacționează numai cu persoana asamblată, iar cei față de AgHBe2 recunosc persoana numai după distrugerea centrului viral. Mutațiile din regiune genomică pre-C/C se întâlnesc rar, aceste secvențe fiind bine conservate. În special, mutațiile în regiunea dată se observă în cazurile cu infecție cronică cu VHB. **AgHBe** este persoana în ser în perioada de incubare, imediat după apariția AgHBs și dispare după 2-4 săptămâni, înainte de dispariția AgHBs. *Prezența AgHBe indică o replicare virală activă.* Persistența îndelungată în ser determină personae I la nefavorabil.

4) **AgHBx** este mai puțin studiat. Posibil este implicat în transformarea oncogenă a hepatocitelor.

5) **ADN-ul viral** – persistența îndelungată indică infecție cronică. **ADN-ul viral** apare în ser odată cu antigenele virale. Dispare din ser la începutul celei de a doua săptămâni a perioadei de stare a infecției acute.

Variabilitatea persoana

Genomul VHB este persoanae 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 după distribuția geografică. Actual, se cunosc **8 genotipuri (A – H)**, care diferă după proprietățile de replicare, după modul de expresie și recunoaștere a epitopilor imuni, la rândul său, diferă după formele de manifestare a infecției. Genotipurile A, B, C și D sunt personae I ant răspândite în Europa Centrală și SUA, pe când genotipurile B și C prevalează în Asia, iar genotipul D se înregistrează în regiunea Mediteraneană și India. Genotipul A și E prevalează în Africa, iar F-H se detectează în America Centrală și de Sud. Genotipurile A și F sunt segregate la rândul său în 2 subgenotipuri, iar B și C în 4 subgenotipuri.

În caz de coinfecție simultană cu diferite variante, recombinări între genotipuri pot avea loc în regiunile pre-core și core al VHB. Mutații minore de *tip shift antigen* pot avea loc în diferite regiuni ale genomului, ele modificând într-un fel sau altul formele infecției. Mutațiile în genotipul VHB pot influența seroconversia AgHBe și, în general, evoluția infecției. La pacienții AgHBe pozitiv, genotipurile A și B sunt mai sensibile la interferon decât genotipul D și C.

Variațiile virale apar mai frecvent în infecția hepatică cronică în urma mutațiilor sau delețiilor genetice în regiunile pre-C/C. Unele mutații pre-C/C se asociază cu hepatite fulminante și fluctuații mari ale aminotransferazelor. În infecții cauzate de tulpini mutante ale VHB, AgHBe poate lipsi.

În cazurile de exces de anticorpi serici (nou-născuți de la mame purtătoare de AgHBs, persoane vaccinate sau cărora li s-au administrat γ -globuline) se determină variante virale mutante *ce scapă de supravegherea imună* și ele pot fi transmise accidental, prin transfuzii sau transplant de organ către alte persoane.

1.2. Diagnosticul de laborator al hepatitelor virale

Pentru depistarea agenților cauzali ai infecțiilor virale se utilizează următoarele metode de diagnostic

A. TESTE SPECIFICE

I. **DIRECTE** - depistarea directă a agentului cauzal;

- **Virusologie** - izolarea agentului propriu-zis - „regula de aur” a diagnosticului de laborator. Metoda este laborioasă și de durată 5-7 zile.

Citologie - studierea agentului cauzal în frotiuri colorate. Este slab sensibilă. Există un anumit subiectivism în aprecierea rezultatelor de către examinator.

- **Imunocitologie** - evidențierea antigenului în frotiuri cu ajutorul anticorpilor specifici (reacția imunofluorescență directă). Este o metodă sensibilă, dar se obțin des rezultate fals pozitive sau fals negative.

- **Metode moleculare biologice** - determinarea unui sector specific al ADN/ARN din genomul virusului (reacția de polimerizare în lanț -PCR). Sunt metode înalt sensibile, se apropie de „standardul de aur”.

- **Metodele serologice** - determinarea agentului cauzal prin metoda imunofermentativă (ELISA).

II. **INDIRECTE** - indirect arată despre prezența antigenului în organism.

Metodele serologice - determinarea anticorpilor formați în procesul răspunsului imun al organismului la pătrunderea agentului infecțios.

Metode serologice clasice

RFC - metoda de fixare a complementului

RIHA- reacția de inhibare a hemaglutinării, etc.

Metode serologice noi

IFA-reacția indirectă de imunofluorescență

ELISA - reacția imunofermentativă, etc.

Avantajul metodelor specifice - posibilitatea determinării nu doar al virusului integru, dar și al unor Ag specifice solubili, separați (în sânge, celule hepatice).

B. TESTELE NESPECIFICE

I. Testele biochimice

- activitatea bilirubinei
- activitatea GGT
- activitatea Fosfatazei Alkaline
- activitatea AST și ALT
- timpul protrombinei
- amoniacul

II. Teste funcționale

Metodele nespecifice oferă posibilitatea să se evite rezultatele fals negative (prezente la metodele directe). În multe cazuri dă posibilitatea de a determina stadiul și caracterul evoluției bolii. Trebuie de recunoscut că nici o metodă actuală de diagnostic de laborator nu permite stabilirea unui rezultat de 100% privind prezența agentului cauzal. De aceea, este necesar de a se efectua 2 sau mai multe metode de diagnostic, deseori se impune efectuarea repetată a investigațiilor de laborator.

Hepatita virală B

Produse patologice necesare: sânge, țesut hepatic recoltat biptic (foarte rar) sau de la necropsie; alte țesuturi (rinichi, splină) - în cazuri excepționale.

A. Examen direct

Nu are utilizare curentă în practica medicală

a) *Prezența antigenelor VHB* poate fi demonstrată pe preparate de țesut hepatic. Deși biopsia este o manoperă riscantă, aceasta se impune atunci când datele clinice și de laborator indică o evoluție severă și necesitatea orientării spre o conduită terapeutică corespunzătoare. Se evidențiază în țesut hepatic prezența AgHBs în citoplasmă și AgHBc în nucleii hepatocitelor prin colorație cu imunofluorescență, imunoperoxidază.

AgHBc - după o prealabilă prelucrare/purificare a preparatelor virale - poate fi vizualizat prin *imuno-electronmicroscopie*. Testul are utilitate limitată, doar în cercetare.

b) *Virionul complet (Dane), particulele sferice sau filamentoză pot fi vizualizate în serul bolnavilor prin microscopie electronică prin colorație negativă.*

B. Diagnostic serologic

Pe motiv că virusul hepatitei virale B nu este cultivat în culturi celulare, iar reproducerea experimentală a bolii are aplicații foarte restrânse, diagnosticul hepatitei B se face prin detectarea în serul bolnavilor **a markerilor de îmbolnăvire**, aceștia fiind preponderent serologici.

Precizăm, că indiferent de multitudinea tehnicilor folosite în decursul anilor, actualmente metodele de bază pentru detectarea markerilor (AG și Ac) sunt de tip imunoenzimatic sau radioimunologic (adaptate în diverse variante și în prezentări comerciale) și metodele moleculare de detecție.

În Moldova tehnica cea mai utilizată este metoda imunoenzimatică.

a) Structuri antigenice sau componente virale

I. AgHBs - este indicator principal al infecției cu VHB.

Se evidențiază, practic prin toate metodele elaborate pentru decelarea antigenelor corpusculare și solubili, cu modificarea lor continuă pe parcursul timpului. Principalele criterii în utilizarea testelor date este: sensibilitate maximă corelată cu o specificitate înaltă, rapiditatea executării și complexitatea, simplitatea executării. Toate metodele utilizate pentru decelarea AgHBs se pot divide în generații

- I generație - reacția de precipitare în gel și modificările ei;
- II generație - reacția de contraimunoelectroforeză, reacția de fixare a complementului (RFC), reacția latex-aglutinare, metoda imunofluorescență, microscopia imuno-electronică;
- III generație - reacția de hemaglutinare pasivă indirectă, reacția radioimună (RIA), metoda imunofermenativă și modificările ei. Sensibilitatea metodelor date de detecție a AgHBs este foarte diferită: de la cea mai mică - circa 5 mg/ml - la reacția de precipitare în gel, cu frecvente reacții fals pozitive, până la cea mai înaltă - 0,1-0,5
- 0,235 ng/ml în reacția imunoenzimatică și radioimună.

Răspândire extinsă de utilizare, atât în investigațiile științifice, cât și în investigațiile clinice au primit metodele de generația a 3.

Tehnicile actuale de rutină includ:

- *ELISA sandwich*, test calitativ de rutină, existând actual numeroase tipuri de kituri comerciale. Sensibilitatea este extrem de mare, de 0,235 - 0,050 ng/ml. Testele pozitive la limită se confirmă prin teste de neutralizare în exces cu Ac anit HBs.
- *RIA* - test sensibil și înalt specific, detectează concentrația >0,1 ng/ml. în RM, actualmente nu se utilizează.

Locul central în ultimul deceniu îl dețin testele imunoenzimatică din motiv că aceste teste au o sensibilitate înaltă, sunt ușor de executat, concomitent permit efectuarea unui număr mare de investigații, dau un răspuns rapid. Însă aceste teste necesită a fi reevaluate prin **teste de confirmare, precum testele de neutralizare a excesului de AgHBs.**

1. **AgHBe**- este determinat în sânge prin ELISA și RIA. Relevă viremie înaltă. În hepatita cronică, este importantă și relevantă pentru apariția/dispariția lui odată cu seroconversia anti-HBe.
2. **ADN-polinereza virală**- este reprezentativă pentru stadiul de viremie și apare în sânge la scurt timp după AgHBs. Poate fi decelat înaintea simptomelor clinice. Confirmarea prezenței în sânge se face prin imunoprecipitare cu Ac anti-HBc.
3. **AgHBe**- nu este decelat în ser (foarte rar poate fi decelat în faza acută), ci numai pe preparate de țesut hepatic.
4. **ADN-VHB** - marker de certitudine al infecției cu VHB și de replicare activă a acestuia, chiar în absența celorlalți markeri (cazuri rare cu AgHBs negativ). Pentru evidențierea acestuia se utilizează următoarele teste:
 - Reacții de hibridizare
 - PCR- amplificarea genomică
 - Secvențierea ADN-HBV

Anticorpi serici specifici

- **Anti-HBs**: anticorpii specifici anti-HBs denotă însănătoșire după boala acută, iar persistența lor determină rezistență la reîmbolnăvire. Anti-HBs sunt prezenți nu numai în serul pacienților cu antecedente de hepatită, dar și la persoanele vaccinate.
- Testul de elecție folosit pentru diagnosticul Anti-HBs este *ELISA sandwich*, realizat cu truse comerciale ce folosesc fie AgHBs obținut din plasma umană infectată, fie AgHBs rezultat prin recombinare.
- **Anti-HBc**: de tip IgM în hepatita acută, apar la interval scurt după AgHBs și persistă în convalescență. La sfârșitul acesteia (aproximativ 1 lună) dispar, comutându-se în IgG HBc și se mențin împreună cu AcHBs întreaga viață.

În hepatita acută în perioada de fereastră serologică IgM HBc se prezintă și ca indicatori de infecție.

În hepatita cronică, pe fondul prezenței AgHBs pot fi decelați Ac anti-HBc de tip IgG, dar și niveluri scăzute de de tip IgM.

Testul de elecție folosit pentru diagnosticul Anti-HBc este ELISA (imunocaptare de IgM din proba de testat și reacție cuAgHBc marcat).

Pentru diagnostic retrospectiv sunt investigați anti-HBc sumar (IgM și IgG).

- **Anti-HBe**: Nu este un marker de supraveghere de rutină. Răspunsul cu anticorpi HBe este important de studiat doar la pacienții cu hepatită cronică B, pentru precizarea apariției seroconversiei, a corelării cu evoluția clinică și a terapiei cu interferon. Ca teste de diagnostic se folosește ELISA (competitivă) sau RIA.

ORDINEA INVESTIGĂRII MARKERILOR pentru diagnosticul hepatitei este următoarea:

- a) Hepatita acută.
 - *la debut*: AgHBs, AgHBe și apariția Ac IgM HBc;
 - *în perioada de stare/convalescență*: AgHBs până la eventuala dispariție, AgHBe și declinul lui, apariția Ac IgM HBc
 - b) **Hepatita cronică** descoperită întâmplător sau cu antecedente de hepatită acută: AgHBs ce persistă peste 6 luni, AgHBe ca element relevant al multiplicării virale și prezența ADN-VHB pentru aprecierea nivelului de replicare virală.
- În situații rare profilul markerilor poate fi incomplet sau neconcludent. Sunt necesare - după eliminarea altor factori etiologici - investigații privind ADN-VHB nu numai în ser ci și în ficat, și în caz de pozitivitate, secvențieri ale acestui ADN.
- Dinamica markerilor, efectuată pe ser prelevate la intervale semnificative de timp, confirmă diagnosticul de infecție cu VHB, formă de boală și pronosticul.

VIRUSUL HEPATITEI DELTA (VHD)

A fost descoperit în 1977, de Rizotto și colab. S-a presupus inițial că este o variantă a VHB. Faptul că este agent infecțios distinct a fost sugerat de prezența Ac anti-VHD la pacienții infectați și de datele ce au rezultat din infecția experimentală la cimpanzei. Studiile ulterioare au confirmat particularitățile unice ale VHD pentru virusurile animale [7, 8].

Clasificare

VHD este înrudit cu virusuri ale plantelor, viroizii, având următoarele caractere comune:

- a) ARN monocatenar circular (observat numai la virusurile plantelor);
- b) mecanism de replicare similar viroizilor;
- c) capacitate de autoclivare și autoreglare;
- d) replicarea are loc datorită polimerazei II celulare.

Se deosebește de viroizi prin:

- a) genom de dimensiuni mai mari (viroizii posedă 250-300 de nucleotide);
- b) necesitatea unui helper pentru propriile biosinteze, spre deosebire de viroizi, care se replică independent.

VHD este satelit **subviral al VHB, acesta din urmă funcționând ca helper** ce-i asigură ciclul biologic.

Caractere morfostructurale

Vizualizat la microscopul electronic, VHD are formă sferică și dimensiuni de 35-38 nm. Genomul este complexat cu o singură proteină virală și învelit cu structuri de suprafață aparținând v. helper.

Genom

În celulele infectate se disting următoarele tipuri de ARN:

a) ARN-ul genomic, **monocatenar**, de 1,7 kb și **circular**, particularitate unică pentru virusurile animale ARN, demonstrată prin denaturare, analiză electroforetică și microscopie electronică.

Deși este circular, datorită complementarității a 70% dintre bazele nucleotidice, structura se pliază pe ea însăși, devenind bicatenară, în formă de bastonaș neramificat.

ARN genomic posedă un domeniu restrâns de tip ribozomal, cu activitate specifică de autoclivare. Structura circulară nu este activă în interiorul celulei, pliarea ARN inhibând reacția de clivare;

b) ARN antigenomic este prezent ca structuri complementare ARN-ului genomic, dar în cantități mult mai mici. Posedă, ca și acesta, un domeniu de autoclivare. În plus, conține numeroase ORF-uri, dintre care ORF 5 codifică proteina HD. Structura circulară nu îi permite translația.

c) ARNm este similar cu ARN-ul antigenomic, dar este poliadenilat. Spre deosebire de ARN-urile genomic și antigenomic, localizate în nucleu, ARNm se găsește intracitoplasmatic, fiind responsabil de translația proteinei HD.

Structurile genomice din izolatele VHD sunt destul de eterogene și este probabil ca la același individ infectat să aibă loc variații genetice, dar până în prezent nu există date concludente.

Proteine virale

Singura proteină codificată de VHD este proteina HD (AgHD sau Ag Delta), fosforilată și cu proprietăți bazice puternice. Se depozitează în nucleii hepatocitelor. În ficat și în serul bolnavilor se întâlnește sub două forme:

a) **Proteina HD mică** (greutatea moleculară 24.000) este esențială pentru replicarea genomului, având proprietatea de a se lega de ARN, capacitatea de a oligomeriza, de a regla poliadenilarea și de a potența autoreplicarea.

b) **Proteina HD mare** (greutatea moleculară 27.000) apare în cursul replicării, domeniul C terminal conținând mai mulți aminoacizi. Este importantă ca regulator al replicării, fiind inhibitor al acesteia. Totodată, determină împachetarea ARN genomic VHD în proteinele „helperului” VHB.

Înveliș viral

Ribonucleoproteina VHD este învelită în proteinele de suprafață ale VHB, S, pre-S 1, pre-S2, dar spre deosebire de particula Dane - proporția de proteine S din învelișul VHD seamănă cu aceea a particulelor subvirale de 22 nm.

Multiplicare virală

a) Atașarea la celulă se realizează prin AgHBs (domeniul pre-S 1), dar - ca și la VHB - nu se cunoaște receptorul celular pentru VHD și modalitatea acestuia de a intra în celulă.

b) Strategia de replicare a ARN este diferită de VHB, fiind similară viroizilor. Sinteza ARN-dirijată de ARN se realizează cu ajutorul polimerazei ARN II celulară, mecanismul fiind de tip rolling-circle. Detectarea în hepatocite de structuri ARN VHD multimerice atât genomice, cât și antigenomice a sugerat că, așa cum se observă la viroizi, structurile multimerice, prin clivare și ligaturare succesivă, sunt prelucrate în structuri monomerică circulară. Siturile de clivare/ligaturare sunt specifice, în poziții fixe nucleotidice.

ARN-ul antigenomic îndeplinește următoarele funcții: 1) servește ca matriță pentru ARN progen; 2) codifică proteina HD (ORF5).

Ciclul de replicare cuprinde o etapă post-transcripțională importantă, de „ARN editing“, de schimbare a unui component nucleotidic în altul. Astfel, ARN VHD la nucleotidul 1012 poate conține fie uridină, fie citozină. Prezența uridinei este specifică unui codon amber de terminare a translației aflat pe ARNm (similar ARN antigenomic), corespunzător unei proteine HD având 195 de aminoacizi. Înlocuirea uridinei cu citozina prelungește translația până la următorul codon, sintetizându-se o proteină mai mare HD, ce are 214 aminoacizi. Modificarea poziției 1012, ce are loc pe ARN genomic și este transmisă la ARN antigenomic, va determina sinteza a două forme de proteină virală cu funcții diferite:

- **p 24 HD** (mică - 195 de aminoacizi) necesară replicării VHD;
- **p 27 HD** (mare - 214 aminoacizi) ce inhibă replicarea, fiind indispensabilă împachetării VHD cu AgHBs.

Pentru replicare, VHD poate utiliza ca helper și alte hepadnavirusuri, ca v. hepatitei veritei (WHV), dar nu v. hepatitei raței (DHBV).

Relații virus - celulă gazdă

Cultivare

A. Culturi de celule

În culturi primare de hepatocite umane, de cimpanzei sau de marmotă, se obține într-un număr mic de celule replicarea genomului VHD, limitat la un singur ciclu replicativ și nu cultivare propriu-zisă, cu eliberare de progeneri infectanți. Replicarea VHD ca atare nu necesită prezența de helper.

Prin transfecție de ARN-VHD sau cADN VHD se obține sinteză de virion complet numai în prezența proteinelor de suprafață ale VHB.

B. Animale

Cimpanzeul - hepatita determinată de VHD analoagă celei umane se poate reproduce fie prin inoculare la cimpanzei susceptibili - cu produse patologice, de ser de la purtători cronici umani conținând VHB și VHD - realizându-se o coinfecție, fie la cimpanzei purtători de VHB, de ser conținând VHD, obținându-se suprainfecție. Boala experimentală poate avea o evoluție moderată sau severă, cu transaminaze serice crescute și o prezență de AgHBc și AgHD în hepatocite. În coinfecție, detectarea AgHD este posibilă numai după ce AgHBs apare în ser. Răspunsul în Ac anti-HD este de tip Ac IgM, tranzitoriu și cu titruri mici. Hepatita consecutivă suprainfecției tinde să fie mai gravă, observându-se pentru perioade scurte diminuări ale markerilor de infecție cu VHB.

Marmota - este susceptibilă la VHD dezvoltând o îmbolnăvire similară cimpanzeilor. Infecția se dezvoltă numai în prezența WHV cu rol de helper, înlocuind VHB.

Șoarecii infectați experimental - nu fac boala. În hepatocite, în absența helperului VHD are un singur ciclu de replicare AgHD fiind detectat în nucleii hepatocitelor (colorație cu imunoperoxidază).

Diagnostic de laborator

Produse patologice necesare: sânge, țesut hepatic recoltat la biopsie.

A. Examen direct

- *Prezența antigenelor VHD* se pot evidenția în probele biotice în nucleul și citoplasma hepatocitelor infectate.

- ARN VHD se detectează prin hibridizarea *in situ*, dar nu este mai sensibilă ca testele de mai sus.

B. Examen serologic

În serul bolnavilor sunt detectați **markerii infecției cu VHD:**

a) *antigenul viral* al VHD (AgHD) în ser se evidențiază prin metodele RIA, ELISA și Western-blot;

b) *anticorpi anti-HD* - de tip IgM și IgG sunt detectați prin ELISA sau RIA.

c) *ARN VHD*. ARN VHD se detectează prin *metoda PCR* sau prin *hibridizarea in situ*. Prezența ARN VHD în ser este indicator de viremie. ARN-VHD se depistează în sânge în toate variantele HVD Coinfecție și HVD Suprainfecție. Indicarea ARN- VHD în sânge și mai ales în biotatul ficatului prezintă metoda de elecție a diagnosticului de HVD, comparativ cu testele serologice.

În hepatita acută rezultată prin *coinfecție* se va urmări apariția AgHD în prima perioadă de boală, apoi aceea a anti-VHD IgM și anti-HBc IgM (marker de infecție cu VHB). În coinfecție, prezența anti-VHD IgM este tranzitorie.

Consecutiv, *suprainfecției*, se va constata că *markerii infecției cu VHD se vor suprapune markerilor indicatori de infecție cronică cu VHB*. Astfel, AgHBs existent în ser i se va adăuga prezența AgHD, anti- HD IgM și anti-HD IgG. Anti-HD IgM poate persista perioade îndelungate. Caracteristic este absența de anti-HBc.

În hepatitele fulminante, markerii VHD nu sunt detectabili în ser, ci numai în hepatocite.

Etiologia și diagnosticul de laborator al hepatitei virale C

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), astenic (somniază ori insomnie, cefalee moderată, oboseală, fatigabilitate), și artralgie (dureri în articulații).

Hepatita virală C acută (HVCA) constituie o problemă majoră de Sănătate Publică. Circa 200 milioane de persoane, aproximativ 3% din populația mondială, sunt infectate cu virusul hepatic C (VHC), iar 3-4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual. 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, amanifestă (deci din 100 de persoane care au contractat virusul C, forma acută se întâlnește în 20% din cazuri). HVCA pe parcursul mai multor ani era inclusă în hepatita „non-A non-B” până la depistarea în a.1988 de o echipă de cercetători de la firma "Chiron" a unui nou virus cu tropism hepatic specific VHC [2, 3].

Etiologie. Virusul hepatic C a fost descoperit în a.1988 de o grupă de cercetători în frunte cu M. Houghton și Choo Q.L., utilizând noi metode molecular-biologice [34] în plasma cimpanzeilor infectați cu acest virus. La cimpanzeii infectați, ARN-VHC devine detectabil în sânge la 3 zile după inoculare [3, 23, 34, 80, 99, 141]. Drept consecință a descoperirii VHC, a devenit posibilă identificarea și exprimarea antigenului nestructural al acestuia, permițând astfel elaborarea unui test serologic pentru identificarea anticorpilor anti-VHC [37,232].

VHC este un hepacivirus ARN (monocatenar) mic cu diametrul de 40-60 nm din familia **flaviviridae**. Cele mai apropiate virusuri umane de VHC sunt: virusurile GB (GB-A și GB-B) și G (VHG), virusul febrei galbene și virusul denga [194].

Genomul VHC este reprezentat de un lanț ARN-pozitiv. Lungimea ARN-HCV este de 9,4 Kb (Kilobaze) și cuprinde o regiune de 5' noncodantă (NCR), o singură structură deschisă de citire

(ORF) de aproximativ 9000 nucleotide (903-9099 baze), și o regiune scurtă de 3' NTR.

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

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

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

În hepatita cronică cu VHC, ARN-VHC este detectat în mod constant în cursul infecției.

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

Replicarea VHC poate fi crescută și joacă un anumit rol în progresia afectării hepatice. Anticorpii anti-VHC rămân pozitivi la acești pacienți timp de mulți ani. VHC este heterogen, iar secvențializarea regiunii NS5 a diferențiat 6 genotipuri (grupuri majore 1-6), cu subtipurile filogenice a,b,c, pentru care există 2 clasificări [54,148,221,231]:

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

Simmonds notează genotipurile: 1', 1b, 2', 2b, 3', 3b, 4, 5, 6 [50,141]. Okamoto a clasificat VHC în grupuri, subgrupuri, subtipuri, izolate și quasispecii. El descrie 9 grupuri, 23 subgrupuri, 52 izolate în revista "Intervirology", 1994 [126].

Genotipurile condiționează severitatea bolii și face posibilă infectarea în 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, care 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 4×10^{10} - 1×10^{13} copii cu $T_{1/2} = 1,5-4,5$ ore cu turnover-ul de 97-99,9%, ceea ce înseamnă că într-o singură zi întreaga populație a VHC se reînnoiește. În comparație cu virusul HIV (numărul noilor virioni apăruți depășește 10 miliarde zilnic; circa 30-50% dintre virionii existenți la un moment dat provin din celulele infectate în ziua precedentă; durata medie a unui ciclu replicativ al HIV in vivo este de 1,2 zile; timpul necesar formării unei noi generații virale este pentru HIV de 2,6 zile). VHB are o rată de replicare înaltă, zilnic producându-se 10^{10} - 10^{13} virioni. Turnover-ul ($T/2$ pool-ului seric) VHB este de 1-2 zile.

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

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

Genotipul 1b (72%) este cel mai frecvent pentru Europa, SUA și Australia și determină infecții posttransfuzionale, recurente la persoane cu transplant hepatic și cu viremii înalte, modificările citopatice favorizând evoluția cirogenă. În Republica Moldova cel mai frecvent genotip este 1b: 95,5% și 97,8% [50]. Genotipul 1 este asociat cu o formă mai severă de maladie hepatică, cu rate mari de cronicizare cu un risc mare de dezvoltare a carcinomului hepatocelular, transplantului hepatic și răspuns moderat la tratament cu interferoni [20,30,31,32,152,153,159,210].

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

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

Diagnosticul infecției cu VHC se determină în baza datelor clinice, epidemiologice și investigațiilor de laborator (molecular-biologice, serologice și biochimice).

Datele clinice: debut lent, simptome de oboseală, fatigabilitate, greață, uneori vomă, dureri în rebordul costal drept, dureri în articulații. Datele epidemiologice semnificative, dacă există o anamneză parenterală etc. Modificările biochimice cu hipertransaminazemie de 10-15 ori față de normă, teste de disproteinemie, concentrația protrombinei și altele de rând 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 de 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 echivalenți 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 nonresponderi la tratamentul antiviral. Tehnicile foarte sensibile de tipul amplificării mediate de transcripție se caracterizează printr-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 deține un rol determinant în ghidarea terapiei antivirale și în predicția răspunsului. Până în prezent au fost unele încercări de a determina

genotipurile ce circulă în Republica Moldova în cadrul unui studiu în care au fost încadrate mai multe republici din fosta URSS, tipul 1b fiind depistat în 68,9% din cazuri.

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

Primele test-sisteme C "Ortho Antibody to Core Antigen (Murini Monoclonal) ELISA Test Sistem" și Imucheck F-HCV Ag Core Kokusai) pentru determinarea Ag Core VHC au apărut în a. 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 a pus în evidență 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 V, Haykawa T et ol. Am. J. Gastroenterol, 1999, Aug], anticorpii 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-a au inclus 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).

Anticorpii 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), anticorpii 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.

Pentru 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** [136,223,231].

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 scopul evitării 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. În literatură sunt prezentate date controversate în depistarea anticorpilor către proteinele structurale și nestructurale. M.Mihailov susține că anticorpii față de proteinele NS5 sunt depistați primii, iar către NS4 în faza acută nu se depistează. T.Cernabrovkina constată, că anticorpii

către NS4 și NS5 în HVCA nu se depistează, iar în HVCC au fost depistați în procent mare către antigenele core, NS3, NS4 și NS5.

E. Mihailova, în caz de persistență a virusului hepatic C, confirmată prin decelarea de ARN-VHC, a constatat că erau depistați anticorpii către proteinele structurale și nestructurale.

Bibliografie

1. Spînu C., Iarvoi P., Holban T., Cojuhari L. Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, tratament și profilaxie), monografie "Tipografia Centrală", Chișinău, 2008, 200 pagini.

2. Pânteu V., Spînu C., Cojuhari L., Cebotărescu V. Hepatita virală C acută. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vîrstă tînă și medie, monografie "Tipografia Sirius" SRL, Chișinău, 2009, 108 pagini.

3. Pânteu V. Hepatitele virale acute și cronice, actualități, monografie "Tipografia Sirius" SRL, Chișinău, 2009, 224 pagini.

4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации Аналитический обзор, 8 выпуск, под редакцией академика РАМН, профессора В. И. Покроского члена корреспондента РАМН, профессора А. Б. Жербуна, Санкт - Петербург, 2011, 116 с.

5. pânteu V. Hepatitele virale B, C și D acute și cronice, particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, Evoluție și tratament, monografie "Tipografia Sirius" SRL, Chișinău, 2011.

6. Spînu Ig., Spînu C., Pânteu V., Holban T., Chintea P., și alții. Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale, monografie "Tipografia Sirius" SRL, Chișinău, 2012, 128 pagini.

7. Elvira Sînziana Ciufecu. Virusologie Medicală "Editura Medicală Națională", București, 2003, 941 pagini.

8. Dumbarva Vlada-Tatiana. Bazele hepatologiei, Chișinău, 2010, volumul I (compendiu pentru studenți și rezidenți), "Tipografia Sirius SRL", 400 pagini

Capitolul II

2. PATOGENEZA, PARTICULARITĂȚILE CLINICE DE EVOLUȚIE, DIAGNOSTICUL CLINIC ȘI TRATAMENTUL ÎN HEPATITE ACUTE.

Tiberiu Holban

2.1. Patogeneza, particularitățile clinice de evoluție și diagnosticul clinic în hepatitele virale B, C și D

Patogeneză

Modelul general al patogenezei hepatitelor virale, cu unele particularități în funcție de etiologie este asemănător. După pătrunderea în organism are loc multiplicarea virusurilor. VHC se multiplică în mononuclearele circulante, iar VHB și VHD primar se multiplică intrahepatic. Din aceste focare virusurile pătrund în sânge și se dezvoltă viremia. Se produce diseminarea hepatică și multiplicarea virusului în hepatocite. Are loc activarea reacțiilor de apărare contra infecției cu implicarea sistemului imun celular (macrofage, limfocite T și B) cu eliberarea de citokine (IL, interferoni și al.) și formarea de anticorpi specifici contra antigenelor virale circulante și intracelulare.

În HVC și D multiplicarea virusului în hepatocite duce nemijlocit la distrugerea lor, virusurile având acțiune citopatică directă.

În HVB și C pe membrana hepatocitelor are loc expresia antigenelor virale, alături de propriile antigene de histocompatibilitate HLA de tipul I. Aceste celule devin ținta reacțiilor de apărare celulară și umorală, suferind o agresiune indirectă, secundară din partea acestora (citotoxică prin limfocite NK, T-citotoxice mediate prin complexe imune, CD8 – supresoare) și inflamatorie la care participă macrofagele și celulele limfoplasmocitare ce infiltrază spațiile periportale și perilobular.

Eradicarea infecției cu VHB este determinată de dezvoltarea unui răspuns imun humoral și celular coordonat și eficient contra proteinelor virale. Anticorpii produși de celulele plasmatiche derivate din celulele B antigenspecifice, care recunosc de obicei, antigenele virale în confirmarea lor nativă și sunt primele responsabile pentru neutralizarea particulelor virale libere. Limfocitele T- citotoxice, care recunosc antigenele virale endogene în formă de peptide scurte asociate cu antigenele umane leucocitare (HLA) de tip I de pe suprafața hepatocitelor infectate și sunt principalii realizatori ai eliminării virusului din celule. Ele pot realiza aceasta cel puțin prin 2 mecanisme diferite: 1). atașarea directă de membrana celulară, cauzând declanșarea apoptozei în celulele infectate și 2). eliberarea de interleukine solubile care acționează în direcția diminuării expresiei genelor virale, ducând la eliminarea virusului situat intracelular, fără distrugerea celulei infectate. Atât mecanismul humoral, cât și cel citotoxic sunt mai mult sau mai puțin strâns regulate prin efectul helper al celulelor T, purtătoare a markerului CD4, care recunosc antigenele virale exogene eliberate sau secretate de celulele hepatice sub formă de peptide cu lanț scurt asociate cu moleculele HLA de clasa I din compartimentul endosomal a celulelor antigen-prezentatoare ca limfocitele B, macrofagele și celulele dendritice.

Virusul hepatitei B este un virus noncitopatic, în acest sens pledând și existența de purtător cronic fără prezența de leziuni parenchimatose hepatice și existența infiltratului inflamator cu celule mononucleare în hepatita cronică.

Replicarea VHB parcurge mai multe etape:

- primul stadiu al infecției este reprezentat de atașarea și penetrarea virusului în hepatocit. Legarea de membrana plasmatică hepatocitară se realizează prin regiunile pre-S1 și pre-S2,
- După penetrarea virusului în celulă au loc îndepărtarea anvelopei virale și eliberarea nucleocapsidei în citoplasmă;
- Nucleocapsida este transportată în nucleul celular, iar la nivelul nucleului are loc sinteza ADN-ului complet dublu catenar și formarea ADN-ului circular închis covalent (cccADN). Acesta se organizează la nivelul nucleului în nucleozomi, formând micromozomi;
- Transcrierea cccADN produce ARN pregenomic, care servește ca matriță pentru reverstranscriere, ca și mARN pentru producerea proteinelor nucleocapsidei și a polimerazei;

- ARN pregenomic, proteinele nucleocapsidice și polimeraza sunt încapsulate în particule core, în interiorul cărora are loc reverstranscrierea, formându-se catena minus ARN, urmată de sinteza catenei plus ADN;
- Nucleocapsida care conține ADN matur circular poate trece prin reticulul endoplasmatic sau aparatul Golgi, unde structura virală se completează cu proteinele anvelopei și virusul este exportat din celulă prin transport vezicular. O parte din nucleocapsidă reintră în ciclul replicativ, fiind transportată înapoi în nucleul celulei, unde se completează sinteza catenei plus și se formează cccADN, contribuind la menținerea unui rezervor de matrice transcripțională în celulă, fără de a mai fi nevoie de noi cicluri de reinfecție celulară; prin procesul de diviziune celulară a hepatocitelor infectate, infecția se propagă și la hepatocitele fiice.

Din punct de vedere evolutiv, infecția cu VHB parcurge 4 stadii: 2 stadii replicative și 2 stadii integrative.

În *stadiul I (faza replicativă de toleranță imună)*, toleranța imună a gazdei față de VHB permite o replicare virală continuă fără manifestări clinice evidente: ALAT este în limitele normale. Acest stadiu se descrie la pacienți anterior sănătoși și este asociat cu perioada de incubație. Durează aproximativ 2-4 săptămâni.

În *stadiul II (faza replicativă a clearance-ului imun)*, răspunsul sistemului imun al gazdei este direcționat, prin stimularea LT-citotoxice/supresoare (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 III (faza integrativă, faza de replicare joasă) debutează atunci când replicarea virală începe să scadă semnificativ, ca răspuns la amorsarea răspunsului imun al gazdei. AgHBc dispăre, apar AcHBc, nivelul ADN-VHB scade rapid, iar ALT revine la normal, în timp ce AgHBs rămâne pozitiv mult timp.

Stadiul IV (faza integrativă) este asociat cu răspunsul total imun al gazdei față de VHB, ceea ce conduce la clearance-ul AgHBs și la apariția anti-HBs. 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, care poate evolua în ciroză și carcinom hepatocelular. În numeroase infecții virale celulele B produc anticorpi, care duc la eliminarea virusului circulând protejând organismul de o eventuală reinfecție.

VHC scapă de răspunsul imun umoral dacă replicarea virală masivă nu permite neutralizarea VHC de către anticorpii specifici după o infecție primară. Deși anticorpii specifici au rol în împiedicarea pătrunderii virusului în celule, aceștia nu sunt capabili de a-l elimina din celulele infectate. Cea mai probabilă explicație pentru ineficiența anticorpilor de a elimina VHC este rata mare a mutațiilor, în special în regiunile cu variabilitate mare (E1 și E2.) Calitatea răspunsului imun are un rol major în evoluția infecției cu VHC datorită abilității sale de a recunoaște și a elimina virusul din celulele infectate. Acest răspuns imun este mediat de celulele T Helper CD4+ și celulele T citotoxice CD8+. Răspunsul celulelor T CD4+ este diferențiat în funcție de celulele T helper tip 1 (Th1) și celulele T helper Tip 2 (Th2). Progresia bolii sau eliminarea infecției depinde de ponderea pe care o are răspunsul celulelor Th1 sau Th2. Pacienții cu infecție acută cu VHC care prezintă o evoluție autolimitantă dezvoltă un răspuns Th1 foarte intens și un răspuns Th2 slab/chiar absent. Pacienții cu infecție cronică cu VHC prezintă un răspuns Th2 predominant și un răspuns Th1 slab.

Evoluția clinică și diagnosticul hepatitelor virale B,C,D acute

Clasificarea hepatitelor virale utilizată în practica clinică este următoarea:

I. După etiologie:

- 1) HVA; 2) HVB; 3) HVC; 4) HVD; 5) HVE și alte provocate de VHG, TTV, sen-virus etc.

II. După formele clinice:

- 1) Icterice :
 - a) tipice citolitice;
 - b) citolitice cu sindrom colestatic;
 - c) colestatice.
- 2) Atipice:
 - a) subclinice;
 - b) anicterice;
 - c) fruste;
 - d) inaparente;
 - e) portaj.

III. După gravitate:

- ușoare;
- medii;
- severe;
- fulminante.

IV. După evoluția clinică:

- a) acute (până 3 luni);
- b) trenante (3-6 luni);
- c) cronice (peste 6 luni).

Hepatitele virale B,C și D au o gamă foarte largă de manifestare a infecției, începînd cu infecția inaparentă, continuînd cu hepatita acută cu evoluție autolimitată pînă la forme grave și ajungînd la infecția persistentă din hepatita cronică sau ciroza hepatică. Ultima formă posibilă de manifestare a infecției cu VHB, VHC și VHD este reprezentată de carcinomul hepatocelular. Intensitatea maladiei depinde de doza particulelor virale care pătrund în organism, de vârsta la care persoana s-a infectat, de faza în care infecția este depistată și nu în ultimul rînd, de răspunsul imun al persoanei.

Hepatite virale acute în majoritatea cazurilor au o evoluție ciclică, fiind delimitate următoarele stadii ale maladiei:

- perioada de incubație;
- perioada preicterică;
- perioada icterică cu faza de creștere a icterului, perioada de stare, faza de descreștere a icterului;
- perioada de convalescență.

Perioada de incubație durează în HVB acută 45-180 zile, în HVC acută – 7-180 zile, în HVD acută – 30-180 zile.

La culegerea anamnezei este necesar de precizat datele epidemiologice (contact cu persoane infectate, cazuri de hepatite virale în familia pacientului, date despre efectuarea imunizării active contra HVB, situația epidemiologică la hepatite virale B,C,D în zona geografică).

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 artralgie). Artralgiiile se întîlnesc în 25-30% din cazuri, fiind moderate și mai accentuate seara. Durerile apar în diverse articulații, uneori fiind simetrice, se prezintă ca o manifestare alergică, constînd din formarea de complexe imune circulante.

Ca o manifestare alergică se prezintă și erupțiile cutanate sub formă de urticarie și erupții purpurice. Temperatura, de regulă, este normală, mai rar se întîlnește (30-40% din cazuri) febra moderată pînă la 37,5°C și foarte rar (15%) pînă 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 coleastăză). Frecvent maladia debutează printr-un sindrom mixt. Durata perioadei preicterice în HVB

acută este de la 5 zile pînă la 2 luni, în HVD coinfectie de obicei 5-6 zile; suprainfecție - 2-3 zile, în HVC - 1-2 săptămîni. *Perioada preicterică* lipsește doar la 5% din bolnavi.

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 începe cu un subicter scleral, a mucoasei sublingvale, a palatinului dur și moale, apoi pe tegumente. Icterul devine vizibil la un nivel al bilirubinei totale în sânge de peste 30-35 mmoli/l. Perioada icterică are stadiile 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 săptămîna 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. În HVB și HVC - temperatura este, de obicei, normală. În HVD temperatura poate fi ridicată. *Perioada de creștere a icterului durează în HVB și HVD 2-3 săptămîni, iar în HVC- 1-2 săptămîni.* Icterul este mai pronunțat în HVB și HVD și se menține un timp mai îndelungat în HVB, HVC și HVD decît în HVA. Hepatomegalia (ficatul este uniform mărit de volum, are consistență elastică, este ușor sensibil la palpate, suprafața este netedă, marginea inferioară este rotunjită și se poate palpa la 2 - 4 cm sub rebordul costal), iar la o parte de bolnavi fiind însoțită de splenomegalie.

Pruritul cutanat și alte semne ale colestazei intrahepatice (scaun aolic, urina hiperchromă, icterul intens) mai frecvent se manifestă în HVB, HVC, HVD. În perioada de stare a HVD - febră, splenomegalie frecvent ascită, dureri în rebordul costal drept, evoluție multifazică. Uneori, mai ales în cazuri grave, apar semne hemoragice (peteșii, hemoragii nazale, gingivale, menstruații abundente). Durata perioadei icterice este de 3-4 săptămîni, iar uneori se menține 5-6 și peste. Perioada de convalescență durează săptămîni și luni de zile (circa 6 luni) în caz de evoluție favorabilă a maladiei cu însănătoșire.

Hepatite fulminante

La 1 - 2 % din adulții cu hepatită B acută se dezvoltă o hepatită fulminantă, pentru care rata mortalității este între 60 și 90% și prezintă o urgență majoră. Cea mai gravă formă a hepatitei virale, caracterizată histologic, printr-o necroză masivă hepatică, brusc instalată, iar clinic și biochimic prin tabloul de insuficiență hepatică acută, cu evoluție rapidă spre comă și sfîrșit letal. Un indice al evoluției severe a bolii este scăderea protrombinei sub 50%.

Stadiile comei hepatice în hepatitele virale B,C,D acute sunt următoarele.

I. Prodrom de comă. Stare de agitație psihică cu dezorientare ușoară. Vorbire nedeslușită. Tulburări ale somnului (somnia nocturnă, insomnia nocturnă). Asterixis (flappingtremor) = tremurări fine ale degetelor. Reflexe prezente. Foetor hepaticus. Sindrom digestiv intens (anorexie și vărsături). Ficatul scade ca volum. Teste de coagulare prăbușite. Modificările EEG mai des lipsesc.

II. Precomă. Stare de confuzie accentuată. Bizarerii psihice. Halucinații. Delir. Agitație neuropsihică, uneori extremă, nebunia hepatică. Tremurături. Reflexe prezente. Matitatea hepatică s-areduș notabil. Foetor hepaticus intens. Modificările EEG sunt moderate.

III. Comă (excitabilă). Comă instalată, cu somn profund, din care bolnavul poate fi trezit (răspunde la excitanți externi). Vorbire incoerentă. Tonus muscular crescut (rigiditate). Tulburări de reflexe. Ficatul este mult redus ca volum (greu percutabil). Sindrom hemoragic posibil. Modificările EEG sunt pronunțate.

IV. Comă profundă, din care bolnavul nu poate fi trezit. Inexcitabilitate completă. Fără mișcări active. Pierdere reflexelor și acontrolului sfincterilor. Ficatul este mult redus ca volum (greu percutabil). Sindrom hemoragic posibil. Insuficiență renală. Hipertermie și tahicardie (terminale). Modificările EEG sunt foarte pronunțate.

Diagnosticul biochimic al hepatitelor virale B,C și D se bazează pe depistarea a 4 simptome biochimice majore, care caracterizează esența modificărilor patologice din ficat:

- sindromul citolitic, caracterizat prin creșteri însemnate ale activității fermenților citolitici ca ALAT, AsAT, γ -GTP, aldolaza, izocitratdehidrogenaza etc;
- Sindromul colestratic, caracterizat prin creșterea nivelurilor bilirubinei generale (pe contul ambelor fracții), fosfatazei alcaline, β -lipoproteidelor, colesterolului etc;
- Sindromul de inflamație mezenhimală, caracterizat prin creșterea probei cu timol, fracției γ -globulinelor, diminuarea probei cu sublimat;
- Sindromul de insuficiență a factorilor de coagulare, care sunt sintetizați în ficat: indicele protrombinei, fibrinogenul, proaccelerina, proconvertina etc.

Diagnosticul specific al hepatitelor virale acute se bazează pe depistarea în ser a markerilor virali, care reprezintă antigene virale, anticorpi către aceste antigene din clasa imunoglobulinelor M și G, acizi nucleici (ADN sau ARN) virali, precum și alte structuri virali.

În hepatita virală B acută diagnosticul se bazează pe depistarea AgHBs, însoțit de anti-HBc IgM, care sunt anticorpi de fază acută și reprezintă al doilea marker ca importanță în HVB acută. Diagnosticul de hepatită virală B acută poate fi precizat prin prezența anti-HBcIgM și în lipsa depistării AgHBs (hepatită virală B (AgHBs-negativă). De asemenea în HVB acută pot fi testați AgHBe, anti-HBe, anti-HBs (forme grave și fulminante), ADN-VHB, ADN-polimeraza.

În hepatita virală C acută se depistează anti-HCVIgM, anti-HCV (apar de obicei peste 1-2 luni de la debutul maladiei), precum și ARN-VHC, care poate fi testat în reacția de polimerizare în lanț (PCR).

Pentru hepatita virală D (delta) coinfecție este caracteristică prezența markerilor AgHBs, anti-HBcIgM și anti-DeltaIgM, în lipsa anti-HBcIgG. În hepatita virală D (suprainfecție) se depistează AgHBs, antiDIgM, și anti-HBcIgG, lipsind anti HBcIgM. În caz de infecție cu virusul Delta în unele cazuri se impune testarea ARN-VHD.

Formele atipice ale hepatitelor virale sunt următoarele:

1. **Forma frustă** se caracterizează prin subicter scleral moderat și de scurtă durată. Celelalte semne clinice sunt puțin pronunțate. Toți bolnavii prezintă hepatomegalie, devieri ale indicilor biochimici și confirmare serologică.
2. **Forma anicterică** se caracterizează prin lipsa icterului. Semnele clinice sunt puțin pronunțate. Hepatomegalia se depistează la 95-97% bolnavi, iar nivelul bilirubinei totale este normal, la 50-60% înregistrându-se creșteri ale fracției directe.
3. În **forma subclinică** pacientul se consideră sănătos. Se depistează la examinarea persoanelor care au fost în contact cu bolnavi, în focare. Este caracteristică lipsa semnelor clinice, lipsa hepatomegaliei, creșterea activității fermenților citolitici (1-2 săptămâni), morfologie în ficat se depistează citoliza.
4. În **formele inaparente** persoanele se consideră absolut sănătoase, nu prezintă semne clinice. Nu sunt creșteri ale activității fermenților citolitici și doar investigațiile serologice confirmă diagnosticul.

5. Purtători de virus (Portaj). La purtători de AgHBs simptomatologia clinică, modificările morfologice și biochimice sunt absente. Pentru medicul clinician este foarte important de a diferenția pe adevărații purtători „portaj sănătos” de bolnavi de hepatită virală B cronică, unde manifestările clinice sunt sărace. Gena HBs se integrează și este exprimată, dar nu induce reacții imune. Nu există, în mod obișnuit, o producție de anticorpi anti HBs la un titru semnificativ, din cauza unei supresii active prin limfocitele T specifice.

Forma icterică cu sindromul de coleastă se depistează în 5-10% din cazuri. Se caracterizează prin prezența simptomelor de coleastă (icter pronunțat, prurit cutanat, subfebrilitate) și modificarea substantială a indicilor biochimici (bilirubina, ALAT), iar fosfataza alcalină crește moderat.

Forma icterică colestatică se întâlnește rar, la 0,5-1% din pacienți. Icterul (determinat de bilirubinemie înaltă) se menține peste 30-40 zile. Se caracterizează prin prezența simptomelor de coleastă, în prim-planul tabloului clinic fiind pruritul cutanat, care cedează greu, subfebrilitate, creșterea VSH și a fosfatazei alcaline.

Gravitatea unei hepatite virale B, C, D acute

În practica clinică este important de a stabili gravitatea unei hepatite virale acute pentru a prescrie tratamentul adecvat. De aceea gravitatea trebuie apreciată deja în timpul primul contact cu bolnavul în baza unui complex de date. Au importanță intensitatea sindromului de intoxicație, prezența sindromului hemoragic, factorii agravanți, criteriile de laborator.

1. **Sindromul de intoxicație.** Intoxicația este o manifestare a reacției organismului la acumularea și circulația toxinelor. Spre deosebire de icter, intensitatea căruia poate fi apreciată după nivelul bilirubinei, intensitatea intoxicației poate fi apreciată doar clinic.

Evidența și aprecierea gradului de intoxicație se efectuează în baza acuzelor (slăbiciune generală, fatigabilitate, lipsa apetitului, grețuri, vărsături, cefalee, vertijuri, dereglarea somnului). Sunt informative starea de depresie, labilitatea psihică.

2. **Sindromul hemoragic** este maxim în hepatita fulminantă. Devoluează grav – hemoragii subcutanate, conjunctivale, gingivale, nazale, uterine, microhematurie, mai rar intestinale. În forme ușoare – lipsește.

3. Factori agravanți:

- mixt – hepatite;
- narcomanie;
- alcoolism;
- alimentație proteică insuficientă, disbalansat;
- afecțiuni medicamentoase hepatice;
- factori ecologici;
- vârsta de până la 1 an;
- vârsta înaintată;
- factori genetici, prezența HLAB18;
- efort fizic, alcool în perioada de debut a maladiei;

4. **Criterii de laborator.** De obicei, bolnavii care dezvoltă o formă mai gravă de hepatită prezintă un icter mai intensiv, manifestat prin nivel mai ridicat al bilirubinei generale. Cei mai informativi indici de laborator ai gravității unei hepatite virale acute sunt cei care caracterizează sistemul de coagulare: protrombina (factorul II), proaccelerina (factorul V), proconvertina (factorul VII). Cea mai mare importanță practică are indicele protrombinic.

Tabel 1. Diagnosticul diferențial al hepatitelor virale acute

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Etiologie	virusul hepatitei B ADN, din familia Hepadnaviridae	virusul hepatitei A, tARN, din familia Picornaviridae	virusul hepatitei C, tARN, din familia Flaviviridae	virusul hepatitei D, tARN, al cărui înveliș este reprezentat de AgHB care îi asigură protecție externă
Sursa de infecție	omul bolnav	omul bolnav	omul bolnav	omul bolnav
Mecanismul de transmitere	transmisiv	fecalo-oral	transmisiv	transmisiv
Căile de infectare	<ul style="list-style-type: none"> ✓ manopere parenterale prin transfuzii sanguine și utilizarea seringilor; ✓ prin transplant de organe ✓ prin contact heterosexual sau homo-sexual ✓ perinatală ✓ prin contact habitual restrâns 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ alimentară ✓ hidrică ✓ habituală (contact direct și indirect) ✓ prin sânge, excepțional, doar perioada de virem 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ căile de transmitere sunt aceleași ca la HVB cu anumite particularități ✓ un procent mai ridicat de transmitere prin transplant de organe ✓ risc mai mic de transmitere pe cale verticală și sexuală 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ căile de transmitere sunt aceleași ca la HVB.
Sezonalitate	nu este caracteristică	mai ales în sezonul de toamnă-iarnă, cu o periodicitate de 5-6 ani	nu este caracteristică	nu este caracteristică
Vârsta	toate grupele de vârstă dar frecvența cazurilor este mai mare la adulți	morbiditatea predomină în grupul de vârstă 1-15 ani	frecvența cazurilor este mai mare la adulți	frecvența cazurilor este mai mare la adulți
Perioada de incubație (zile)	45 – 180	7- 50	7 -180	30-180
Perioada prodromală (preicterică)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ se instalează mai insidios decât în cazul hepatitei virale A ✓ durează aproximativ 2-3 săptămâni 	durează 1-10 zile este caracteristic sindromul pseudogripal și dispeptic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ majoritatea cazurilor rămân inaparente. ✓ cazurile simptomatice prezintă debut gradual al elementelor clinice fiind discrete. 	se remarcă prin severitatea manifestărilor clinice
Tipul de debut caracteristic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ frecvent pseudoreumatismal sau cu erupții cutanate asociate sindromului dispeptic și/sau astenic 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ acut ✓ este dominat de manifestări generale tipice infecțioase (început cu un sindrom sistemic de tipul gripei: febră, dureri de cap, durere în oboseală) și tulburări digestive 	treptat	<ul style="list-style-type: none"> ✓ acut. ✓ sunt caracteristice sindroamele astenovegetative, artralgie, dispeptice

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Febra	subfebrilitate	38-39°C în primele zile ale maladiei	subfebrilitate	38-39°C
Exantemul	urticării	absent	posibil	posibil hemoragic
Perioada de stare (icteric)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ lipsa ameliorării stării generale cu apariția icterului ✓ creșterea și cedarea treptată a intensității icterului timp de aproximativ 4-6 săptămâni ✓ este posibilă apariția manifestărilor extrahepatice: a dermatita, fenomene clinice asemănătoare bolii serului, artrite, crioglobulinemia, vasculita, poliarterita nodulară, glomerulonefrită, anemie aplastică 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ în marea majoritate a cazurilor simptomatologia se remite, bolnavii redevin apetenți, fără acuze subiective ✓ este adesea însoțit de icter (50 până la 80% de cazuri la adulți) ✓ durata icterului este de 2-4 săptămâni (frecvent mai prelungită la adulți) ✓ evoluția este mai ușoară la copil, periodică și ondulantă la adult care pot apărea și forme colestazice foarte rare, forme fulminante) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ sunt prezente sindromul astenic și manifestări dispeptice minime ✓ mai puțin de 25% din cazuri evoluează cu icter ✓ cel mai frecvent, evoluția este ondulantă, cu repetate recăderi, spre cronicizare rapidă ✓ frecvent, datorită mecanismelor autoimune, apar manifestări extrahepatice: vasculita, crioglobulinemie, sialadenita, xerostomie, porfiria, tiroidita, glomerulonefrita, limfoame 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ obișnuit sunt prezente două pusee de simptome clinice, cărora le corespund două episoade de citoliză crescută, separate de un interval de 2-3 săptămâni ✓ riscul crescut în caz de infecție este dat de posibilitatea instalării formelor fulminante
Ficatul	<ul style="list-style-type: none"> ✓ uniform mărit în volum ✓ consistență elastică ✓ ușor sensibil la palpare ✓ suprafața este netedă ✓ marginea inferioară este rotunjită și poate palpa la 2-3 cm sub rebordul costal 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatomegalia persiste pe toată perioada de stare, corelează cu gravitatea bolii și se remite lent în convalescență ✓ ficatul ajungând la dimensiuni normale după 4-6 luni de la debutul bolii 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ obiectiv se constată hepatosplenomegalie persistentă 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ficatul de dimensiuni normale, dureros la palpare
Sindromul hemoragic	este posibil	absent	rare	frecvent
Perioada de convalescență	<ul style="list-style-type: none"> ✓ este mai lungă în hepatita virală B decât în hepatita virală A, ✓ ficatul revenind la histologie și funcție metabolică normală în aproximativ 6 luni de zile 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ durează 2-3 luni de la debutul bolii acute, timp în care simptomatologia clinică dispare complet, înainte de vindecarea biochimică și histologică a ficatului. 	îndelungată	îndelungată

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
În convalescență	✓ precoce sau tardiv pot să apară recidive prin reactivizarea procesului hepatic	✓ recidiva se întâlnește în 7 până la 10% cazuri, și forme colestastice prelungite se produc în mai puțin de 5% din cazuri	caracteristică este tendința evolutivă către persistența infecției și cronicizare	În caz de co-infecție manifestă ca o hepatită severă cu potențial letal. În suprainfecție se decompensează evoluția anterioară a pacientului cu semne de insuficiență acută
Gravitatea	predomină forme medii și grave	predomină forme ușoare și medii	predomină forme medii	predomină forme grave
Receptivitate	generală	generală	generală	generală
Imunitate	✓ durabilă	✓ durabilă ✓ peste 80% de persoane din zona endemică după 30 de ani au anticorpi către virusul A	✓ relativ durabilă	✓ durabilă
Evoluția	evoluează autolimitată în circa 70-75% din cazuri	✓ este adesea asimptomatică la copii, fiind mai gravă la adulți ✓ evoluează, în mare majoritatea cazurilor ca o infecție virală autolimitată, cu vindecare clinică și biologică cu câștigarea unei imunități specifice pentru toată viața	✓ cu evoluție manifestată clinică rară, cele mai multe infecții fiind inaparente (95%) tendință crescută de evoluție spre cronicizare sau ca hepatită ✓ extrem de rar, când există co-infecție cu alți virusi hepatici (VHB+VHC etc.) poate evolua fulminant	✓ în funcție de modurile de infecție, există două variante de evoluție HVD: <ul style="list-style-type: none"> ▪ co-infecția VHB+VHD este în general următoarea de vindecare; ▪ suprainfecția cu VHD la purtătorii de AgHBs sau bolnavi cu hepatită cronică B, determină unele (10-20% din cazuri) forme severe (fulminante), 60-90% din cazuri evoluând spre cronicizare și ciroză
Testul biochimic	✓ creștere exprimată prin transaminazele ALT și AST menținere în plajă o perioadă mai îndelungată, scăderea mai lentă, posibil evoluție ondulantă ✓ valori normale ale testului timol, fără modificări ale proteinogramei	✓ creșterea precoce a transaminazelor; ✓ testul timol cu valori crescute în dinamică ✓ bilirubinemie totală directă	✓ transaminazele prezintă creșteri mici decât în hepatită A sau B, cu fluctuații bi-sau multifazice	✓ modificări biochimice cu evoluție ondulatorie ✓ testul timol cu valori crescute în dinamică

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Markerii virologici și serologici utilizați în diagnosticul infecției	<ul style="list-style-type: none"> ✓ antigenul HBs (AgHBs), ✓ antigenul HBe (AgHBe), ✓ anticorpul către AgHBs (anti-HBs), ✓ anticorpul către AgHBe (anti-HBe), ✓ anticorpul către AgHBe (anti-HBe), ✓ antigenul HBe poate fi identificat în ser, existând în hepatocite. ✓ ADN a virusului prin PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ evidențierea, în primele 5-7 zile de boală, a prezenței virusului în scaun prin tehnica; ✓ determinarea anticorpilor către VHA de tip IgM confirmă forma acută de HVA: anticorpul de tip IgM - apare la 4-6 săptăm. de la debutul bolii și persistă 3-12 luni; ✓ determinarea anticorpilor către VHA de tip IgG, confirmă trecerea la o infecție persistentă pe toată viața. ✓ determinarea ARN viral prin PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ anticorpul către VHC prezenta lor nu certifică decât existența infecției și se poate face diferența între infecția acută și cronică ✓ determinarea sarcinii virale, prin tehnica PCR, este singura metodă care diferențiază cazul vindecat (ARN V nedetectabil) de cel în evoluție spre cronicizare (ARN VHC detectabil) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ anticorpul către VHD de tip IgM sunt markeri serologici de infecție acută ✓ în co-infecție se identifică anticorpul către VHD de tip concomitent cu markerii de fază acută ai HVB (anti-HBs, anti-HBe, AgHBs, AgHBe): dacă evoluția este favorabilă se identifică anticorpul către VHD de tip anti-HBs. ✓ în suprainfecție se identifică anticorpul către VHD de tip concomitent cu markerii de evoluție cronică a infecției VHB (anti-HBe, anti-HBc, IgG, AgHBs, AgHBe/anti-HBe, încărcătura virală pentru VHB). ✓ ARN VHD
Prognostic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ prognosticul este variabil, în funcție de forma clinică și de posibilele asocieri virale (VHB + VHD), de apariția sau nu a seroconversiei. ✓ hepatita acută virală B poate evolua în 10% cazuri spre cronicizare, circulatorie și hepatocarcinom 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ se vindecă în 90% cazuri, regenerarea hepatică se face fără sechele în 8-12 săptămâni 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ în majoritatea cazurilor (>75%) prognosticul este rezervat datorită evoluției pe termen lung (spre hepatită cronică, ciroză, hepatocarcinom) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ în suprainfecție mult de 70% din cazuri se cronicizează cu evoluție progresivă, în coinfecție se cronicizează în 5-10% din cazuri.

Diagnosticul diferențial al hepatitelor virale acute B,C și D trebuie efectuat, de asemenea, cu alte maladii infecțioase, care evoluează cu afectarea ficatului și sistem icteric: leptospirozele, yersiniozele, mononucleoza infecțioasă, infecții adenovirale, infecția cu citomegalovirus, infecții enterovirale și alte. Totodată este necesar de efectuat diagnosticul diferențial de hepatitele toxice, medicamentoase, autoimune, precum și icterele mecanice, care evoluează cu abstracție completă sau incompletă a căilor biliare (litiază biliară, neoplasm hepatic, al căilor biliare, pancreatic sau a papilei

fater). Se impune, de asemenea, diagnosticul diferențial de icterele hemolitice și hiperbilirubinemiile benigne (sindrom Jilbert, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson).

Evoluția și prognosticul hepatitelor virale B, C, D acute. Infecția acută îmbracă diverse forme clinice, cu evoluție și prognostic diferit. Formele colestatice, cele prelungite și hepatita fulminantă sunt mai des înregistrate comparativ cu HVA. În forma comună, autolimitată de HVB acută, la 6 luni de la debutul infecției vindecarea este consemnată în 85-90% din cazuri. Restul bolnavilor (5-10-15%) devin purtători cronici de virus, unii aparent sănătoși, alții dezvoltând leziuni hepatice cronice. Riscul de a rămâne purtător cronic este cu atât mai mare cu cât vârsta la care s-a produs infecția este mai mică. Gravidele cu malnutriție fac forme mai severe de HVB. Letalitatea atinge 1%, dar în formele fulminante mortalitatea este de 70-90%. La vîrstnici, evoluția este mai severă din cauza terenului imunocompromis caracteristic. În cazurile cu tendință spre cronicizare apar leziuni mai severe, cu potențial de transformare în ciroză.

În HVC acută forma icterică boala are o evoluție mai puțin severă decît în HVB și HVD, cu semne de intoxicație mai puțin pronunțate, icterul mai puțin intens și de o durată mai scurtă. Însă procentul de cronicizare a hepatitei este foarte ridicat, atingînd 70%.

Hepatita virală D coinfecție și suprainfecție au frecvent evoluție gravă sau fulminantă. Este caracteristică evoluția bifazică și trifazică a maladiei cu reapariția și intensificarea semnelor clinice și înrăutățirea indicilor biochimici. Cronicizarea în coinfecția acută Delta este de 5-10%, iar în suprainfecție la 60-90 % se înregistrează o evoluție cronică progresantă a maladiei.

Criterii de externare a pacienților cu hepatite virale acute. Externarea se va efectua la însănătoșirea clinică completă, normalizarea testelor biochimice. Externarea mai poate fi admisă, cînd pacientul denotă un icter moderat al sclerelor, dar probele funcționale și dimensiunile ficatului sunt normale, cînd activitatea ALAT rămîne moderat mărită (nu mai mult de 2-3 ori) față de limitele normei, însă sunt normalizați alți indici biochimici și au dispărut semnele clinice.

Complicațiile și consecințele hepatitelor virale B,C,D acute. Consecințele hepatitelor virale acute pot fi: vindecarea, convalescența prelungită, starea de purtător sănătos, cronicizarea hepatitei cu diferit grad de activitate, ciroza hepatică, cancer hepatic. Complicațiile hepatitelor virale B,C,D acute sunt: insuficiența hepatică acută (comă hepatică), colecistita, colangita, dischinezia ale căilor biliare, hiperbilirubinemie neconjugată posthepatică, anemia aplastică, glomerulonefrita.

Supravegherea pacienților cu hepatite virale B,C,D acute. Convalescenții după hepatite virale acute vor fi supravegheați de către infecționist sau de medicul de familie peste 10 zile, 1, 3, 6, 12 luni de la externare, iar în caz de cronicizare – o durată mai lungă. În limitele indicate ei vor efectua examenul clinic și paraclinic. Se va evita efortul fizic și sportiv cel puțin 6 luni. Se recomandă de a respecta timp de 6 luni un regim dietetic. Spre sfîrșitul lunii a 2-3-a, în cazul indicilor biochimici normali, alimentația poate fi diversificată, treptat trecînd la alimentația obișnuită. În cazul dacă se menține activitatea ALAT mărită, este necesar un examen de laborator și instrumental (examenul ultrasonor al ficatului) mai riguros pentru reevaluarea tratamentului, uneori pacientul se va spitaliza repetat. Convalescenții după HVB se scot de la evidență dacă nu se cronicizează și AgHBs nu se mai depistează. În caz contrar, ei vor fi la evidență și vor fi monitorizați de către specialistul Boli infecțioase. Pentru o perioadă de 6 luni sunt contraindicate vaccinările profilactice, intervențiile chirurgicale, tratamentul balnear.

2.2. Principiile de tratament în hepatitele acute virale B, C și D Managementul bolnavului. Tratamentul.

În caz suspect de HVB,C,D acută la etapa prespitalicească asistența de urgență este efectuată de medicul de familie sau medicul echipei de urgență. Îndrumarea sau transportarea urgentă la spital cu ambulanța, în dependență de gravitatea pacientului. În caz suspect de HVB,C,D acută formă gravă bolnavul prezintă un icter intens, apare sindromul hemoragic (epistaxis, purpura cutanată), febra persistentă, se reduc dimensiunile ficatului, astenie intensă, somnolență, sindrom hemoragic.

Este recomandat repaus la pat și regim dietetic, care să asigure o evoluție favorabilă a bolii. Tratamentul hepatitei virale B trebuie să fie complex, este de obicei mai prelungit decât în hepatita virală A și adaptat formelor clinice.

Tratamentul va fi condus în baza următoarelor principii:

- a) orice caz de hepatită virală B trebuie considerat ca potențial sever și în primele 2-3 săptămâni, să se respecte o conduită foarte atentă, cu examen clinic de 2 ori pe zi, teste de laborator repetate, pentru determinarea precoce a unei posibile 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.

Tratamentul patogenic include terapie de detoxicare cu Sol. Glucozae 5%,

Hemodeză, soluție fiziologică. Soluțiile poliionice (trisodiu, acesodiu, closodiu, lactosodiu), de rând cu o acțiune de detoxicare moderată au un rol important în corectarea dezechilibrului acido-bazic și electrolitic. Reopoliglicina manifestă acțiune detoxifiantă, ameliorează microcirculația, reduce agregarea hematiilor și viscozitatea sângelui, facilitează trecerea lichidului în sânge. În formele severe: Hepasol, Infezol, Aminosal, Aminoplasmal care normalizează echilibrul proteic, vitaminic și hidromineral.

Tratamentul metabolic include Riboxină, care se prezintă ca o substanță anabolică de origine nesteroidă, un predecesor al ATP și se încadrează activ în sinteza nucleotidelor, având concomitent și funcție antioxidantă, precum și Acid ascorbic, complex de vitamine din grupul B (B1,B2,B3,B6), vitaminele A și E.

Hepral se utilizează preponderent în tratamentul hepatitelor colestactice în scopul stimulării proceselor metabolice. Doza nictimală 800-1600mg 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. Va fi administrată preponderent în formele cu colestază și colestactice; intern, intramuscular sau în perfuzie intravenoasă.

Ursofalk (acidul ursodeoxiholic) 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 sintezei hepatice și excreției biliare. Crește solubilitatea colesterolului în bilă prin formarea unor cristale lichide. Reduce indicele litogen al bilei, crescând concentrația acizilor biliari în ea. Manifestă efect coleretic și hepatoprotector. Dizolvă parțial sau total calculi colesterolici biliari. În hepatita virală acută B se administrează în formele cu colestază și colestactice.

Se recomandă, de asemenea, *absorbenți ai acizilor biliari* (Colesteramin și Bilignin), Polifepan, Enterodeza, medicamente bilifere.

Inductori de interferon și imunomodulatoare de asemenea pot fi aplicați. Amixin (Tiloron) stimulează sinteza de interferoni alfa, beta și gama în organism. Cicloferonul reprezintă acridonacetat de meglumină, un inductor oligonuclear de interferon cu acțiune imunostimulatoare, antivirală,

antiinflamatoare. Pacovirin – preparat vegetal din grupa furastanolului cu acțiune antivirală, imunomodulatoare și antioxidantă poate fi administrat câte 50 mg 3 ori în ză și parcursul a 10-20 de zile.

Tratamentul antiviral al hepatitei virale B acute. Circa 95% din adulți cu hepatită virală B acută se însănătoșesc spontan cu seroconversie și formare de anti-HBs fără aplicarea tratamentului antiviral. Pacienții cu hepatită fulminantă sau severă trebuie evaluați în vederea transplantului hepatic. Acești pacienți pot beneficia de tratament cu analogi nucleozidici și nucleotidici. Unii autori recomandă utilizarea în acest scop a Lamivudinei. Ca și în hepatita virală B cronică poate fi utilizat Tenofovirul și Entecavirul. Durata tratamentului poate fi variată. Este recomandată administrarea preparatelor antivirale cel puțin încă 3 luni după seroconversia anti-HBs sau cel puțin 12 luni după seroconversia anti-Hbe dacă nu are loc eliminarea AgHBs.

Uneori deosebirea dintre o hepatită virală B acută severă și reactivarea hepatitei virale B cronice poate fi dificilă și necesită efectuarea unei biopsii hepatice. În ambele cazuri tratamentul de elecție este același, fiind recomandată administrarea de analogi nucleoz(t)idici.

În hepatita virală Delta coinfecție și suprainfecție, în special în caz de evoluție trenantă, este recomandat tratament antiviral cu interferon standard sau pegilat cu durata de 3-12 luni.

Tratamentul antiviral al hepatitei virale C acute. Majoritatea pacienților cu hepatita virală C acută sunt asimptomatici, dar cu o rată înaltă de cronicizare (50-90%). Clirensul viral spontan este asociat cu infecția simptomatică, genul feminin, vârsta tină, clirensul ARN-HVC peste cel puțin 4 săptămâni de la declanșarea bolii, polimorfismul genetic al genei IL 28 B, dar nici unul din acești parametri nu poate prezice cu acuratețe rezoluția spontană la un individ aparte.

Diagnosticul precoce a HVC acute este important dar poate fi dificil dacă maladia evoluează în forme asimptomatice sau alte forme atipice. Pacienții cu HVC acută trebuie evaluați pentru aplicarea tratamentului antiviral cu scopul de a preveni progresarea maladii în hepatită cronică.

Răspunsul virusologic susținut (până la 90% sau chiar peste) au fost raportate după administrarea de interferon- α pegylat în monoterapie, în special la pacienții simptomatici, fără a ține cont de genotip. Tratamentul precoce a acestor pacienți este recomandat, însă nu există un consensus. La pacienții, care nu intră în coalescență peste 2-4 luni de la debutul maladii, tratamentul antiviral trebuie aplicat, deoarece putem obține un răspuns terapeutic într-un mare procent (>80-90%) de responderi, ținând cont de riscul înalt de cronicizare. Tratamentul combinat cu Ribavirină nu crește rata de răspuns virusologic susținut, dar poate fi aplicat pentru pacienții la care diagnosticul diferențial dintre hepatita virală C acută și cronică este incert. În hepatita virală C acută o cauză importantă a eșecului terapeutic la tratamentul cu interferon este non-aderența.

Este, de asemenea, recomandat de a monitoriza acești pacienți cu hepatita virală C acută prin testarea ARN-VHC la fiecare 4 săptămâni și de a trata doar pe cei care mai sunt pozitivi peste 12 săptămâni după prezentarea inițială. Unii clinicieni recomandă de a începe tratamentul mai devreme, dacă ARN-HVC este înalt și nu diminuează în dinamică.

Este recomandată administrarea de interferon- α pegylat în monoterapie, care poate fi sub formă de interferon- α 2a pegylat, care se aplică în doza de 180 mcg/ săptămână sau interferon- α 2b 1,5 mcg/ săptămână. Durata tratamentului este de 24 săptămâni.

Actualmente nu există indicații pentru administrare de interferon- α ca profilaxie postexpunere în lipsa de transmitere documentată a HVC. Pacienții cu hepatita virală C acută, care nu răspund la tratamentul antiviral cu interferon- α urmează să fie reevaluați și tratați conform protocoalelor elaborate pentru hepatita virală C cronică.

Capitolul III

3. ASPECTE CLINICO-PARACLINICE ȘI TRATAMENTUL HEPATITELOR CRONICE VIRALE B, C, D

Lupașco Iulianna

3.1 Aspecte clinico-paraclinice ale hepatitelor cronice virale B, C, D

Variantele clinico-evolutive ale HC VHB

Hepatita cronică virală B (HC VHB) este un proces dinamic. Evoluția naturală a infecției VHB depinde de mai mulți factori: vârsta la momentul infectării, sex, tipul răspunsului imun, genotipul virusului, masa, deprinderile nocive. În caz de infectare perinatală HC VHB se dezvoltă în 90% cazuri; dacă infectarea se produce la vârsta de 1-5 ani riscul cronicizării infecției VHB este mai mic – 20-50%, și numai 5% - la cei infectați în vârsta adultă [1].

Se disting următoarele faze evolutive ale infecției VHB [2,3]:

1. faza de toleranță imună;
2. faza reactivității imune – forma HBeAg(+);
3. portaj VHB neactiv;
4. forma HBeAg(-) negativă;
5. faza HBeAg(-) negativă;

Caracterizarea formelor evolutive ale VHB include un complex de criterii clinico-paraclinice: simptomele clinice, markerii biochimici ai activității procesului hepatic, indicii serologici și virusologici care reflectă stadiul procesului viral, tabloul histologic (gradul activității necroinflamatorii în ficat și stadiul fibrozei).

Dintre manifestările clinice se vor lua în considerație: expresivitatea sindromului asteno-vegetativ, tulburările dispeptice, prezența hipertermiei, icterului, hepato- și splenomegaliei. Evoluția severă poate include: sindrom hemoragic, encefalopatie, semnele hipertensiunii portale, „steluțe” hepatice, eritem palmar, ginecomastie, atrofie testiculară. În infecția VHB sunt posibile diverse manifestări extrahepatice: afectarea rinichilor, periarteriita nodoasă, vasculita hemoragică, crioglobulinemii mixte, tulburări endocrine, afecțiuni cutanate, urticarie, artrite, artralgi, anemii imune, citopenii, vasculite, mialgii, miopatii, polineuropatie, leziuni pulmonare interstițiale, granulematoză pseudo-sarcoidoză, afecțiuni pancreatice, ale glandelor salivare, etc.

Parametrii biochimici necesari de a fi examinați la un pacient cu infecție cronică VHB sunt: ALT, AST (sindrom de citoliză); bilirubina, fosfataza alcalină, gama-glutamyltranspeptidaza (sindrom de colestază); albumina, timpul protrombincic (sindromul hepatopriv); globulinele, indicii imunității umorale (complexele imune circulante, crioglobulinele, IgA, M, G, autoanticorpi); celulare (T-limfocitele helperi și supresori, kileri, citotoxice, limfocitele).

Hemoleucograma desfășurată, care include și numărul trombocitelor, trebuie efectuată la toți bolnavii cu HC VHB. Examenul ultrasonor al cavității abdominale este necesar pentru a se vizualiza dimensiunile și structura ficatului, splinei și altor organe parenchimotoase din abdome, precum și pentru a se determina diametrul vaselor sistemului portal.

Indicii serologici obligator de apreciat în caz de infecție VHB sunt: HBsAg, antiHBs, HBeAg, antiHBe, antiHBcor sumar. Excluderea coinfecțiilor VHD și VHC este posibilă prin investigarea antiHDV și antiHCV.

Faza infecției VHB se determină prin cuantificarea ADN-VHB, test necesar și pentru monitorizarea eficacității tratamentului antiviral. Se preferă metodele cu sensibilitate și specificitate înaltă, standardizate. După datele WHO aceasta este metoda PCR în regim real-time. Pentru comparabilitatea rezultatelor și unificarea unităților de măsură în diferite țări, concentrația ADN-VHB se apreciază în UI/ml, iar în caz dacă a fost determinată în copii/ml, cifra se împarte la 5 [4].

În scopul aprecierii gradului proceselor necroinflamatorii și a stadiului de fibroză în ficat se recomandă biopsia hepatică [3], care este binevenită înainte de începutul tratamentului antiviral. De asemenea, examenul histologic al biopatului permite diagnosticarea altor patologii hepatice cum sunt steatoza sau hepatita autoimună. Cu toate că această manoperă este una invazivă, riscul complicațiilor severe este minimal (1 / 4-10 mii de biopsii hepatice). În cazurile de ciroză hepatică evidentă, dovedită clinic și prin alte metode paraclinice, sau în cazurile când este posibilă administrarea tratamentului antiviral în baza altor rezultate investigaționale informative pentru gradul necroinflamației și a fibrozei în ficat, biopsia hepatică poate fi evitată.

Printre metodele alternative de determinare a gradului fibrozei hepatice menționăm metodele serologice [5] și cele instrumentale fibroscanarea și elastografia [6-9]. Argumentul forte împotriva efectuării biopsiei hepatice este refuzul pacientului.

Deci, fazele infecției VHB pot fi stabilite prin metode clinico-paraclinice:

1. **Faza de imunotoleranță** se caracterizează prin prezența HBeAg(+), nivel de replicare înalt al VHB (ADN-VHB 10^8 - 10^{11} copii/ml).

În această perioadă activitatea transaminazelor serice poate fi normală sau ușor crescută, este joasă activitatea necroinflamatorie cu fibroză minimală [10]. Prezența HBsAg, de asemenea, este caracteristică pentru această fază, iar seroconversia în anti-HBe este un fenomen rarisim. O altă caracteristică a fazei de imunotoleranță este contagiozitatea înaltă. În caz de infectare perinatală sau în primii ani de viață, această fază poate să dureze până la zece ani, din care cauză se depistează la un număr mare de infecțați. La adulți durata fazei de toleranță imună este de 2-4 săptămâni.

Există păreri că traversarea transplacentară a HBeAg-lui inhibă la nou-născut răspunsul citotoxic din contul suprimării răspunsului Th1 [11]. A fost demonstrat că riscul dezvoltării complicațiilor severe (CH, cancer hepatic) în faza de imunotoleranță a infecției VHB corelează cu viremia înaltă [11].

2. În **faza clearance-ului imun (reactivitate imună)** este prezent HBeAg(+), iar la nivelul ficatului are loc liza hepatocitelor infectate.

Acest stadiu se caracterizează prin scăderea intensității replicative și a concentrației serice a ADN-VHB (10^6 - 10^{10} copii/ml) în paralel cu creșterea activității transaminazelor în ser (ALT, AST). Markerii serologici arată prezența HBeAg(+) și HBsAg(+). În biopatele hepatice se determină activitate necroinflamatorie moderată și progresarea rapidă a fibrozei (de la câteva săptămâni – oână la câțiva ani). Astfel, clearance-ul imun la pacienții cu hepatită virală VHB acută sau cu evoluție ciclică se asociază cu simptomatologie clinică desfășurată, iar durata acestei faze este 2-4 săptămâni, după care se produce vindecarea spontană (dispariția simptomelor, normalizarea ALT, scăderea concentrației ADN-VHB $<10^4$ IU/ml).

Totuși, există situații cu deficit al protecției imune, iar eliminarea virusului nu se realizează. Evoluția trenantă, cu recidive poate avea o durată de până la 10 ani și mai mult, iar la pacient se stabilește diagnosticul de hepatită cronică VHB HBeAg(+), cu depistarea frecventă a HBsAg(+). Cu cât este mai mare vârsta la care se produce seroconversia HBeAg în anti-HBe, cu

cât este mai lungă această perioadă, cu atât este mai înalt riscul dezvoltării cirozei hepatice. Prognosticul bolii mai depinde și de gradul activității procesului necroinflamator, de stadiul fibrozei, de valorile crescute ALT, de genotipul VHB.

Frecvența seroconversiei spontane în anti-HBe în această fază constituie 8-12% pe an. După seroconversia spontană sunt posibile 2 scenarii evolutive ale infecției VHB. La o parte din pacienți se atestă scăderea activității ALT, tablou clinic puțin manifest, diminuarea ADN-VHB ($<10^4$ IU/ml), are loc seroconversia HBeAg în anti-HBe – stare definită ca portaj asimptomatic de HBsAg și caracterizată printr-un risc mai mic de progresare a bolii. În alte cazuri ALT persistă la valori înalte, se menține viremia înaltă, cu toate că se produce seroconversia HBeAg în anti-HBe. La acest contingent de bolnavi este posibilă reactivarea procesului hepatic și progresarea bolii până la stadiul de CH, crește riscul dezvoltării adenocarcinomului hepatic [12]. Această variantă evolutivă este mai caracteristică pentru genotipul C al VHB.

3. **Faza de control imun (portaj neactiv de HBsAg)** se instalează la 67-80% persoane infectate VHB.

În acest stadiu se înregistrează seroconversia HBeAg în anti-HBe, ADN-VHB este nedetectabil sau $<10^4$ IU/ml, valorile ALT sunt normale. Pentru a fi confirmată faza de control imun se recomandă testări ALT și controlul viremiei repetate la fiecare 3-4 luni pe parcursul unui an. Menținerea la valori normale a acestor parametri sugerează starea de portaj neactiv al HBsAg și se caracterizează prin riscuri joase de dezvoltare a CH și adenocarcinomului hepatic [13, 14]. Dar și în acest stadiu, la un număr mic de pacienți, sunt posibile creșteri episodice ale activității ALT și a nivelului ADN-VHB (<2000 IU/ml). Biopsia hepatică poate confirma infecția VHB inactivă atunci când se apreciază indexul histologic $\leq A2$ după Knodel).

Menținerea ADN-VHB la valori nedetectabile în ser pe parcursul câtorva ani se asociază cu dispariția HBsAg și seroconversia în anti-HBs la 1-3% bolnavi într-un an. Dar și în această variantă evolutivă este posibilă progresarea bolii până la CH [15] și există riscul dezvoltării cancerului hepatic. Acești pacienți nu necesită tratament antiviral. Se recomandă monitorizarea în dinamică a ALT/AST, ecografia abdominală, alfa-fetoproteina fiecare 6-12 luni.

4. **Faza imunoreactivă a infecției VHB cronice (forma HBeAg negativă)** cel mai des se datorează acțiunii diferitor factori exogeni (chimeoterapie, glucocorticoizi).

Imunosupresia rezultantă contribuie la reactivarea infecției virale. Hepatita cronică HBeAg(-) este frecventă, iar în serul pacienților poate fi detectat HBsAg, anti-HBe, ADN-VHB >2000 IU/ml, în biopatele hepatice indexul histologic $>A4$ după Knodel. Această formă a infecției VHB cronice este consecința mutațiilor în regiunea pre-core sau core-promoter ale genomului viral. Substituția guaninei cu adenina induce crearea stop-codonului în regiunea pre-core, ceea ce nu permite sinteza completă a HBeAg-lui [16].

Apariția ștamurilor cu mutații pre-core este mai frecvent asociată cu genotipul D al VHB și este mai caracteristic zonelor geografice din Bazinul Mării Mediterane și din Asia Mijlocie. Incapacitatea producerii HBeAg-lui nu exclude posibilitatea unei replicări active. În România s-a estimat o pondere de circa 80% a pacienților cu HC VHB și HBeAg(-), forme asociate cu mutația în regiunea pre-core și genotip D al VHB. În Asia Mijlocie, unde sunt mai răspândite genotipurile B și C, mutațiile cele mai frecvente sunt cele din regiunea core-promoter. Reactivarea virală poate fi însoțită de reapariția în ser a HBeAg(+). Printre factorii de risc, care provoacă reactivarea virusului se consideră: sexul masculin, vârsta mai mare de 30 ani [17].

Tabloul clinic al reactivării virale în infecția VHB se manifestă prin viremie crescută și transaminaze elevate. Uneori se agravează tabloul morfologic în ficat cu dezvoltarea leziunilor severe. Există posibilitatea decompensării bolii hepatice manifestată prin scăderea concentrației albuminei serice, a protrombinei, colinesterazei, colesterolului, leucopenie, trombocitopenie [11].

Formele HBeAg(-) de HC VHB se caracterizează prin remisii spontane rare, cea mai tipică evoluție fiind progresarea fibrozei până la ciroza, dezvoltarea cancerului hepatic. Comparativ cu varianta HBeAg(+), în această formă de infecție eficacitatea tratamentului este mai joasă, cu o rată de RVS mai mică. Pacienții cu HC VHB cu HBsAg(+) mai mult de 6 luni și cu anti-HBe(+) necesită monitorizare la fiecare 3-4 luni cu determinarea ALT, ADN-VHB. Această tactică permite diferențierea formelor HBeAg(-) de portajul cronic VHB.

5. *Infecția VHB ocultă (faza HBsAg(-) negativă)* se consideră după dispariția din ser a HBsAg-lui [18].

Infecția VHB ocultă se caracterizează prin lipsa în ser a ADN-VHB și concentrație joasă a ADN-VHB în țesutul hepatic (<200 IU/ml). Profilul serologic al pacienților poate fi evaluat prin prezența anti-HBcore, pe când anti-HBs pot fi prezenți sau pot lipsi. Sub aspect clinic, persoanele cu infecție HBV ocultă sunt, de obicei, asimptomatici, iar transaminazele serice se depistează în limite normale. Tabloul histologic în ficat poate fi sugestiv pentru modificări minimale și risc minimal de transformare a procesului în ciroză și cancer hepatic.

Se presupune că infecția ocultă (latentă) VHB se datorează implicării următoarelor mecanisme:

- răspuns imun adecvat capabil să mențină replicarea virală la un nivel minimal fără a se produce leziuni hepatice importante;
- mutații în regiunea încrucișării genelor și dereglarea replicării VHB și a expresiei antigenelor lui;
- procesele de interferență virală (VHC, HIV) pot avea acțiune inhibitorie asupra VHB în caz de infecție mixtă.

De obicei, dispariția HBsAg din ser și seroconversia în anti-HBs se estimează la o proporție de 1-3% cazuri pe an la persoanele cu negativarea constantă pe parcursul mai multor ani a ADN-VHB. Însă, există opinii că clearance-ul HBsAg în infecția VHB ocultă în caz de supresie imună se poate solda cu reactivarea bolii [2, 3, 18]. Printre adulții cu portaj VHB neactiv hepatita cronică se poate dezvolta în 15-24% cazuri, iar la 1-17% dintre bolnavi sunt posibile forme HBeAg(+) de HC VHB [19].

Este necesar de a ține cont de faptul că persoanele cu infecție ocultă VHB pot rămâne surse de infectare în cazurile de transfuzii de sânge și de transplant de organe. În plus, infecția latentă VHB poate agrava evoluția altor boli cronice ale ficatului (VHC, ficat alcoolic, etc.), este posibilă scăderea eficacității tratamentului antiviral la persoanele cu VHC. Un alt aspect de vigilență este păstrarea potențialului oncogen al infecției latente (HBsAg negative) VHB, ceea ce condiționează necesitatea monitorizării pe viață a activității transaminazelor, nivelului viremiei, concentrației α -fetoproteinei, suplimentate de examen endoscopic periodic, în special la bolnavii care au administrat terapie imunosupresivă.

Sumarizând cele expuse vom elucida factorii de risc implicați în progresarea procesului hepatic în caz de infecție VHB cronică [11, 20]:

- I. *Factori de risc condiționați de particularitățile virusului.* În ultimii ani a fost demonstrată legătura între nivelul viremiei VHB și progresarea bolii, iar HBeAg-

ul este considerat marker al activității procesului hepatic [Chen 2006]. Ambii factori sunt responsabili de viteza și frecvența progresării HC VHB până la ciroza și cresc riscul dezvoltării adenocarcinomului hepatic. Durata menținerii viremiei înalte, de asemenea, influențează negativ prognosticul bolii. Suprimarea replicării VHB și clearance-ul HBsAg ameliorează prognosticul chiar și la pacienții cu CH decompensată [21]. Către factorii nefavorabili se referă și mutațiile virale (preS, core-promoter), genotipul VHB (C>B și D>A).

- II. *Factori de risc ai gazdei.* Se consideră că vârsta mai mare de 40 ani, sexul masculin, fibroza avansată (>F2-3), grad înalt al inflamației, predispoziția genetică, coinfecții cu VHD, HIV, statutul imun, obezitatea, diabetul zaharat.
- III. *Factori de risc legați de consum* sunt abuzul de alcool, fumatul, aflatoxinele etc. [22].

Prognosticul infecției VHB este influențat și de alți factori. Astfel, alte maladii hepatice care pot avea consecințe fatale din cauza progresării infecției VHB au fost înregistrate la 40-50% bărbați și la 15% femei. Progresarea HC VHB până la CH este posibilă în 10-20% cazuri. Decompensarea cirozei hepatice se atestă la 20-30% din bolnavi, iar frecvența înregistrată a adenocarcinomului la pacienții cu CH compensată este de 5-15%.

Supraviețuirea timp de 5 ani în caz de CH compensată este de 85%. Printre pacienții cu CH decompensată supraviețuirea timp de un an se estimează la 55-70%, iar după 5 ani de boală – la 15-35%.

Formele clinico-paraclinice ale HC VHC.

Spectrul manifestărilor clinice în infecția VHC este diferit la pacienții cu hepatită acută și cronică. Rata clearance-ului spontan al virusului C în evoluția naturală a infecției VHC rămâne discutabilă și se consideră a fi posibilă la <15% din cazurile de hepatită acută. Hepatita acută C cel mai frecvent evoluează asimptomatic [23], dar cronicizarea este frecventă (80%). După hepatita VHC acută suportată ARN-VHC se depistează în serul a 80-100% pacienți, în majoritatea cazurilor este posibilă creșterea activității transaminazelor. Evoluția stabilă a infecției VHC se înregistrează în circa 80% cazuri, iar dezvoltarea CH este posibilă la 20-30% bolnavi după o perioadă de 20-30 ani [24]. Adenocarcinomul hepatic a fost diagnosticat la 1-4 pacienți cu ciroză VHC.

Pentru infecția VHC cronică este caracteristică evoluția asimptomatică [25]. Iar dacă simptomele apar, acestea sunt similare cu cele din infecția VHB. Cel mai frecvent manifestările clinice apar în perioadele de acutizare (reactivare) a infecției VHC, în special la persoanele cu HC (94%) sau în caz de CH (30% cazuri) [26]. Simptomul cel mai frecvent este fatigabilitatea (la 90%), de asemenea sunt posibile: grețuri, mialgii, artralгии, pierdere ponderală, au fost descrise tulburări cognitive. Tabloul clinic al hepatitei cronice VHC este nespecific, deoarece simptomele cele mai frecvente ca depresia, astenia, fatigabilitatea apar și în alte patologii. Pierderea capacității de muncă este un fenomen rar la persoanele cu HC VHC. Rezultatele investigării a 235 pacienți cu infecție VHC au arătat prezența hepatomegaliei în 83-37% cazuri, a splenomegaliei – la 24%, dilatarea venelor esofagului – la 9,6%, icter – la 8,7% bolnavi [27].

Manifestările extrahepatice se dezvoltă la 20-40% dintre pacienți [28]. Cele mai importante sunt:

- Tulburări hematologice (crioglobulinemie mixtă, limfom Non-Hodjkin, anemii aplastice, trombocitopenii, alte citopenii);
- Maladii autoimune (prezența diferitor tipuri de anticorpi, tireoidite, periarteriita nodoasă, sindromul Shoenberg, etc.);

- Afecțiuni ale rinichilor (glomerulonefrita membranoproliferativă);
- Afecțiuni ale pielii (porphyria cutanea tarda, lichen planus, vasculite, etc.);
- Diabet zaharat, uveită, eroziuni ale corneei, sialoadenita limfocitară, etc.).

Analiza tabloului clinic la debutul bolii a arătat diferențe între bărbați și femei. Astfel, pentru bărbați este mai caracteristică o simptomatologie de debut, manifestată prin simptome de origine hepatică, comparativ cu femeile (78,6% vs 45,9%). Iar debutul prin simptome extrahepatice se înregistrează mai frecvent la femei (33%) comparativ cu bărbații (8,7%) [29].

Metode paraclinice de diagnostic ale infecției VHC

Diagnosticul infecției VHC se bazează pe detectarea în ser a anticorpilor anti-HCV folosind metode imunoenzimatiche ELISA de generația 2-3 și pe determinarea ARN-HCV prin metode PCR real time sensibile (de la 50 IU/ml) cu o specificitate de 99,5% [30]. Există și cazuri rare de imunosupresie severă, când în serul pacienților pot lipsi anti-HCV, dar se apreciază ARN viral [31]. Un alt aspect este imposibilitatea diferențierii infecției VHC acute de cea cronică în acutizare numai în baza prezenței anti-HCV și a ARN-HCV. Diagnosticul de hepatită cronică de etiologie VHC este facilitat de un *anamnestic* minuțios sugestiv pentru prezența în trecut a factorilor de risc de infectare, a icterului, sindromului pseudogripal, febrei, creșterii ALT la un pacient cu ARN-HCV și apariția peste 8-12 săptămâni a anti-HCV. De asemenea, sunt utile datele examenului clinic prezent.

Tabloul clinic al infecției cronice VHC se combină din simptome hepatice caracteristice diverselor stadii ale procesului (hepatită cronică, ciroză hepatică, hepatocarcinom hepatic) și simptome extrahepatice. HC VHC se determină mai mult la bărbați cu vârsta cuprinsă între 38-52 ani [32]. La o parte din bolnavi cu HC VHC au existat în anamnestic intervenții chirurgicale, hemotransfuzii (înainte de 1989), utilizarea drogurilor intravenoase, tatuaje, piercing, contact profesional cu sânge. Cel mai frecvent infecția VHC este diagnosticată la stadiul de hepatită cronică (în 69,4%) și mai rar – după ce s-a dezvoltat ciroza hepatică (în 30,6% cazuri).

În opinia savanților simptomatologia hepatică este mai frecventă la bărbați (78,6%) comparativ cu femeile (45,9%), iar debutul bolii manifestat prin simptome extrahepatice este mai prevalent la femei (33%) comparativ cu bărbații (8,7%) [32].

La 90,6% dintre pacienți simptomul principal este fatigabilitatea. Senzația de disconfort și durere în regiunea hipocondrului drept, grețuri, amar în gură, inapetență au fost raportate de 14-11-5% pacienți respectiv. Comorbiditățile de ordin afectiv și psihosomatic au fost descrise la un număr mare de pacienți cu VHC, în funcție de metoda de diagnostic utilizată depresia a fost apreciată la 50-85% bolnavi cu HC VHC, care a contribuit la scăderea importanței a calității vieții acestor pacienți [33, 26].

Simptomele specifice hepatice ca icterul, creșterea în volum a abdomenului, gingivoragiile, echimozele cutanate se înregistrează respectiv la 3,4-7-5,1% din pacienții cu infecție cronică VHC și apar în stadiile avansate ale bolii (CH).

Simptomele extrahepatice, semnalate la 74% pacienți cu HC VHC [34], din cauza spectrului foarte larg, pot fi privite ca manifestări ale bolii, dar și ca complicații [35, 36]. Cele mai frecvente manifestări extrahepatice sunt artralgiile (21,7%), erupțiile cutanate (16,2%), mialgiile (7,2%), xerostomia și uscăciunea mucoasei nazale (7%), dereglări de sensibilitate la degetele mâinilor și picioarelor (3%) [32]. Există dovezi, că VHC posedă capacitatea de replicare în țesuturile extrahepatice, inclusiv în celulele mononucleare, granulocite, dendrocite, limfocite, macrofage [37].

Hepatomegalia se apreciază la majoritatea bonavilor cu HC VHC (în 83,7% cazuri), iar splenomegalia – mai rar (24%). Investigațiile instrumentale ale TGI superior (FEGDS, R-scopia esofagului și stomacului) la o parte din bolnavi (9,6%) pot determina dilatarea varicoasă a venelor esofagiene.

După cum se observă din cele relatate, tabloul clinic al infecției VHC este variat și nespecific. La o parte din pacienți (12%) lipsesc careva manifestări clinice și de laborator, iar într-o proporție mare de cazuri (17-46%) infecția VHC este diagnosticată deja în stadiul de ciroză hepatică [38, 39].

Evaluarea severității bolii hepatice și a stadiului ei evolutiv, atât la pacienții primari, dar și în caz de monitorizare de durată, este posibilă prin abordarea complexă clinico-paraclinică a bolnavului, prin determinarea parametrilor hematologici și biochimici, care includ: hemoleucograma (obligator cu numărul trombocitelor), ALT, AST, bilirubina, fosfataza alcalină, GGTP, proteina totală, albumina, γ -globulinele, α 2-macroglobulinele, protrombina, haptoglobina, Fe, Cu [31].

La o parte din pacienți (20%) activitatea ALT poate să crească de 10 ori, pe când alții 25-30% pot avea valori stabil normale ale ALT [40, 41]. Majoritatea savanților găsesc existența corelațiilor între activitatea ALT și gradul necroinflamăției în ficat. La bolnavii cu HC VHC cu transaminaze serice normale, de obicei, în biopatele hepatice se determină tablou histologic normal sau cu activitate minimală necroinflamatorie. Pe când pacienții cu creșteri importante ale ALT se caracterizează prin scoruri necroinflamatorii avansate în țesutul hepatic și au un risc crescut de progresare a maladiei. Există opinii că elevarea ALT se asociază cu un nivel înalt al viremiei VHC, iar cu cât mai înaltă este viremia, cu atât sunt mai severe leziunile hepatice și mai joasă eficacitatea tratamentului antiviral [42].

Aprecierea stadiului fibrozei hepatice este necesară și poate fi efectuată prin examenul histologic al biopatelor după scorurile Metavir, Knodell, Ishak sau prin metode noninvasive cu ajutorul elastografiei (fibroscanării), sau prin determinarea complexă a markerilor serologici direcți și indirecti ai fibrozei (AST/ALT, APRI, Forus Index, MP3, Fibrotest, Fibrometre, Hepascore) [43, 44]. Cea mai informativă, dar și mai costisitoare este scorificarea gradului fibrozei prin combinarea elastografiei cu markerii biologici ai fibrozei. În condițiile medicinei primare un diagnostic de CH poate fi sugestiv în caz de inversie a indexului AST/ALT, trombocitopenie, scăderea valorilor protrombinei [45].

După descoperirea virusului VHC s-a observat existența asocierii infecției VHC cu variate tulburări imune, care determină diversitatea manifestărilor extrahepatice. Acest fenomen se datorează limfotropicității virusului C și a scăderii pragului de activare a B-limfocitelor, în rezultat are loc proliferarea lor clonală, se intensifică sinteza imunoglobulinelor, se produc autoanticorpi către diverse structuri, crește formarea complexelor imune, inclusiv a crioglobulinelor [32].

După datele literaturii [46] anticorpii autoimuni se determină la 65% dintre persoanele cu HC VHC, inclusiv ANA – la 32%, ASMA – la 11%, anti-LKM1 – la 5%, anticorpi antitiroidieni – la 21%, factorul reumatoid – la 29% dintre examinați [17]. Însă, titrul autoanticorpilor în caz de infecție VHC este mai jos comparativ cu hepatita autoimună sau altă patologie autoimună.

După datele savanților crioglobulinemia mixtă s-a apreciat la 43% dintre bolnavii cu HC VHC, fiind mai frecventă la femei, în special cu vârsta mai mare de 40 ani și cu durata bolii mai mare de 15 ani. Prevalența depistării crioglobulinemiei în infecția VHC este influențată și de prezența CH [32].

Printre factorii care influențează negativ evoluția și prognosticul infecției VHC se consideră: consumul de alcool și droguri, fumatul, particularitățile de alimentație, obezitatea, steatoza hepatică, hemosideroza, coinfecțiile cu alte virusuri hepatotrope (VHB, VHD, HIV, VHG, TTV), insulinorezistența. Din aceste considerente comunicarea medicului cu pacientul trebuie să poarte un caracter de încredere, pentru ca bolnavul să poată oferi informații despre existența factorilor de risc agravanți ai prognosticului bolii.

Indicii de laborator obligatorii pentru a fi examinați la un pacient cu HC VHC sunt: colesterolul și fracțiile HDL și LDL, trigliceridele, glicemia, concentrația insulinei, markerii pentru infecțiile VHB și VHD, HIV. Cercetările au arătat că la persoanele cu forme active de HC VHC, chiar și în lipsa hepatocarcinomului, este posibilă creșterea alfa-fetoproteinei în ser [47]. Valorile crescute de GGTP în HC VHC sunt, cel mai frecvent, condiționate de steatoză și fibroză în cazuri avansate și, într-o măsură mai mică, reflectă colestaza [48]. La 20-17% dintre pacienții cu HC VHC este posibilă hiperferritinemia, care se asociază cu depozitarea fierului în ficat la 39-46% dintre aceștia [49] și cu o evoluție mai rapidă a fibrozei.

Anterior a fost menționat rolul major al insulinei în patogenia bolilor de ficat. În infecția cu VHC este, de asemenea, importantă dezvoltarea insulinorezistenței și a steatozei hepatice. Aceste stări sunt determinate în mare măsură de genotipul viral, de vârstă, sex, masa corpului, gradul tulburărilor metabolismului glucidic, de valorile presiunii arteriale. În caz de infecție VHC cu genotip 1 mai frecvent se dezvoltă steatoza metabolică și insulinorezistența, iar în alte genotipuri steatoza este condiționată de particularitățile virusului per se. Polimorfismul genetic, localizat pe cromosomul 19, implicat în codificarea IL-28B (sau IFN λ 3), în special în caz de fenotip 1 al VHC este considerat factor predictiv pentru răspunsul favorabil la terapia antivirală, înainte de inițierea tratamentului [50].

Sumarizând cele expuse, este necesar de evidențiat factorii (virali, ai gazdei, de mediu) ce influențează evoluția și prognosticul infecției VHC.

Tabel 1 Factorii ce influențează evoluția și prognosticul infecției VHC
[24, 51, 52, 53, 54, 55]

<i>Grupele de factori</i>	<i>Factorii</i>	<i>Comentariu</i>
Factorii condiționați de particularitățile virusului	Nivelul ARN-VHC în ser	Demonstrat
	Dinamica ARN-VHC sub acțiunea tratamentului antiviral (EVR, RVR) și după finisarea tratamentului (SVR)	Demonstrat
	Genotipul viral	Demonstrat
	Calea de infectare	Sugestiv
	Gradul de heterogenitate a populației VHC, quazispeciile	Demonstrat
	Polimorfismul genetic cromosom 19 (IL-28B)	Demonstrat
Factorii condiționați de particularitățile organismului gazdei	Sexul (masculin)	Demonstrat
	Vârsta la infectare (>40-55 ani)	Sugestiv
	Apartenența etnică (mai nefavorabil la afroamericani)	Sugestiv
	HLA-DR	Sugestiv
	Heterogenitatea genei HFE	Sugestiv
	Polimorfismul genetic TGF-B	Sugestiv
	Heterogenitatea genei deficitului α 1-antitripsină	Sugestiv
	Gradul fibrozei hepatice	Demonstrat

	Particularitățile răspunsului imun (administrare de corticosteroizi, imunodepresante)	Demonstrat
	Adiponutrina	Sugestiv
Cofactori	Alcool	Demonstrat
	Steatoză	Demonstrat
	Insulinorezistență	Demonstrat
	Fumat	Sugestiv
	Droguri (marihuana)	Sugestiv
	Hemosideroza	Sugestiv
	Diferențe geografice	Sugestiv
	Coinfecții VHB, HIV	Demonstrat
	Coinfecții cu alte virusuri limfotrope (HGV, TTV, CMV, EBV, HSV)	Sugestiv

Din tabelul prezentat se observă că evoluția bolii depinde de complexitatea celor mai diverși factori. S-a estimat că în evoluția formei icterice a hepatitei acute VHC este posibilă dezvoltarea HC după o perioadă de $13,1 \pm 11,6$ ani la femei și de $11,1 \pm 10,8$ ani la bărbați. Se consideră că riscul dezvoltării cirozei hepatice este cu atât mai mare, cu cât este mai mare durata infecției VHC (83,3% cand durata este >25 ani) la persoanele cu activități moderat crescute ale transaminazelor serice ($ALT\ 94,6 \pm 10,4$) [32].

Cancerul hepatic primar la pacienții cu infecție VHC persistentă este diagnosticat în 4-19% cazuri. Evoluția severă și progresarea mai rapidă a bolii este mai probabilă atunci când infectarea s-a produs la o vârstă mai mare de 40 ani, în special, la bărbați și în cazurile de o doză mare de material contagios (transfuzii de sânge, droguri intravenoase) [38, 56]. Cercetările au demonstrat că la afroamericani este mai mare riscul cronicizării infecției VHC și a dezvoltării CH, comparativ cu persoanele de rasă caucaziană [57]. În literatură se discută importanța consumului de alcool și a fumatului în procesele de fibrogeneză în infecția VHC [53, 55].

Cronicizarea infecției VHC depinde de factorii genetici ai gazdei, printre care depistarea la bolnavi a HLA DR D1 [58]. A fost demonstrată asocierea modificărilor genomului VHC genotip 1b cu severitatea și viteza progresării bolii la persoanele cu polimorfism genetic, localizat pe cromosomul 19 (1L-28B) [59], dar și în caz de polimorfism al genelor TGF-B1 sau PN PLA3 (adiponutrin), care corelează cu severitatea fibrozei hepatice [60].

Factorul de creștere transformator (TGF-B1) este o citokină fibrogenă, iar creșterea TGF-B1 și a activatorului acestuia (angiotenginogenului) accelerează dezvoltarea fibrozei în ficat. Există posibilitatea, în special, la bărbați, de portaj heterozigot al genei hemocromatozei (mutațiile C 282 I și H63), ceea ce duce la depozitarea excesivă a fierului în ficat și condiționează progresarea fibrozei [61].

Severitatea leziunilor necroinflamatorii în ficat depind de caracterul răspunsului imun celular, aflat sub controlul complexului de mecanisme genetice, dependente de expresia HLA [62] și de cele achiziționate, inclusiv hormonale. Există opinia savanților că administrarea de durată a corticosteroizilor și a preparatelor imunosupresive în caz de VHC favorizează creșterea activității transaminazelor, a bilirubinemiei și încărcăturii virale [24]. Scăderea nivelului estrogenic la femeile în menopauză poate contribui la o progresare mai rapidă a fibrozei în HC VHC [63].

Alți factori independenți, ce influențează viteza fibrogenezei, sunt indexul masei corporale crescut și steatoza hepatică, menționați anterior [31].

Este bine documentat faptul că coinfecția cu alte virusuri hepatotrope (VHB, VHD, HIV) agravează evoluția și prognosticul infecției VHC [31, 64].

Prevalența dezvoltării hepatocarcinomului la persoanele cu infecție cronică VHC diferă în funcție de zona geografică, fiind mai înaltă în Japonia decât în SUA. Cauzele acestui fenomen încă nu au fost clarificate [24].

În rezumatul celor expuse anterior putem sublinia că evoluția și prognosticul HC VHC depinde de complexul și interacțiunea factorilor condiționați de virus, de particularitățile individuale ale persoanei infectate și de factorii de mediu, de tratamentul administrat.

Particularitățile clinico-paraclinice ale hepatitei cronice D (HC VHD)

Evoluția clinică a infecției VHD depinde de tipul de infectare cu acest virus hepatotrop. Se deosebesc două mecanisme de infectare cu VHD, care diferă sub aspect evolutiv și prognostic: coinfecția și suprainfecția.

Coinfecția cu VHD are loc atunci când se produce infectarea concomitentă cu 2 virusuri – VHB și VHD. Acest tip de infectare rezultă printr-un tablou cu două unde de activitate a procesului: prima se datorează infecției acute VHB, iar a doua (după 2-4 săptămâni) – infecției VHD. În caz de coinfecție însănătoșirea completă este posibilă în 90-95% cazuri, cu toate că este posibilă și evoluția fulminantă a hepatitei acute la 5% bolnavi [65].

În caz de suprainfecție clearance-ul spontan al virusului este un fenomen mai rar. Suprainfecția cu VHD este posibilă la persoanele cu infecție cronică VHB în orice stadiu evolutiv al bolii și se manifestă prin apariția simptomelor de hepatită acută: creșterea activității transaminazelor, hiperbilirubinemie, icter, se agravează evoluția bolii, dar care este mai puțin exprimată decât în caz de coinfecție. Sub aspect clinic, superinfecția poate avea aspectul de: reactivare a hepatitei B la persoanele cu portaj neactiv al HBsAg-lui; acutizare sau decompensare a bolii la pacienții cu HC VHB; hepatită acută B (la persoanele neinvestigate anterior). Severitatea leziunilor necroinflamatorii în ficat este determinată de severitatea HC VHB.

Diagnosticul infecției VHD se bazează pe decelarea anticorpilor anti-VHD și a determinării ARN-VHD (calitative și cantitative) în serul pacienților. Anti-VHD sumari devin detectabili la >90% din bolnavi după 3-8 săptămâni de la infectare. În hepatita acută VHD titrul anti-VHD IgM nu este înalt (mai frecvent în suprainfecție), acești anticorpi dispar peste câteva luni în caz de evoluție ciclică, care se rezolvă prin însănătoșire (în 5-10% cazuri). Mai frecvent suprainfecția evoluează prin cronicizare (80% cazuri), iar formele fulminante sunt posibile la 8-10% din pacienții cu hepatită VHD acută.

În hepatita cronică VHD (suprainfecție) se pot menține în titre mari anticorpilor anti-VHD de clasa IgM și ARN-VHD (determinată prin metode PCR sensibile, cu pragul de sensibilitate de la 10-100 copii/ml) mai mult de 6 luni. Trebuie de menționat faptul că persistența anti-VHD este posibilă și după ce s-a produs seroconversia în sistemul HBsAg [Wedemeyer H 2007]. Particularitățile clinice și evolutive ale HC VHD depind de caracterul evoluției infecției VHB pe fundalul căreia s-a produs suprainfecția (de la portaj asimptomatic HBsAg – până la forme active de HC VHB). Evoluția cea mai severă se apreciază la pacienții cu forme HBeAg(+) și cu încărcătură virală înaltă a VHB și în cazurile cu concentrație mare a ARN-VHD și nivel crescut al transaminazelor serice (ALT).

Manifestările clinice cele mai caracteristice sunt prezentate de sindromul asteno-vegetativ, dispeptic, icter. Hepatomegalia este frecventă, splenomegalia se preciază la 20% din bolnavi. În hepatita cronică VHB/VHD se pot determina markerii ce caracterizează sindroamele biochimice hepatice de bază: citoliză, colestază, hepatodepresiv, tulburări imunologice. La o parte din pacienții (10%) cu HC VHD este posibilă decelarea anticorpilor anti-LKM1 [32], spre deosebire de HC VHC și hepatita autoimună, când apar anti-LKM3.

Particularitățile evolutive și riscul cronicizării infecției VHD depind nu numai de mecanismul infectării, dar și de vârsta la care s-a produs infectarea, de genotipul VHD și VHB. A fost demonstrat că infectarea cu genotip 1 al VHD și cu genotip C al VHB la o vârstă mai avansată comportă riscuri mai mari de cronicizare cu progresare până la CH și hepatocarcinom, de asemenea, poate predispuce și la apariția formelor fulminante de hepatită VHD [66].

Persistența și reactivarea infecției cu VHD/VHB sunt fenomene frecvente la bolnavii cu HIV în stadiul SIDA. În cazurile de HC VHD cu evoluție moderat severă ciroza hepatică se dezvoltă cu frecvența de 70-80% după o perioadă de 10-20 ani. Prezența factorilor nefavorabili accelerează progresarea fibrozei cu posibilitatea apariției CH în termen de 5-10 ani și decompensare rapidă. Portajul asimptomatic al infecției VHD este un fenomen rar (10-15%) și are, de obicei, o evoluție stabilă [11, 17, 67] și se înregistrează, în special, în țările din Asia și în zona Bazinului Mediteranian.

În concluzie menționăm că HC VHD este o formă specială de hepatită cronică, care se realizează în condițiile organismului infectat cu virusul hepatic B, pe un fundal imun modificat de infecția VHB. Evoluția HC VHD este influențată de complexitatea factorilor specifici ambelor tipuri de infecție, atât VHB, cât și VHD.

Bibliografie:

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004, 350: 1118-29
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227-242
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2012, 57: 167-185
4. Pawlotsky JM, Dusheiko G, Hatzakis A, et al. Virologic monitoring of hepatitis B virus therapy in clinical trial and practice recommendations for a standardized approach. *Gastroenterology*, 2008; 134: 405-415
5. Ngo Y, Benhamou Y, Thibault V, et al. An Accurate Definition of the Status of Inactive Hepatitis B Virus Carrier by a Combination of Biomarkers (FibroTest-ActiTest) and Viral Load. *PLoS ONE*. 2008; 3(7): e2573
6. Marcellin P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver international* 2009; 29(S1): 1-8
7. Castera L. Transient elastography and other non-invasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat*, 2009; 16: 300-314
8. Fraquelli M, Branchi F. The role of transient elastography in patients with Hepatitis B viral disease. *Dig Liver Dis*, 2011, 43: 925-931
9. Cardoso AC, Carvalho-Filho RJ, Stern C, et al. Direct comparison of diagnostic performance of transient elastography in patients with chronic Hepatitis B and chronic Hepatitis C. *Liver Int*, 2012; 32: 612-621
10. Lok ASF. Clinical manifestations and natural history of hepatitis B virus infection. *Up To Date Online*, 2003
11. Абдурахманов ДТ. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В. *РЖГГК*, 2010, 20(1): 14-20

12. Шифф ЮР, Соррел МФ, Мэдрей УС. В книге Болезни печени по Шиффу. Вирусные гепатиты и холестагические заболевания. Пер. с англ. Москва, 2010, 408 с.
13. Tai DJ, Lin SM, Sheen IS, et al. Long-term outcome of HBe-antigen negative HBs-antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. *Hepatology*, 2009; 49: 1859-1867
14. Chen YC, Huang SF, Chu CM, Liaw YF. Serial HBV DNA levels in patients with persistently normal transaminase over 10 years following spontaneous HBeAg seroconversion. *J Viral Hepatol*, 2012; 19: 138-146
15. Papatodoridis GV, Chrysanthos N, Hadziyannis E, et al. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression of HBeAg/ neegative chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*, 2008; 15: 434-41
16. Funk ML, Rosenberg DM, Lok AS. World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants. *J Viral Hepat*. 2002 Jan;9(1):52-61
17. Danczygier H. Viral infections by Hepatotropic Viruses. In Susses S, Dragan A, Zeuzem S, Sarrazin Ch, Lefkowitz JH, Danczygier H. *Clinical Hepatology*, vol 2. Springer Heidelberg, London, New York, 2010: 671-788
18. Raimondo G, Navarra S, Mondello S, et al. Occult hepatitis B virus in liver tissue of individuals without hepatic disease. *J Hepatol*, 2008; 48: 743-746
19. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, et al. Long/therm outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut*, 2008; 57: 84-90
20. Boesecke Ch, Wasmuth JC. Hepatitis B. In book's S.Mauss, Th.Berg, K.Rockstron, CH.Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology 2012*, p. 32-43
21. Fung J, Lai CL, Yuen MF. New paradigms for the treatment of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1182-92
22. Liaw YF. Natural history of chronic hepatitis B virus infection and long-term outcome under treatment. *Liver Int*, 2009, N29(s1): 100-107
23. Vogel M, Deterding K, Wiegand J, et al. Hep-Net. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals – experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis*, 2009; 49: 317-319
24. Boesecke Ch, Wasmuth JC. Hepatitis C. In book's S.Mauss, Th.Berg, K.Rockstron, CH.Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology 2012*, p. 44-54
25. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med*, 2001; 345: 41-52
26. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, et al. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assesment. *Hepatology*, 2005; 41: 790-800
27. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Multivir C Group Multidepartment Virus C Arthritis Rheum*, 1999; 42: 2204-12
28. Zignego AL, Craxi F. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis*, 2008; 12: 611-36
29. Puchner K-Ph, Böhlig A, Berg Th. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV. In book's S.Mauss, Th.Berg, K.Rockstron, CH.Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology 2012*: 272-285
30. Vermehren J, Yu ML, Monto A, et al. Multi-center evaluation of the Abbott Real Time HCV Assay for monitoring patients undergoing antiviral therapy for Chronic Hepatitis C. *J Clin Virol*, 2011; 52: 133-137
31. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2011, 55: 245-264
32. Серов ВВ, Апросина ЗГ. Хронический вирусный гепатит. Москва «Медицина», 2004, 383 с.
33. Romanciuc I, Lupașco Iu, Dumbrava V-T. De ce depinde calitatea vieții la pacienții cu hepatite cronice virale? *Curierul Medical*, 2012; 3(327): 222-224

34. Ramos-Casales M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol*, 2005; 17: 447-55
35. Lupasco Iu. Hepatita cronică virală C. In „Bazele hepatologiei” sub red Dumbrava T-T. Chişinău, 2010, vol II, pag 344-387
36. Ionita-Radu F. Hepatita cronică cu virus C, 2010, Buzau, Alpha MDN, 199 pag.
37. Blackard JT, Kemmer N, Sherman KF. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences. *Hepatology*, 2006; 44: 15-22
38. Thein HH, Li Q, Dore GJ, et al. Estimation of age-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, 2008; 48: 418-31
39. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17 year cohort study of 214 patients. *Hepatology*, 2006; 43: 1303-10
40. Zeuzem S, Alberti A, Rosenberg W, et al. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and „normal” alanine aminotransferase activity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24: 1133-49
41. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially of persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol*, 2005; 42: 266-74
42. Lange Ch, Sarrazin Ch. Hepatitis C: Diagnostic tests. In book’s S.Mauss, Th.Berg, K.Rockstron, CH.Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology* 2012: 189-201
43. Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of Fibro-Scan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (The Fibrotic Study) *J Hepatol*, 2010; 53: 1013-1021
44. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, et al. Prospective comparison of two algoritms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2010; 52: 191-198
45. Hofnagle JH, Heller T. Hepatitis C. In Zakim D, Boger Th. *Hepatology. A tex boock of Liver Disease*. Philadelphia Saunders, 2003: 1017-1062
46. Marceau G, Lapierre P, Beland K, et al. LKM1 autoantibodies in chronic hepatitis C infection: a case of molecular mimicry? *Hepatology*, 2005; 42: 672-82
47. Rodriguez de Lope C, Tremosini S, Forner A, et al. Management of HCC. *EASL. J Hepatol*, 2012; 1(56): s-75-87
48. Benini F, Pigozzi MG, Baisini O, et al. Increased serum gamma-glutamyl-transpeptidase concentration is associated with nonalcoholic steatosis and not with cholestasis in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22: 1621-6
49. Sebastiani G, Vario A, Ferrari A, et al. Hepatic iron, liver steatosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2006, 13: 199-205
50. Bochud PY, Bibert S, Negro F, et al. IL28B polymorphisms predict reduction of HCV RNA from the first day of the therapy in chronic hepatitis C. *EASL. J Hepatol*, 2011; 5(55): 980-988
51. Hrabec P, Kuiken C, Yusim K. Evidence for human leukocyte antigen heterozygote advantage against hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2007; 46: 1713-21
52. Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis*, 2008; 12: 733-46
53. Gitto S, Micco L, Conti F, et al. Alcohol and viral hepatitis: A mini-review. *Dig Liver Dis*, 2009; 41: 67-70
54. Jonsson JR, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE. Recognition of genetic factors influencing the progression of hepatitis C: potentiate for personalized therapy. *Mol Diagn Ther*, 200
55. Dev A, Patel K, Conrad A, et al. Relationship of smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4: 797-801

56. Дэвис Г. Гепатит С. . В книге Болезни печени по Шиффу. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания. Шифф ЮР, Соррел МФ, Мэдрей УС. Пер. с англ. Москва, 2010: 289-379
57. Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, et al. A comparison of the spectrum of chronic hepatitis C virus between Caucasians and African Americans. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2: 467-73
58. Fanning L, Kenny-Walsh E, Levis J, et al. Natural fluctuations of hepatitis C viral load in homogeneous patient population: a prospective study. *Hepatology*, 2000; 3: 225-229
59. Nagayama K, Kurosaki M, Conomotav, et al. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression. *Hepatology*, 2000; 31: 745-750
60. Zimmer V, Lammert F. Genetics and epigenetics in the fibrogenic evolution of chronic liver diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011 apr; 25: 269-80
61. Sartori M, Andorno S, Pagliarulo M, et al. Heterozygous beta-globin gene mutations as a risk factor for iron accumulation and liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Gut*, 2007; 56: 693-8
62. Urbani S, Amadei B, Fiscaro P, et al. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses. *Hepatology*, 2007; 46: 32-36
63. Di Martinov V, Lebray P, Myers RP, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology*, 2009; 40: 1426-33
64. AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 50(3): 1-38
65. Rizetto M. Hepatitis D: The come back? *Liver International*, 2009; 29(s1): 140-142
66. Su SW, Huo TI, Shih HH, et al. Genotypes and viremia of hepatitis B and D viruses are associated with outcomes of chronic hepatitis D patients. *Gastroenterology*, 2006; 130: 1625-35
67. Wedemeyer H. Hepatitis D – Diagnosis and Treatment. In book's S.Mausss, Th.Berg, K.Rockstron, CH.Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology* 2012: 174-188

3.2 Tratamentul hepatitelor cronice B, C și D

Scopul principal al tratamentului hepatitelor cronice virale (B, C, D) este ameliorarea calității vieții bolnavilor, prevenirea evoluției bolii spre ciroză și cancer hepatic, scăzând mortalitatea cauzată de bolile ficatului și, în final, prelungirea vieții bolnavilor.

Hepatita cronică virală B (HC VHB)

În caz de HC VHB scopurile terapeutice de bază pot fi obținute în condițiile eradicării infecției VHB, a scăderii nivelului de replicare virală, scăderii activității necroinflamatorii în țesutul ficatului, încetării proceselor de fibrogenază. Toate acestea vor contribui la scăderea riscului de dezvoltare a cirozei hepatice (CH) și cancerului hepatic primar. Însă, eliminarea completă a virusului VHB din organism este dificilă, chiar și cu folosirea celor mai noi preparate farmacologice antivirale. Problema eradicării virale VHB se datorează persistenței în nucleele hepatocitelor infectate a formelor covalente circulare de ADN: *cccADN* (*covalently closed circular ADN*).

Existența acestui fenomen determină necesitatea administrării îndelungate, posibil pe viață, a tratamentului antiviral și supravegherea bolnavilor. În pofida noilor descoperiri, tratamentul infecției VHB rămâne o arie incomplet înțeleasă, existând mai multe întrebări, la care se caută răspunsuri. Ultimii ani în Europa [1] și în SUA [2, 3] au fost definite recomandările de bază în tratamentul HC VHB.

Actual, preparatele farmacologice antivirale, folosite în tratamentul VHB, pot fi divizate în două grupuri de bază: interferone și nucleozide (NCZ) / nucleotide (NCD). Este apreciată ca revoluționară folosirea pentru prima dată la pacienții cu infecție VHB a interferonului leucocitar uman în anul 1978. Mai târziu, în anul 1998, a început administrarea nucleozidelor anormale – lamivudinelor (NCZ), în 2002 a fost propus adefovirul (NCD). Anul 2005 este marcat prin startul folosirii interferonelor PEGilați și a entecavirului (NCZ), iar din 2008 în practica medicală este introdus tenofovirul (NCD), telbevudina (NCZ), se studiază emtricitabina (NCZ), clevudina (NCZ) [4].

Interferonii reprezintă o clasă heterogenă de proteine, determinate genetic, care se produc de către celulele cu nucleu ale omului și animalelor (fibroblaști, epiteliocite, hepatocite, monocite, B-limfocite, dendrocite) ca răspuns la acțiunea diferiților agenți (inductori) – virusuri și alți antigeni, și sunt capabili să inhibe nespecific etapele intracelulare de reproducere a multor agenți patogeni [5].

Se cunosc trei clase de interferoni:

1. *Alfa-interferon* leucocitar (α -IFN), sintetizat de B-limfocite, macrofage și limfocite nule, care este numit și interferon limfoblastic. α -IFN este o glicoproteină, produsă de celule, ca răspuns la infecțiile virale.
2. *Beta-interferon* (fibroblastic), este produs de fibroblaști și celulele epiteliale, el a fost primul descoperit și precede apariția celorlalți IFN, ca răspuns la infectarea virală.
3. *Gama-interferon* (imun), sintetizat de către limfocitele T-sensibilizate și NK. Este numit interferon imun, pentru că se produce ca răspuns la un stimul mitogen.

Interferonii-alfa au trei funcții principale: antivirală, imunomodulatoare și antiproliferativă (antitumorală).

Efectul antiviral. Celulele neinfectate, expuse la IFN, nu se infectează. Celulele infectate răspund la stimulul viral prin activarea genelor care codifică producția de IFN. Interferonul secretat și eliberat de celula infectată se leagă de receptorii aceleiași celule sau de alte celule.

Complexul IFN-receptor se absoarbe de către celulă prin endocitoză, IFN este degradat în lizosome, după care se eliberează din nou receptorul circulant pentru IFN [9].

Pentru tratamentul hepatitelor cronice virale B se folosesc interferonii din grupa alfa. Interferonul alfa activează receptorii de pe suprafața membranei celulei hepatocitului (complex IFN-receptor se captează în celulă cu ajutorul endocitozei), inducând dimerizarea acestora în lizozomi și activarea kinazei Janus și a tyrozinkinazei. Prin intermediul acestor kinaze se realizează fosforilarea proteinelor de semnal citoplasmatic al transducerii și activator al transcripției proteinelor. STAT și STAT2 dimerizează și leagă factorul g reglator al interferonului (IRFg), cu formarea complexului ISGF3 (factorul 3 al genei interferon stimulator). Acest complex este translocat în nucleu, unde se leagă de ADN prin intermediul elementelor de răspuns stimulat de interferon (ISR Es). Această combinație determină transcripția a multiple (>1000) gene interferon stimulate (ISG), care prin intermediul ARNm ies din nucleu și produc proteine care alterează metabolismul celulei și interferează cu replicarea virală [6].

În scurt timp după fixarea INF pe Fc receptor are loc activarea proteinkinazelor și 21-51 adenilatsintetazei, care în prezența ARN-ului viral activează ribonucleazele și proteina Mx. Ribonucleazele scindează ARN-ul viral și mesager. Proteina Mx stopează sinteza ARN-ului mesager și blochează transducția și sinteza proteică [7]. INF acționează doar în faza replicării virale și nu are nici o influență asupra virusurilor integrate în genomul celular.

Celula infectată cu virus sintetizează IFN, care induce două enzime cu proprietăți antiinflamatorii: 2'-5'-adenilatsintetaza și proteinkinaza. Inactivarea virusului prin sinteza ribonucleazei (în rezultatul stimulării adenilatsintetazei) este menținută de inhibarea sintezei proteice în ribosomi, induse de virus, datorită activării proteinkinazei. Adenilatsintetaza din hepatocitele nestimulate posedă activitate moderată, care crește în caz de replicare virală cu ajutorul ARN bicatenar (dsARN). Ulterior activării, enzima catalizează o serie de oligonucleotide, care stimulează ribonucleaza capabilă să inactiveze virusul [7].

Astfel, activarea mecanismului antiviral (cu ajutorul proteinkinazei și adenilatsintetazei) este determinată de însăși virusurile hepatotrope. Însă antigenul Delta poate sequestra ARN-ul viral și, ca rezultat, să blocheze activarea enzimelor antivirale. Virusul VHB afectează transmiterea semnalului de la membrana citoplasmatică către nucleul celulei, inhibând factorul transactivator. Se presupune că în HC VHB, în condițiile sintezei inhibitorului specific, tratamentul cu preparate de IFN va fi puțin eficientă.

Efectul imunomodulator al interferonelor a fost descris de mai mulți autori [7, 8]. INF-alfa stimulează prezentarea antigenelor virale, pentru ca acestea să fie apoi recunoscute de către limfocitele citotoxice (CTL) intrahepatice cu ajutorul complexului de enzime. Acest proces este posibil prin modularea expresiei complexului principal de histocompatibilitate. După asocierea cu proteinele clasei HLA I, fragmentele peptidice sunt expresate pe suprafața hepatocitelor în formă de complex Ag-HLA. Interferonele sunt capabile să stimuleze sinteza proteinelor HLA. Crește capacitatea de recunoaștere imună de către CTL a hepatocitelor infectate, de activare a limfocitelor NK necitotoxice și transformare a lor în celule NK citotoxice. Adițional, IFN stimulează activitatea macrofagilor și citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi, limfocite și celule NK. Se deosebesc 3 mecanisme de bază, care asigură efectul imunomodulator al interferonelor [9].

1. Stimularea expresiei antigenelor de suprafață, în special, a sistemului IFN, ceea ce crește eficiența recunoașterii imunologice a hepatocitelor infectate.
2. Recrutarea celulelor efectoare prin modularea proceselor de diferențiere, maturare și proliferare.

3. Activarea celulelor efectoare, în primul rând, prin reglarea producției și activității citokinelor și chemokinelor ca IL1, IL6, TNF α .

Efectul antiproliferativ (antitumoral) al interferonelor este determinat de suprimarea diviziunii celulare și de micșorarea expresie oncogenelor. În plus, IFN posedă efect citotoxic direct asupra celulelor afectate. Sub acțiunea IFN se realizează:

- inhibiția sintezei proteinelor necesare celulelor tumorale;
- se dezvoltă blocarea sau inhibiția directă a oncogenelor;
- creșterea răspunsului imun celular antitumoral [10].

Efectele enumerate ale IFN pot fi prezentate succint în formă de tabel [11].

A – Creșterea expresiei proteinelor membranare:

- HLA clasele I și II
- β 2 microglobulina
- FC receptor

B – Efect antiviral:

- scăderea captării virusului de către celulă
- inhibiția replicării virale intracelulare
- inhibiția sintezei ARNm virale
- reducerea sintezei proteice

C – Efect imunomodulator:

- inducerea citokinelor
- inducerea complementului (C2, B)
- activarea macrofagilor, celulelor NK și celulelor T citotoxice

D – Efect antiproliferativ:

- suprimarea diviziunii celulare (proteina G1/G0S tranziție)
- scăderea expresiei oncogenelor
- citotoxicitate directă

Utilizarea clinică și procesele tehnologice de producție au evoluționat în aspect cronologic. Inițial în practica clinică s-au folosit alfa-interferonele standard. Până în prezent se întrebuițează 2 subtipuri de bază ale interferonelor recombinante: IFN α 2 α și IFN α 2 β . Aceste interferone au fost căpătate prin tehnologii care presupun ADN recombinare. Se cunosc mai multe tipuri de interferone standard: Intron A, Reaferon, Viferon, Roferon, Realdiron, etc [12].

Interferonele standard se administrează subcutan sau intramuscular, dar absorbția din locul injectării este neuniformă. Concentrația maximală a preparatului se înregistrează la 4-8 ore, iar timpul de înjumătățire este de 4-16 ore. Mecanismele clearance-ului IFN-alfa din organismul uman încă nu sunt clarificate definitiv. Se presupune, că în proporție de 70-80% IFN este eliminat pe cale renală, iar restul va fi cuplat cu receptorii interferonici sau se va dezintegra în mod nespecific pe calea metabolismului hepatic. În hepatitele virale, inclusiv în HC VHB, încărcătura virală după administrarea interferonului standard scade în două etape:

I etapă debutează îndată după introducerea preparatului. Scăderea rapidă după 9 ore a concentrației virusului se poate datora suprimării replicației și blocajului pătrunderii virusului în hepatocitele neinfectate. După 24-48 ore viteza scăderii viremiei încetinește.

II etapă se referă la intervalul de 2-14 zile ale tratamentului, când din nou scade concentrația serică a virusului. Aceasta poate fi determinată de distrugerea hepatocitelor infectate.

În tratamentul HC VHB primele IFN utilizate au fost cele standard. O metaanaliză efectuată în 1993 [13], referitor la efectul tratamentului cu interferon standard, a arătat o

reducere importantă (după 12 luni de la finisarea curei de tratament cu IFN standard) a markerilor de replicare virală în VHB comparativ cu grupul de control:

- seroconversie HBeAg-lui în 33% cazuri vs 12%;
- scăderea viremiei la 37% vs 17%;
- dispariția HBsAg-ului la 7,8% vs 1,8%.

Reactivarea (aparitia HBeAg+) s-a înregistrat la 13 pacienți. Cel mai frecvent relapsul s-a produs în formele HBeAg negative de HC VHB. Efectul terapeutic cel mai favorabil s-a obținut în caz cure îndelungate (>12 luni). Clearance-ul ADN-VHB și dispariția HBeAg la pacienții tratați cu IFN s-a asociat cu ameliorare clinico-biochimică și histologică.

În CH compensate cu forme HBeAg pozitive, de asemenea, a fost mai mare proporția bolnavilor cu seroconversia HBeAg-ului. S-a observat scăderea numărului de pacienți cu decompensarea CH, s-a redus dezvoltarea cancerului hepatic și a crescut supraviețuirea pacienților tratați cu IFN-alfa [14]. Astfel, pacienții care au răspuns la interferonoterapie au arătat evoluție și prognostic mai favorabile, înregistrându-se la ei scăderea mortalității cauzate de infecția VHB cronică.

Însă tratamentul cu IFN-alfa a fost eficient doar la 40-60%. Relapsurile instalate după suspendarea IFN nu au fost atât de frecvente și mai puțin exprimate, comparativ cu cele apărute după întreruperea tratamentului cu lamivudină.

Responsivitatea la tratamentul cu interferone standard depinde de mai mulți factori: genotipul viral, de polimorfismul determinat genetic al metabolismului IFN, de alți predictori independenți (sex, vârstă, încărcătura virală, gradul fibrozei, etc.). Cel mai favorabil și mai stabil răspuns terapeutic după administrarea de IFN în HC VHB se înregistrează la pacienții cu genotipurile A și B virale (VHB), comparativ cu genotipurile C și D. Rezultatele cercetării multicentrice arată dependența eficacității interferonoterapiei de genotipul VHB: la pacienții cu genotip A – 47%, cu genotip B – 44%, cu genotip C – 28% și cu genotip D – 25% [15].

A fost stabilit că răspunsul cel mai favorabil s-a obținut la tratamentul cu IFN în faza replicativă a infecției VHB în condițiile activității moderate a procesului hepatic. Prezența HBsAg(+) în lipsa HBeAg(-) și rezultate negative pentru ADN-VHB (-), la pacienții cu transaminaze normale și fără semne de activitate histologică și fibroză – nu necesită tratament cu interferon.

Printre dezavantajele interferonelor standard a fost menționată durata lor scurtă de acțiune (24 ore), concentrația serică fluctuantă, nestabilă, ceea ce impunea necesitatea administrării zilnice a preparatului (5-6 mln) sau de 3 ori în săptămână (9-10 mln) la pacienții cu HC VHB.

În Republica Moldova, până în anul 2007 s-au folosit numai interferone standard (Infergen, Intron A), donate prin intermediul MS RM și repartizate în clinicile hepatologice specializate ale republicii (SBI „Toma Ciorbă”, SCR și SCR pentru copii „Emilian Coțaga”). Unii pacienți procurau din cont propriu interferone standard (Rialderon, Roferon, Laferon, etc).

Următoarea etapă a interferonoterapiei în HC VHB a fost elaborarea și implementarea interferonelor pegilate [16]. Pegilarea interferonului este rezultatul adăugării lui covalente cu molecula de polietilen glicol (polimer netoxic, inert, solubil în apă). Interferonul (IFN), cuplat cu polietilenglicolul (PEG) se reabsoarbe mai lent din locul injectării, scade clearance-ul celular și renal al preparatului, se mărește timpul de înjumătățire, scade proteoliza și toxicitatea IFN-lui, se mărește durata de acțiune până la 48-72 ore. Datorită acestor efecte PEG-IFN se administrează o dată în săptămână, a fost stabilit că concentrația serică eficientă se păstrează pe toată durata de acțiune. Actual se folosesc două tipuri de PEG-IFN: a) PEG-IFN- $\alpha 2\alpha$ (40 kDa) și b) PEG-IFN $\alpha 2\beta$ (12 kDa). PEG-IFN- $\alpha 2\alpha$ este cuplat cu o moleculă mare ramificată de PEG, iar PEG-

IFN α 2 β – cu una liniară mai mică. În dependență de tipul moleculei PEG se deosebesc și proprietățile metabolismului preparatului [15].

a) PEGASYS reprezintă IFN- α 2 α , conjugat cu PEG (monometoxi-PEG) și este produs al biosintezei folosind tehnologia ADN recombinant și este produs al genei clonate a interferonului leucocitar uman, introdus și expresat în celulele E.coli. După injectare subcutană PEG-IFN- α 2 α în doza 180 mcg se obține o concentrație stabilă peste 3-8 ore, iar absorbția preparatului se păstrează la același nivel timp de 80 ore. Clearance-ul preparatului comparativ cu IFN standard este mai îndelungat de 100 ori. Absorbția completă a PEG-IFN- α 2 α și concentrația ce asigură un efect antiviral eficient rămân stabile timp de o săptămână.

b) Nivelul seric al PEG-IFN α 2 β atinge maximum de concentrației peste 8-12 ore de la introducere și rămâne stabil timp de 48-72 ore.

Timpul de înjumătățire a preparatului este de 54 ore. În comparație cu IFN standard începutul scăderii viremiei nu este atât de spectaculos, însă în caz de administrări repetate, concentrația virusului în HC VHB comportă scăderi mai importante [12]. Astfel, PEG-IFN-le posedă următoarele avantaje [6]:

- Farmacocinetica îmbunătățită (crește T $\frac{1}{2}$, scade clearance-ul, scade Cmax, crește Cmin);
- Variații reduse ale concentrației plasmatice;
- Creșterea activității in vivo;
- Scăderea toxicității asociată cu scăderea Cmax;
- Administrarea săptămânală crește complianța și calitatea vieții pacientului;
- Scade imunogenitatea și antigenicitatea;
- Creșterea stabilității chimice și a solubilității, reducerea proteolizei.

Mecanismul de acțiune a PEG-IFN își are particularitățile sale [17]. Pegilarea oferă IFN-lor un efect antiviral mai puternic și mai durabil, un efect stimulator mai puternic al limfocitelor CD4-Thelperilor, care în asociere cu limfocitele T-citotoxice realizează clearance-ul viral. La pacienții care obțin răspunsul viral susținut (RVS) activitatea CD4+ Thelper-cell este semnificativ mai mare decât la cei care au răspuns parțial sau la nonresponderi sau relapsieri. La pacienții cu RVS se depistează o producție crescută de IFN gama și o concentrație scăzută de IL4 și IL10. ca și IFN standard, PEG-IFN produce o creștere bruscă dependentă de doză, a nivelului neopteriniei și o creștere a 2'5'oligoadenilat sintetazei (OAS), independentă de doză.

Rezultatele de bază ale tratamentului antiviral la pacienții cu HC VHB se apreciază după existența răspunsului complet clinico-biochimic, serologic, virusologic. Situația perfectă după finisarea tratamentului este negativarea ADN viral (apreciată prin metoda PCR real-time), dispariția simptomelor clinice, normalizarea probelor biochimice, ameliorarea tabloului histologic. Se consideră remisie completă a HC VHB atunci când la pacienții HBeAg(+) și HBeAg(-) a fost obținut clearance-ul HBsAg cu apariția antiHBs. Bolnavii care au răspuns la tratamentul cu IFN și după 24 săptămâni rămân cu nivel de viremie nedetectabil se numesc responderi. Pacienții care administrează interferon prima dată se numesc pacienți naivi.

Răspunsul virusologic se apreciază după 3 luni de tratament cu IFN dacă a scăzut concentrația ADN viral cu mai mult de 1 log₁₀ IU/ml, iar după 24 săptămâni este nedetectabil sau are valori <2000 UI/ml.

Nonresponderi primari sunt pacienții care au administrat IFN prima dată și după 3 luni nu s-a obținut scăderea ADN viral mai mult decât 1 log₁₀ IU/ml comparativ cu valoarea inițială.

Răspuns serologic pozitiv la pacienții cu HC VHB HBeAg(+) se consideră seroconversia antigenului în antiHBe (apreciat ca HBeAg- și antiHBe+). Răspunsul clinic se asociază cu

dispariția simptomelor, răspunsul biologic se apreciază prin normalizarea transaminazelor și a altor probe hepatice. Ameliorarea histologică cu reducerea gradului de activitate necroinflamatorie și a gradului de fibroză sunt criteriile pozitive în tratamentul antiviral.

Tabel 1.

Tipuri de interferon – proprietăți farmacocinetice [6]

Parametri farmacocinetici	IFN α standard (convențional)		PEG-IFN α 2 β (12 kDa)	PEG-IFN- α 2 α (40 kDa)
	α 2 α	α 2 β		
Timp de semiabsorbție (h)	2,3	2,3	4,6	5,0
Volum de distribuție (L)	31-73	98 (1,4 L/kg)	69,3 (0,99 L/kg)	6-14
Tmax (h)	3-8	3-8	15-44	72-96
Timp maxim de concentrație susținută (h)	<24	<24	48-72	168
Peari trough ratio	infinit	infinit	100 : 1	1,5-2,0 : 10
Timp de înjumătățire (h)	5:1	2-3	40	77
Clearance	11800 ml L/h	16170 ml/h (231 mL/h/kg)	1540 ml/h (22 mL/h/kg)	80 mL/h

Pentru aprecierea eficacității tratamentului cu IFN se testează încărcătura virală și probele biochimice hepatice în dinamica tratamentului la intervale de 3-6-12 luni. Dacă la finele lunii a 12-a de la începutul tratamentului se păstrează răspunsul clinico-biochimic și virusologic, tratamentul se consideră eficient [18]. Însă, dacă după întreruperea tratamentului reapar simptomele clinice și crește ADN-VHB >2000 IU/ml [1] se vorbește despre „recădere”. Apariția simptomelor și a ADN viral în timpul tratamentului se numește „spargere”. (breac rough).

Se consideră optimă situația dacă după 12 luni de la finalizarea tratamentului lipsesc simptomele clinice și semnele de laborator pentru infecția VHB. Pentru a atinge aceste rezultate este necesară selecția corectă a pacienților candidați pentru tratamentul antiviral cu preparate de IFN sau cu nucleozide. Criterii importante pentru luarea deciziei de tratament sunt: tipul HC (HBeAg+ sau HBeAg-), vârsta pacientului, încărcătura virală, genotipul virusului, activitatea ALT, activitatea histologică în biopat, gradul fibrozei. Este importantă aprecierea tipului răspunsului imun, lipsa contraindicațiilor pentru tratamentul cu IFN (patologie severă a organelor interne, SNC, depresie, boli psihice, imunosupresie, CH decompensată, infecții concomitente, boli autoimune, sarcină, boli hematologice, trombocitopenie <50000, leucocitopenie <2000).

Recomandările de tratament al bolnavilor cu HC VHB HBeAg+ și HBeAg- sunt reflectate în tabelele 2, 3, 4, 5.

Tabel 2.

Recomandări de tratament a HC VHB HBeAg(+)

ADN-VHB	ALT	Biopsie hepatică, activitate/fibroză	EASL 2009 [1]	EASL 2012 [19]	AASLD 2009 [3]	AASLD 2009 [3]
>20000 UI/ml	>2 N	≥A2 / ≥F2	Tratament, posibil și fără biopsie	Tratament	Tratament PEG-IFN sau Nuc (syd)	Biopsia poate fi evitată. Monitorizare 3-6 luni. Dacă nu dispăre HBsAg – tratament
>2000-20000 UI/ml	1-2 N	≥A2 / ≥F2 (Metavir)	Tratament	Tratament	Biopsie, dacă ≥A2 / ≥F2 (Metavir) - tratament	Persoane >40 ani și/sau anamnestice familiale de Cr sau CH
>2000 UI/ml	N	≥A2 / ≥F2 (Metavir)	Tratament	Tratament		
>20000 UI/ml	N		Lipsa anamnesticii de Cr sau CH, nu necesită biopsie și tratament. Monitoring fiecare 3-6 luni.		Monitorizare	
>2000 UI/ml	Supra N, dar <2 N	<A2 / <F2	Monitorizare	Monitorizare	Tratament	
>10 ⁷ UI/ml	N	<A1 / <F1	Nu necesită tratament. Monitorizare.	Monitorizare		

Conform recomandărilor AASLD, 2009, limita superioară a normei pentru ALT se propune 19 Un la femei și 30 Un la bărbați.

Tabel 3.

Recomandări de tratament a HC VHB HBeAg(+)

ADN-VHB	ALT	EASL, 2009 [1]	APASL, 2005 [20]	Keefl et al, 2006 [21]	NICE, 2006 [22]	AASLD 2007 [2]
$\geq 1 \times 10^5$ copii/ml	N sau ≤ 2 x ULN	Nu necesită tratament	Nu necesită tratament	Propune biopsie sau monitorizare până la $>ALT$. În prezența fibrozei – tratament cu IFN, ADF, ETV.	Monitorizare. Dacă $>ALT$ – tratament.	Monitorizare. Dacă >40 ani – biopsie. Activitate și fibroză moderată – tratament.
$\geq 1 \times 10^5$ copii/ml	>2 x ULN. Se propune biopsie. Dacă este fibroză – tratament.	Tratament de I-a linie – IFN. Tratament de II-a linie – LVD sau ADV îndelungat.	I-a linie – IFN, PEG-IFN, LVD sau ADV timp de un an sau mai mult.	I-a linie – Peg-IFN, ETV sau ADV îndelungat.	I-a linie – Peg-IFN, apoi susținere cu LVD la nonresponderi. Dacă rezistență la LVD + ADV	Se propune biopsia. Dacă $>ALT$ – tratament cu Peg-IFN, ADV sau ETV ca I-a linie.

EASL – Asociația Europeană de Studiu al Ficatului

APASL – Asociație Asiatică Pacifică de Studiu al Ficatului

AASLD – Asociația Americană a Bolilor Ficatului

NICE – Institutul Național al Realizărilor Clinice din Marea Britanie

Keefl – USA, a propus algoritmul de tratament al bolnavilor cu HC VHB.

Tabel 4.

Recomandări de tratament a HC VHB HBeAg(-)

ADN-VHB	ALT	EASL, 2009 [1]	APASL, 2005 [20]	Keefl et al, 2006 [21]	NICE, 2006 [22]	AASLD 2007 [2]
$\geq 1 \times 10^5$ copii/ml	N sau ≤ 2 x ULN	Nu necesită tratament	Nu necesită tratament	Propune biopsie sau monitorizare până la $>ALT$. În prezența fibrozei – tratament cu IFN, ADF, ETV.	Monitorizare. Dacă $>ALT$ – tratament.	Monitorizare. Dacă >40 ani – biopsie. Activitate și fibroză moderată – tratament.
$\geq 1 \times 10^5$ copii/ml	>2 x ULN. Se propune biopsie. Dacă este fibroză – tratament.	Tratament de I-a linie – IFN. Tratament de II-a linie – LVD sau ADV îndelungat.	I-a linie – IFN, PEG-IFN, LVD sau ADV timp de un an sau mai mult.	I-a linie – Peg-IFN, ETV sau ADV îndelungat.	I-a linie – Peg-IFN, apoi susținere cu LVD la nonresponderi. Dacă rezistență la LVD + ADV	Se propune biopsia. Dacă $>ALT$ – tratament cu Peg-IFN, ADV sau ETV ca I-a linie.
$< 1 \times 10^5$ copii/ml	N sau ≤ 2 x ULN	Nu necesită tratament	Nu necesită tratament	Nu necesită tratament. Monitoring o dată la 3 luni până la stabilirea diagnozei, apoi – fiecare 6-12 luni.	Nu necesită tratament.	Monitorizare o dată la 6-12 luni.

EASL – Asociația Europeană de Studiu al Ficatului

APASL – Asociație Asiatică Pacifică de Studiu al Ficatului

AASLD – Asociația Americană a Bolilor Ficatului

NICE – Institutul Național al Realizărilor Clinice din Marea Britanie

Keefl – USA, a propus algoritmul de tratament al bolnavilor cu HC VHB.

Tabel 5.

Recomandări de tratament a HC VHB HBeAg(-)

ADN-VHB	ALT	Biopsie hepatică, activitate/fibroză	EASL 2009 [1]	EASL 2012 [19]	AASLD 2009 [3]
>2000 <20000 UI/ml	- N	În lipsa semnelor de HC nu necesită biopsie	Monitorizare timp de 3 ani. ALT – la fiecare 3 luni. ADN-VHB – o dată la 6-12 luni.		Monitorizare
>2000 <20000 UI/ml	- 1-2 N	≥A2 / ≥F2 (Metavir)	Tratament	Tratament	Tratament
>20000 UI/ml	> 2N	≥A2 / ≥F2 (Metavir)	Tratament, posibil fără biopsie.	Tratament	Tratament

Conform recomandărilor AASLD, 2009, limita superioară a normei pentru ALT se propune 19 Un la femei și 30 Un la bărbați.

Revizuirile indicațiilor pentru tratament antiviral, propuse de EASL 2009 și 2012 [1, 19] au modificat puțin recomandările anterioare, care se bazau pe trei criterii principale:

1. Încărcătura virală (concentrația ADN-VHB în ser);
2. Ctivitatea ALT;
3. Gradul modificărilor histologice (activitatea necroinflamatorie și gradul fibrozei).

Conform recomandărilor Asociației Europene de Studiu al Ficatului (EASL) 2009 și 2012, candidați pentru tratament antiviral vor fi considerați pacienții cu HC VHB indiferent de forma (HBeAg+ sau HBeAg-) cu ADN-VHB >2000 IU/ml (>10000 copii/ml) și/sau valori ALT crescute; existența activității necroinflamatorii (A2) și a fibrozei (F2) apreciate în biopsatul hepatic sau cu ajutorul metodelor noninvazive.

Tratamentul se administrează în dependență de starea generală de sănătate, vârstă și de accesibilitatea preparatelor antivirale. Au fost propuse câteva grupuri speciale:

1. Bolnavii în faza de toleranță imună (HBeAg+), mai tineri de 30 ani, cu ALT stabil normale, ADN-VHB crescut $>1 \times 10^7$ IU/ml, lipsa semnelor de hepatită cronică, anamnesic familial neagravată pentru Cr și CH – nu necesită tratament antiviral, dar necesită a fi monitorizați.
2. Pacienții cu forme ușoare de HC VHB, cu creșteri neînsemnate a ALT și modificări histologice minimale (<A2 și <F2, Metavir) – nu necesită tratament, dar necesită a fi monitorizați.

Anterior au fost descrise avantajele PEG-IFN în tratamentul HC VHB indiferent de forma bolii (HBeAg+ sau HBeAg-) comparativ cu interferonele standard [23]. Rezultatele tratamentului de 48 săptămâni cu Pegasys 180 mcg în săptămână au arătat o seroconversie la 27% din pacienți, comparativ cu tratamentul combinat PEG-IFN +LVD (24%) și cu monoterapia cu LVD (20%) [2, 15]. Autorii au comparat eficacitatea diverselor scheme de tratament în HC VHB HBeAg(-). Pacienții (552) au fost repartizați în 3 grupuri: 1) monoterapie cu Peg-IFN 180 mcg/săptămână; 2) Peg-IFN 180 mcg/săptămână + LVD 100 mg/zi; 3) monoterapie cu LVD 100 mg/zi. După 12 luni de tratament combinat suprimarea replicării virale a fost mai evidentă comparativ cu monoterapia. Însă, rezultatele îndepărtate, la 72 săptămâni, nu au arătat diferențe

veridice în ce privește răspunsul virusologic și biologic între grupurile 1 și 2 (monoterapie cu Peg-IFN și tratament combinat), ambele fiind superioare pacienților care au administrat monoterapie cu LVD (15% - 16% - 16%) [24, 25].

Deci, punct final al tratamentului cu IFN poate fi considerat:

1. Indiferent de forma HC VHB (HBeAg+ sau HBeAg-), punctul final al tratamentului cu IFN este dispariția HBsAg, indiferent de seroconversia în antiHBe (în formele HBeAg+).
2. Obținerea răspunsului virusologic precoce și răspunsului virusologic susținut cu scăderea încărcăturii virale (ADN VHB <2000 IU/ml) după 6 și 12 luni ale tratamentului, și peste 6, 12 luni după finisarea terapiei.

Efectele adverse ale tratamentului cu IFN sunt fenomene destul de frecvente și se înregistrează la aproximativ 30% în forma sindromului pseudogripal însoțit de cefalee, fatigabilitate, febră, frison, mialgii, trombocitopenie, producție de autoanticorpi. Alte efecte adverse tipice sunt: inapetență, insomnie, apatie, anxietate, iritabilitate, labilitate emoțională, diaree, neutropenie, tireoidită autoimună (1-30%). Mai rar au fost semnalate ideile suicidale, polineuropatia, neurită optică, hipoacuzie, convulsii, diabet zaharat, scăderea libidoului, miocardită, etc (<1%) [26]. Aceste reacții adverse au un caracter tardiv și pot să apară după câteva zile și chiar luni de la începutul tratamentului, pot implica diverse organe și sisteme ale organismului [27]. La prima administrare a interferonului cea mai frecventă reacție adversă este apariția timp de 6-8 ore a sindromului pseudogripal, care poate să continue 2-4 săptămâni de interferonoterapie.

Tabel 6.

Efectele adverse în cursul interferonoterapiei [27]

I. Tulburări cardio-vasculare	Dureri retrosternale, hipo- sau hipertensiune arterială, edeme, dereglări de ritm, insuficiență cardiacă, cianoză.	10%
II. Tulburări neurologice	Depresie, idei suicidale	15%
	Astenie, fatigabilitate	50%
	Iritabilitate	15%
	Insomnie	15%
	Obnubilare	10%
	Parestezii	7%
	Convulsii epileptiforme, neuropatii periferice, halucinații	Mai rar
III. Tulburări dermatologice	Erupții papulo-maculare	7-18%
	Alopeție	20%
	Prurit	13%
	Eritem difuz, urticarie	Rar
IV. Tulburări endocrine și metabolice	Hipocalciemie	10-50%
	Hiperglicemie	33-39%
	Hiperfosfatemie	2%
	Hiponatriemie	<1%
	Hipertrigliceridemie	
V. Tulburări gastrointestinale și hepatice	Anorexie	30-70%
	Grețuri	30-50%
	Vomă	10-30%
	AST crescută	80%
	Fosfataza alcalină crescută	48%
	Gust eronat	13%
	Acutizarea pancreatitei	5%
	Xerostomie, Dureri abdominale spastice, Balonarea abdomenului	
VI. Tulburări hematologice	Supresia măduvei osoase	30-70%
	Granulocitopenie	30-70%
	Trombocitopenie	22-70%
	Anemie	25-65%
VII. Tulburări pulmonare	Tuse	27%
	Iritare în regiunea orofaringeală	14%
	Dispnee	7%
	Bronhiolită obliterantă, pneumonie, pneumonite interstițiale	Mai rar
VIII. Tulburări urogenitale	Proteinurie	15-25%
	Nefrită interstițială, sindrom nefrotic, disfuncții erectile, dereglarea ciclului menstrual	
IX. Tulburări oftalmologice	Retinopatie, heoragii subconjunctivale, retinale, scăderea acuității vizuale, conjunctivite	
X. Tulburări ORL	Rinite	3%
	Epistaxis, faringite	
XI. Maladii autoimune	Tiroidită autoimună	

Având în vedere probabilitatea înaltă de apariție a efectelor adverse în cursul tratamentului, este necesar ca bolnavii cu HC virale, candidați la interferonoterapie, să fie examinați complex și detaliat, și ulterior să beneficieze de monitorizarea și controlul periodic al medicului specialist (gastroenterolog, infecționist) cu experiență în managementul tratamentului antiviral.

Investigațiile medicale minuțioase sunt necesare și pentru a depista contraindicațiile pentru tratament antiviral cu IFN [27]:

- Ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh st. B sau C);
- Trombocitopenie severă ($<50.000/\text{ml}$) și/sau leucocitopenie ($<2000/\text{ml}$);
- Tulburări cerebrale (ictus, etc.);
- Depresie;
- Sarcină;
- Imunosupresie (SIDA, transplant de organe, medicamente);
- Boli autoimune;
- Boli cardiovasculare (insuficiență cardiacă, cardiopatie ischemică, tahicardie paroxismală, alte dereglări de ritm);
- Insuficiență renală severă;
- Infecții bacteriene severe.

Selecția corectă a pacienților cu HC VHB candidați la tratamentul cu preparate de interferon este importantă, care va influența succesul terapeutic. Se vor lua în considerație **factorii predictivi** favorabili [1, 2, 4, 19]. Se consideră predictivi pentru un răspuns favorabil următorii factori:

- În formele HBeAg(+) ale HC VHB seroconversia în anti-HBe este mai probabilă dacă încărcătura virală nu este joasă ($\text{ADN HBV} < 2 \times 10^8 \text{ IU/ml}$), activitate ALT $> 2-5$ ori crecută, activitate histologică necroinflamatorie înaltă și/sau fibroză ($\geq \text{A2}$ și/sau $\geq \text{F2}$) [15, 28],
- Genotipurile A și B ale VHB se asociază cu o frecvență mai mare a seroconversiei HBeAg în anti-HBe și cu dispariția HbsEg, comparativ cu genotipurile B și C [17].
- Pentru formele HBeAg(-) nu au fost găsiți predictorii veridici ai răspunsului favorabil la interferonoterapie.
- Scăderea concentrației ADN-VHB la 12 săptămâni de IFN-terapie $< 20.000 \text{ IU/ml}$ la bolnavii HBeAg(+) se asociază cu seroconversia HBeAg în 50% cazuri [29] și, de obicei, implică creșteri ALT determinate imun, care preced scăderea ulterioară a ADN-VHB și intensifică seroconversia în antiHBe.
- Scăderea concentrației HBsAg $< 1500 \text{ IU/ml}$ la 12 săptămâni de tratament este un factor predictor favorabil [30, 31], iar păstrarea concentrației înalte a HBsAg $> 20.000 \text{ IU/ml}$ [32] – factor predictor nefavorabil pentru conversia HBeAg în anti-HBe.
- Un alt criteriu de predicție a seroconversiei în anti-HBe este nivelul HBeAg la 24 săptămâni de tratament.
- În formele HBeAg(-) scăderea ADN-VHB $< 20.000 \text{ IU/ml}$ la 12 săptămâni de IFN-terapie se asociază cu șanse de 50% pentru un răspuns virusologic susținut.
- Scăderea concentrației HBsAg la 12 săptămâni de tratament este un factor predictor favorabil pentru pierderea HBsAg-lui la bolnavii HBeAg(-) [33].
- O serie de autori consideră că răspunsul virusologic susținut este mai frecvent la pacienții cu HC VHB de rasă albă (caucaziană), la femei, în caz de durată scurtă a bolii, la infectare în vârsta adultă [27].

Către factorii de prognostic nefavorabil care determină răspunsul la interferonoterapie în HC VHB se referă:

- Durata mare a bolii.

- Infecțare perinatală cu VHB.
- Boală avansată (CH în stadiul B și C Child-Pugh).
- Sex masculin.
- Genotipul D al VHB.
- Rasa asiatică.
- ALT ≤ 2 ULN.
- Forma HBeAg (-).
- Încărcătură virală foarte înaltă.
- Coinfecția cu virusurile D, C.
- Supresie imună (infecție HIV).
- Obezitate, steatoză hepatică, consum de droguri, abuz de alcool – influențează rezultatele tratamentului cu preparate de IFN.
- Păstrarea la valori înalte a concentrației HBsAg (>20.000 IU/ml) după 12 săptămâni de tratament cu IFN la bolnavii HBeAg(+) este un criteriu de prognostic nefavorabil pentru seroconversia HBeAg în anti-HBe [29].
- Scăderea concentrației ADN-VHB $<2 \log_{10}$ IU/ml la săptămâna 12 în forma HBeAg(-).

În prezent asociațiile internaționale de studiere a ficatului (EASL 2009, 2012, AASL, 2009) consideră ca preparate de prima linie în tratamentul HC VHB interferonele pegilate. În opinia savanților tratamentul cu IFN, chiar și cu cele standard, conduce la scăderea mortalității și reduce riscul dezvoltării cancerului hepatic primar [34]. Există păreri că bolnavii cu indicații pentru tratament antiviral cu interferone, vor administra acest tratament până la instalarea remisiunii, iar mai apoi vor continua cu alte preparate eficiente în infecția VHB – nucleozide/nucleotide [35].

Tratamentul HC VHB cu nucleozide/ nucleotide

La sfârșitul secolului XX- începutul secolului XXI în tratamentul HC VHB au început să fie utilizați analogii sintetici ai nucleozidelor (NCZ)/ nucleotidelor (NCT). Datorită asemănării de structură cu nucleozidele/ nucleotidele naturale, analogii nucleozidici/ nucleotidici se incorporează în lanțul ADN sau ARN viral în timpul multiplicării acestuia, împiedicând asamblarea ulterioară a moleculei virusului. Ținta acțiunii analogilor NCZ/NCT este blocarea acțiunii ADN-polimerazei VHB [26, 36].

La ciclul replicativ al VHB participă ARN polimeraza virală, care inițiază o etapă citoplasmatică de revers-transcripție [37]. Acest fapt a stat la baza utilizării inhibitorilor nucleozidici și analogilor non-nucleozidici pentru blocarea revers-transcriptazei și activarea efectului antiviral. Cele mai importante nucleozide purinice naturale sunt: inozina, guanozina, adenzina. Nucleozidele pirimidinice naturale sunt: citidina, pirimidina, timidina, uridina, legate prin unul din inelele sale nitrogenoase cu pentaza ciclică.

Nucleotidele (adenina, citozina, guanina, timina, uridina), esteri fosfați ai nucleotidelor, reprezintă structuri de bază din componența acizilor nucleici (ADN, ARN). În HC VHB acizii nucleici virali penetrează celula hepatică și folosesc sistemele ei enzimatice pentru replicarea sa. Mecanismul de acțiune al componentelor modificate NCZ/NCT se bazează pe capacitatea de inhibiție a replicării acizilor nucleici virali.

În tratamentul infecției VHB se folosesc următoarele nucleozide: lamivudina, telbivudina, entecavir, emtricitabina. Printre nucleotidele utilizate în VHB menționăm adefovirul și tenofovirul.

Sub aspect istoric, primul analog nucleozidic înregistrat pentru tratamentul VHC a fost lamivudina (LVD) – 2,3-dideoxi-3-tiacitidina, care prin concurență cu citidina, se încorporează în lanțul ADN în proces de sinteză și blochează polimeraza VHB [2, 3]. În organismul uman nucleozidele naturale sunt dextra-izomeri, iar lamivudina este analog sintetic al levo-izomerului. Datorită acestui fapt, lamivudina este nerecognoscibilă de către proteinele ce interacționează cu nucleozidele în procesul sintezei ADN viral. Această structură spațială permite moleculei de LVD să evite interacțiunea cu proteinele și acizii nucleici umani, minimizând reacțiile toxice.

Dereglarea sintezei ADN viral este urmată de scăderea eliminării virionilor din nucleul celulei și contribuie la reducerea pul-ului nucleic al ADN viral. Inhibând sintezai ADN viral, LVD nu posedă acțiune directă asupra sintezei proteinelor virale. Scăderea titrelor antigenelor VHB în ser, probabil, este un efect secundar. Acest fenomen poate explica clearance-ul rapid al ADN-VHB și întârzierea scăderii titrelor de HBsAg și HBeAg [12]. LVD se administrează per os în doza de 100 mg/zi. Din tractul digestiv se absoarbe rapid în volum de 86%. Concentrația serică maximă se atinge peste 0,5-1,5 ore. Pentru a fi realizat efectul antiviral al LVD, este necesar ca preparatul să suporte fosforilare intracelulară până la trifosfatul activ. Biodisponibilitatea preparatului este > 80%. Calea principală de excreție a LVD este cea renală (95%), dar în proporții mici se elimină și cu bila.

LVD are indicații de tratament foarte largi:

- Hepatita virală B, HBeAg pozitivă sau negativă, cu replicare activă (ADN-HBV >2000IU/ml), cu nivel seric ALT ridicat (în comparație cu limita superioară a normei), cu activitate necroinflamatorie moderat-severă ($\geq A2$), cu fibroză de gradul $\geq F2$;
- LVD se recomandă la pacienții care nu au răspuns la tratament cu IFN sau au recăzut după tratament;
- Ciroza hepatică compensată sau decompensată;
- Pacienți cu CH VHB pretransplant, prevenirea reinfecției ficatului transplantat, hepatita recurentă după transplantul hepatic;
- Purtători VHB sub tratament chimeoterapic antineoplazic sau imunosupresiv;
- Glomerulonefrita membranoproliferativă AgHBs(+).

După datele literaturii, tratamentul bolnavilor cu forme HBeAg(+) timp de 12 luni s-a asociat cu seroconversia în anti-HBe în 17-21% cazuri [38]. Prolungirea curei de tratament de la 2-3 până la 4-5 ani a înregistrat și seroconversie în proporții mai mari: 27%, 40%, 47% și 50% respectiv [39]. Frecvența seroconversiei HBeAg constituie 4-12%, cu recidive mai rare dacă după instalarea seroconversiei se continuă tratamentul cu LVD cel puțin 6 luni [26].

În formele HBeAg(-) la finele lunii 12 de tratament clearance-ul ADN-VHB este prezent la 69-73% bolnavi [40], însă în ultimii ani se observă scăderea clearance-ului ADN VHB, constituind după 2, 3 și 4 ani de tratament 52%, 40% și 34% [41].

Utilizarea Lamivudinei în tratamentul bolnavilor cu HC VHB a fost reflectată și în publicațiile autorilor din Republica Moldova [42, 43]. Savanții din țară au apreciat după 15-52 săptămâni de tratament normalizarea ALT la 100% din bolnavi și scăderea încărcăturii virale la 73,3-66,7% pacienți. În 71,4% cazuri s-a înregistrat ameliorarea tabloului morfologic în biopstatele hepatice.

Cu toate acestea, se cunoaște că administrarea de lungă durată a LVD duce la apariția mutațiilor YMDD ale VHB [36, 38]. Rezistența genotipică se înregistrează la 14-32% bolnavi după un an de tratament cu LVD, iar după 5 ani atinge proporția de 60-70%. Apariția mutației YMDD poate fi suspectată la bolnavii care administrează LVD, atunci când se afectează starea

generală, cresc valorile ALT, reparația și creșterea concentrației ADN-VHB în ser. Cu toate că efectele secundare ale LVD nu se deosebesc de cele apărute la administrarea placebo (26-4%) (>ALT, astenie, fatigabilitate, cefalee, insomnie, parestezii, discomfort abdominal, grețuri, vomă, diaree, >lipazei, creatininfosfokinazei, erupții cutanate), experții internaționali în hepatologie [1, 3, 19] nu recomandă LVD ca preparat de prima linie în tratamentul HC VHB din cauza riscului crescut de rezistență.

Adefovir (Hepsera) (ADV)

Adefovir dipivoxil este analogul nucleotidic al adenozin-monofosfatului, posedă un spectru larg de acțiune antivirală. Acest preparat a fost utilizat în tratamentul bolnavilor cu HC VHB în anul 2002 în SUA și în 2003 a fost acceptat pentru utilizare în Europa. Adefovir este un pro-medicament, care își manifestă activitatea numai în forma difosfat. Transformarea în forma difosfat activă (ADV-difosfat) se produce ca rezultat al metabolizării ADV. Acest preparat a fost primul care a manifestat acțiune antivirală împotriva ștamurilor sălbatice, precure și celor LAM-rezistenți ale VHB. ADV este în relații de concurență cu adenina în procesul de asamblare a lanțului ADN viral. Preparatul inhibă ADN-polimeraza ARN-dependentă a VHB, transcriptaza inversă, se încorporează în ADN viral, inhibând replicarea lui. Preparatul se folosește în tratamentul HC VHB în formele HBeAg(+) și HBeAg(-) [44] în doza diurnă de 10 mg per os.

În HC VHB HBeAg(+) după un an de tratament s-a obținut seroconversie la 12-14% pacienți care au administrat ADV în doze 10-30 mg/zi. Ameliorarea indicilor biochimici și virusologici a fost prezentă la 48-53%, dinamică histologică favorabilă s-a înregistrat la 53-59% bolnavi. Doza optimală sub aspectul reducerii riscului nefrotoxicității este considerată cea de 10 mg/zi și după 5 ani de tratament cu ADV a permis păstrarea seroconversiei la 48% bolnavi [45]. Acest preparat posedă acțiune antivirală indiferent de genotipul virusului VHB. Însă 20-50% din pacienți au rămas nonresponsivi la terapia cu ADV [46].

A fost arătată eficacitatea ADV în tratamentul formelor HBeAg(-) prin ameliorarea tabloului histologic (64%), normalizarea ALT (72%) și dispariția ADN-VHB după 12 luni de tratament. Prelungirea curei de tratament până la 5 ani s-a asociat cu rezultate mai bune [47]. ADV este folosit în tratamentul HC VHB LAM-rezistente. Administrarea ADV necesită monitorizarea stării funcționale renale (creatinina serică).

În Republica Moldova ADV nu este înregistrat și nu a fost utilizat.

Tenofovir (Viread)

Tenofovir-dizoproxil-fumaratul (TDF) este un analog nucleotidic al adeninei (adenozinmonofosfatului) și se aseamănă ca structură cu adefovirul. După ce preparatul pătrunde în celula hepatică are loc, datorită proceselor de fosforilare, transformarea lui în forma activă. În rezultat se formează TDF difosfatul, care inhibă reverstranscriptaza virală și degradează lanțul ADN-ului VHB.

Tenofovirul se utilizează în tratamentul HC VHB HBeAg(+) și HBeAg(-) în doza de 300 mg/ zi per os. A fost demonstrată eficacitatea înaltă preparatului: după 5 ani de tratament răspunsul virusologic (ADN-VHB <400 copii/ml) a fost obținut la 100% bolnavi cu forme HBeAg(+) și HBeAg(-) primar tratați [48]. La pacienții cu HC VHB cu HBeAg(+) pierderea HBsAg s-a înregistrat în 11% cazuri [49]. Alte cercetări au demonstrat eficacitate superioară a Tenofovirului, comparativ cu Adefovirul, în tratamentul HC VHB LAL-rezistente [50]. Efectele adverse sunt rare și nu se deosebesc de efectele adverse ale adefovirului.

În Republica Moldova Tenofovirul a fost înregistrat și este parte componentă a tratamentului complex al bolnavilor cu infecție HIV. În Europa și SUA TDF se folosește în terapia HC VHB, este considerat preparat de I-a linie pentru bolnavii cu contraindicații la IFN.

Entecavir (Entecavir-ENF, Baraclude)

Acest analog nucleozidic al guanozinei este supus fosforilării în celulă. Forma activă a Entecavirului – guanozintrifosfatul concurează cu deoxiguanozina (substrat viral), astfel se realizează inhibiția ADN-polimerazei (revers-transcriptazei) virale a VHB la 3 niveluri [48]: inhibă primingul VHB-polimerazei, dereglează transcripția inversă a lanțului(-) ADN-VHB de pe matricea pregenomică a ARN-ului, blochează sinteza lanțului(+) ADN-VHB.

Entecavir a fost licențiat în SUA în 2005, în Europa – în 2006 și este preparat de prima linie în tratamentul infecției VHB. În Republica Moldova preparatul nu este înregistrat.

Entecavir se administrează în HC VHB formele HBeAg(+) și HBeAg(-) la pacienții naivi (care nu au primit anterior tratament antiviral) în doza de 0,5 mg/zi a jeun peste 2 ore după mâncare. După un an de tratament la pacienții HBeAg(+) a fost obținută dispariția ADN-VHB în 67% cazuri, după 2 ani de tratament – la 74%, iar după 5 ani – la 94% bolnavi [51]. Pierderea HBsAg-ului s-a înregistrat la 5% pacienți tratați primar timp de 2 ani [52]. În HC VHB HBeAg(-) se menționează dispariția ADN-VHB la 91% pacienți tratați timp de un an, iar după 2 ani de terapie – la 97% [53].

Dezvoltarea rezistenței fenotipice la administrarea ENF este un fenomen rar (0,1-1%) după terapie cu durata de 1-3 ani. Rezistența după 6 ani de tratament cu ENF s-a înregistrat în 1,2% cazuri la pacienții cu HC VHB primar tratați [54]. Preparatul se absoarbe bine din tractul gastrointestinal, picul concentrației corespunde 0,5-1,5 ore după administrare. Eliminarea ENF se realizează pe cale renală în proporție de 60-70% în stare neschimbată. Tolerabilitatea preparatului este bună, reacțiile adverse sunt rare (astenie, dureri în abdomen, cefalee, nazofaringite, tuse).

ENF este un preparat antiviral cu eficacitate superioară comparativ cu lamivudina și adefovirul [51], dar cu eficacitate joasă în formele LAM-rezistente. La acești bolnavi dispariția ADN-VHB după mai mult de 1-2 ani de tratament a fost apreciată în 19-40% cazuri [55].

Telbivudina (Sebivo) este un analog nucleozidic sintetic al timidinei (L-deoxitimidinei) – **LdT**. La nivel intracelular Telbivudina este fosforilată până la forma activă trifosfat. Telbivudin-5'-trifosfatul se leagă în mod concurent și inhibă ADN-polimeraza (revers-transcriptaza) VHB, dereglând interacțiunea enzimei cu substratul ei endogen – timidin-5'-trifosfatul. Incluziunea LdT-5'-trifosfatului în structura ADN-ului viral duce la dezintegrarea lanțului acestuia și suprimă replicarea VHB, dar fără a influența activitatea ADN-polimerazei umane și nu modifică structura ADN-ului mitocondrial.

LdT se utilizează din anul 2006 în SUA, iar în Europa a început să fie folosit mai devreme. Telbivudina se administrează per os în doza de 600 mg indiferent de alimentație. Concentrația maximă se înregistrează după 2-4 ore de la administrare. LdT se elimină, în special, pe cale renală în formă neschimbată. Preparatul poate fi indicat bolnavilor cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 ani, nu se recomandă la gravide și femeilor care alăptează.

Eficacitatea LdT a fost studiată prin cercetarea multicentrică randomizată GLOBE, care a inclus 1365 bolnavi cu HC VHB [56]. A fost arătat că LdT nu posedă efecte mutagene, carcinogene, teratogene. Activitatea antivirală a LdT este superioară comparativ cu cea a Lamivudinei și mai rar apar ștamuri ZMDD-mutante ale VHB. În formele HBeAg(+) clearance-ul ADN-VHB a fost obținut la 56% bolnavi tratați cu LdT (versus 39%, tratați cu Lamivudină),

iar seroconversia în anti-HBe – la 30% (versus 25% respectiv). La persoanele care au administrat LdT timp îndelungat (≈ 29 săptămâni) seroconversia HBeAg s-a păstrat la 80% pacienți. Rezultate similare s-au obținut și în formele HBeAg(-). Frecvența clearance-ului ADN-VHB la administrarea LdT, comparativ cu LAM, a constituit 82% versus 57%. Ștamuri rezistente ale VHB după tratamentul timp de 2 ani cu LdT în formele HBeAg(+) și HBeAg(-) a constituit 8,6% și 21,6% [54].

Efectele adverse au fost înregistrate rar, dintre care pot fi menționate creșterea creatinfosfokinazei. Neuropatia periferică s-a dezvoltat la 18,75% dintre pacienții care au primit tratament combinat Peg-IFN cu LdT și numai în 0,28% cazuri de monoterapie cu LdT [57]. În opinia savanților experți în hepatologie, expusă în ghidurile SUA (AASL 2009) și europene (EASL 2009, 2012) [1, 3, 19], Telbivudina se propune ca preparat antiviral de linia a II-a în tratamentul terapiei primare în infecția VHB. În anul 2010 LdT a fost înregistrat în Republica Moldova, iar în 2012 a început utilizarea lui la pacienții cu HC și CH de etiologie VHB în SCR.

Alte preparate antivirale, care se află încă în stadiul de cercetare sunt Clevudina și Emtricitabina.

Clevudina (Levovir, Lemau) este unanalog nucleozidic al pirimidinei. Unele țări din Asia au înregistrat Clevudina ca preparat pentru tratamentul HC VHB. La administrarea 30 mg/zi per os a fost demonstrată dispariția ADN-VHB la pacienții HBeAg(+) în 59% cazuri, iar în formele HBeAg(-) – la 92% din pacienți [58]. Merită atenție faptul că supresia ADN-ului viral durează cca 24 săptămâni după sistarea preparatului, însă Clevudina nu influențează proporția de pacienți la care s-a produs seroconversia HBeAg. Preparatul poate fi administrat în formele de HC VHB rezistente la LAM și Adefovir. Cercetările au arătat existența riscului miopatiei după 24 săptămâni de tratament [59], condiționată de toxicitatea mitocondrială a Clevudinei.

Emtricitabina (Emtriva, FTC) – 5-fluorocitidina, posedă activitate antivirală împotriva infecțiilor VHB și HIV, este analog nucleozidic (L-nucleozid) al citidinei. Se administrează câte 200 mg/zi per os. A fost efectuată cercetarea cu includerea a 248 bolnavi cu HC VHB, care au administrat Emtricitabină 48 săptămâni. La ei s-a înregistrat ameliorare histologică în 62% cazuri, versus 25% în caz de placebo; dispariția ADN-VHB – la 54% versus 2% și ameliorarea parametrilor biochimici – la 65% versus 25% respectiv, cu toate că frecvența seroconversiei HBeAg a fost comparabilă în ambele grupuri – 12% [60]. Ștamuri FTC-rezistente YMDD-mutante s-au dezvoltat la 13% bolnavi.

Criteriile de apreciere a răspunsului virusologic în caz de tratament cu nucleozide/nucleotide sunt similare pentru toate preparatele.

- Răspunsul este considerat pozitiv dacă se obține dispariția ADN-VHB în ser, apreciată prin metode PCR sensibile în regim real-time. Testarea viremiei se efectuează la fiecare 3-6 luni în procesul tratamentului.
- Răspuns virusologic parțial este considerat atunci când scade concentrația serică a ADN-VHB cu mai mult de $1 \log_{10}$ IU/ml, dar rămâne detectabilă după 6 luni de tratament.
- Rezistența primară se definește prin lipsa scăderii importante a concentrației ADN-VHB, care chiar dacă se produce, nu este mai masivă de $1 \log_{10}$ IU/ml după 3 luni de tratament.
- Spargerea virală (breakthrough) se apreciază ca o creștere a ADN-VHB în ser cu mai mult de $1 \log_{10}$ IU/ml comparativ cu ultima testare a viremiei. Spargerea virală, de obicei, este precedată de creșterea activității ALT. Cea mai probabilă explicație a fenomenului de spargere este neresponsivitatea la preparatul administrat sau prezența ștampurilor drug-rezistente.

- Rezistența VHB poate avea mai multe variante, caracterizate prin substituția aminoacizilor, care contribuie la scăderea eficacității tratamentului și un răspuns insuficient la administrarea nucleozidului/ nucleotidului. Rezistența poate fi primară (nonresponderi primari) sau secundară (ca urmare a spargerii virusologice pe fundal de tratament).
- Datele referitor la sistarea tratamentului sunt insuficiente [19]. Totuși, se admite stoparea administrării nucleozidelor/ nucleotidelor este posibilă în unele cazuri.
- Răspunsul virusologic susținut (RVS) poate fi definit după analogie cu IFN-terapia și presupune concentrații ADN-VHB sub 200 IU/ml cel puțin după 12 luni de la sistarea tratamentului.
- Răspunsul histologic se apreciază atunci când scade activitatea necroinflamatorie cu mai mult de 2 puncte după scorul HAI sau Ishak și lipsa progresării fibrozei comparativ cu tabloul histologic înainte de tratament.
- Răspunsul virusologic complet se combină din prezența răspunsului virusologic susținut și a pierderii HBsAg-lui.

În scopul atingerii rezultatelor pozitive în tratamentul cu nucleozide/ nucleotide se vor lua în considerație predictorii răspunsului favorabil:

- Seroconversia va fi mai eficientă în formele HBeAg(+) ale HC VHB la bolnavii cu: încărcătură virală joasă (ADN-VHB $< 2 \times 10^8$ IU/ml); activitate ALT înaltă; activitate histologică înaltă.
- Genotipul VHB nu influențează rata de răspuns la tratament.
- Rezistența joasă la preparatele din grupul NZ/NT, apreciată prin răspunsul virusologic pozitiv (ADN VHB nedetectabil) după 24 săptămâni de tratament cu LAM și LdT și după 48 săptămâni tratament cu adefovir este predictivă pentru RVS atât în formele HBeAg(+), cât și în cele HBeAg(-) ale HC VHB; și mărește șansele seroconversiei HBeAg în anti-HBe.
- Scăderea concentrației HBsAg în procesul de tratament cu NZ/NT este predictivă pentru dispariția HBeAg sau HBsAg în continuare [19].

Monitorizarea în timpul tratamentului cu NZ/NT

HC VHB cu HBeAg(+). Scopul punctului final al tratamentului este scăderea viremiei sub 2000 IU/ml; anti-HBe seroconversia; normalizarea ALT; dispariția HBsAg.

În timpul tratamentului este necesară testarea: HBeAg la fiecare 6 luni; antiHBe – fiecare 6 luni; PCR – fiecare 3-6 luni; ALT – fiecare 3-6 luni. Tratamentul poate fi oprit peste 12 luni după ce a fost obținută anti-HBe seroconversia. Tratamentul poate fi continuat dacă seroconversia s-a produs, dar nu a fost obținut un răspuns serologic și virusologic stabil. În cazurile cu fibroză avansată sau CH se recomandă tratamentul de durată până la clearance-ul HBsAg-lui cu sau fără apariția anti-HBs [19].

La pacienții care administrează tratament cu NZ/NT timp îndelungat este necesară testarea viremiei prin metode PCR sensibile în regim real-time fiecare 3 luni până la dispariția ADN-VHB ($< 10-15$ IU/ml), apoi – la fiecare 3-6 luni.

În caz de tratament cu Entecavir sau Tenofovir, preparate cu prag de rezistență înalt, testările viremiei pot fi mai rare, în special, la pacienții cu răspuns favorabil la tratament.

Majoritatea preparatelor NZ/NT se elimină pe cale renală, din care cauză este necesară monitorizarea clearance-ului creatininei până la și în timpul terapiei (cu excepția Telbivudinei). De asemenea, se recomandă aprecierea fosfaților, în special, în caz de tratament cu Adefovir sau Tenofovir. Starea funcțională renală trebuie determinată la fiecare 3 luni pe parcursul primului an de tratament și la fiecare 6 luni în anii următori (la persoanele cu risc scăzut de complicații

renale). Bolnavii cu risc crescut al complicațiilor renale vor fi investigați lunar cu determinarea clearance-ului creatininei în primele 3 luni de tratament, apoi – la fiecare 3 luni pe parcursul primului an și ulterior – o dată la 6 luni de tratament, dacă funcția renală a rămas satisfăcătoare.

Pacienții care administrează Tenofovir necesită investigații pentru determinarea densității osoase prin metoda densitometriei. Monitoringul carcinogenezei se recomandă persoanelor care au primit Entecavir. În tratamentul cu Telbivudină va fi oportună vigilența pentru depistarea precoce a miopatiei [48].

Imunomodulatorii

Concomitent cu preparatele recomandate de ghidurile internaționale pentru tratamentul HC VHB există încercări de a utiliza terapie imunomodulatoare specifică și nespecifică. Anterior a fost expusă patogeneza HC VHB și rolul dezechilibrului imun în persistența virusului în țesutul hepatic. A fost menționată importanța citokinelor produse de către Th1 și Th2, dereglarea procesului de prezentare a antigenilor virali de către celulele antigen-prezentatoare.

În aspectul patogenezei imune a HC VHB prezintă interes preparatul Timozin-alfa (Zadaxina), care este produsul sintezei chimice și este identic cu timozina-alfa1 umană, produsă de timus. Acest preparat a fost înregistrat ca remediu în tratamentul HC VHB în unele țări din regiunea de Sud-Est a Asiei. Timozina se administrează câte 1,6 mg subcutan o dată pe săptămână timp de 6-12 luni.

Timozina- α 1 este un peptid neglicolizat, compus din 28 aminoacizi. Se presupune că preparatul posedă mecanisme antivirale directe și indirecte, realizate datorită modulării răspunsului imun. Favorizarea expresiei moleculelor HLA clasa I pe suprafața hepatocitelor mărește capacitatea celulelor imunocompetente de a recunoaște hepatocitele infectate cu suprimarea în ele a replicării virale.

Zadaxina intervine în mecanismele imune prin stimularea proliferării și a diferențierii celulelor stem ale măduvei osoase, ce duce la creșterea numărului de celule NK, Th și CTL, care participă indispensabil la eliminarea virusurilor B și C. De asemenea, sub influența tratamentului cu Zadaxină s-a determinat creșterea nivelului citokinelor produse de Th1, IFN-gama, IL2; scade concentrația citokinelor produse de Th2 – IL4, IL10, cu alte cuvinte – are loc deplasarea funcționării sistemului imun spre veriga celulară. Zadaxina micșorează apoptoza T-limfocitelor.

Există publicații despre utilizarea Zadaxinei în tratamentul HC VHB nonresponderi la IFN-terapie standard. Efectul terapeutic a fost mai bun la pacienții care au administrat tratament combinat – IFN + Zadaxină, atât în formele HBeAg(+), cât și la persoanele cu HBeAg(-) [61, 62]. După un an de la sistarea terapiei la 70% din pacienții care au primit tratament combinat s-a înregistrat răspuns virusologic susținut, comparativ cu 10% la cei care au administrat monoterapie.

Au fost încercări de folosire a vaccinului împotriva infecției VHB la bolnavii cu HC VHB, inclusiv și în Republica Moldova. S-a administrat intramuscular vaccinul Pharmacin, care conține 100 mcg de HBsAg (Glaxo Smith Kline, Marea Britanie). Schema de administrare a vaccinului a fost elaborată de savanții C. Spînu, P. Iarovoi, T., L.Cojuhari (2008) [43], concomitent cu Lamivudina 100 mg per os. Avantaje ale terapiei combinate nu au fost demonstrate. În prezent se continuă cercetările asupra folosirii terapeutice a vaccinului nou, elaborat în baza celulelor dendritice umane.

Utilizarea interleukinelor IL2 și IL12, de asemenea, nu a fost suficient argumentată pentru practica clinică în HC VHB, atât ca monoterapie, dar și în componența tratamentului combinat cu interferone.

Un grup de savanți din Republica Moldova (V. Pânteș, C. Spînu) a elaborat un preparat original – Pacovirina, care posedă proprietăți imunomodulatoare și antivirale în infecțiile cu VHB, VHC și VHD [42, 43]. Rezultatele administrării acestui preparat la bolnavii cu HC virale au arătat eficacitate clinico-biochimică [63, 64].

Tratamentul hepatitei cronice virale C (HC VHC)

Scopul tratamentului este eradicarea virusului hepatitei C (VHC) pentru prevenirea progresării gradului de fibroză, a procesului imunoinflamator în ficat, prevenirea cirozei hepatice și a cancerului hepatic cu minimalizarea decesului cauzat de boala hepatică.

În tratamentul HC VHC, similar cu cea de etiologie VHB se folosește interferonoterapia și analogul sintetic al guanozinei (1-β-δ-ribofuranosyl-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida), descoperită în 1970 de către chimistul Joseph Witkowsky, și, inițial, a fost utilizat ca preparat antiviral în tratamentul gripei.

În plan istoric, au existat diverse modalități de tratament al hepatitei VHC. Folosirea, inițial, a interferonelor simple (standard) în cure cu durata de 24-48 săptămâni a reușit obținerea răspunsului virusologic susținut la 6-13-19%. După anul 1998 a început să fie utilizată terapia combinată a IFN-standard cu ribavirină [65], iar din 2001 – combinația PEG-IFN cu Ribavirină, care a condus la creșterea ponderii pacienților cu RVS de la 54% la 63% [66, 67].

Creșterea eficacității tratamentului antiviral a fost posibilă după ce s-a decis a se lua în considerație la alegerea schemei de tratament a genotipului VHC. Genotipul 1 durata tratamentului optimă a fost demonstrată cea de 48 săptămâni, care a permis o proporție de 42-52% a pacienților cu RVS. Rata RVS în caz de infecție cu genotipurile 2 și 3 ale VHC la un tratament de 24 săptămâni, administrat prin combinația PEG-IFN și Ribavirină a constituit 76-84% [68].

Din anul 2011 în tratamentul complex al HC VHC a început să fie folosită tripla terapie cu Boceprevir și Telaprevir, datărită căreia rata RVS a crescut până la 67-75% [69].

În perioada de tratament este necesară o evaluare a eficacității (cu valoare prognostică) a terapiei administrate. Această evaluare se bazează pe monitorizarea ARN-VHC în serul bolnavilor în diverse perioade de tratament, comparativ cu viremia inițială (antetratament) [70].

Răspuns virusologic rapid	RVR	ARN-VHC nedetectabil la 4 săptămâni (≤ 50 IU/ml) de la inițierea tratamentului	Poate fi folosit pentru a reduce durata tratamentului dacă ARN-VHC $< 400-800$ IU/ml în genotip 2, 3 – 16 săpt și în genotip 1 – 24 săptămâni
Răspuns virusologic precoce	EVR	ARN-VHC detectabil la 48 săptămâni, dar nedetectabil după 12 săptămâni până la finisarea tratamentului	În caz de EVR și genotip 1 tratamentul recomandat – 48 săptămâni
Răspuns virusologic lent	DVR	ARN-VHC detectabil după 12 săptămâni, dar scăderea este mai mult de 2 log ₁₀ IU/ml, dar după 24 săpt ARN-VHC este nedetectabilă	În caz de genotip 1 se recomandă 72 săpt de tratament dacă ARN-VHC nedetectabil la 24 săpt – scade riscul relapsului

Lipsa de răspuns (nonresponderi)	NR	Scăderea ARN-VHC cu < de 2 log ₁₀ IU/ml la 12 săpt, menținerea ARN-VHC sub tratament, fără scăderea sub valoarea inițială.	
Răspuns virusologic parțial	PR	Scăderea ARN-VHC cu > de 2 log ₁₀ IU/ml la săptămâna 12, dar detectabil după 24 săpt.	
Înteruperea efectului (Breakthrough)	BT	Negativarea ARN sub tratament (obținerea EVR), dar ulterior reapariția ARN-VHC în diferite perioade de tratament.	
Răspuns viral la sfârșitul tratamentului	ETVR	ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului.	
Răspuns virusologic susținut	SVR	Menținerea ARN-VHC nedetectabil la 24 săpt după sfârșitul tratamentului	
Recădere (Relapse) viral		Pozitivarea ARN-VHC după răspuns pozitiv la finisarea tratamentului (48 săpt) și 24 săpt de la întreruperea tratamentului [71].	

Notă:

- a. în HC VHC genotip 2 sau 3, dar cu fibroză gradul 2-3 și în CH se consideră cofactori nefavorabili pentru SVR sunt insulinorezistența, sindromul metabolic, steatoza hepatică nevirală, chiar dacă viremia este joasă (<400-800 IU/ml) și RVR – durata tratamentului trebuie să fie mai mare de 16 săptămâni;
- b. în HC VHC genotip 2 sau 3, chiar dacă a fost obținut EVR și DVR, dar în prezența cofactorilor menționați, durata tratamentului recomandată este de 48-72 săptămâni [1].

În dependență de caracterul răspunsului virusologic se disting 3 grupuri de bolnavi cu HC VHC:

1. Responderi – negativarea ARN-VHC; RVR, EVR complet sau parțial și RV lent;
2. Nonresponder – la care nu se obține negativarea ARN-VHC în timpul tratamentului: răspuns nul sau răspuns parțial;
3. Pacienți cu răspuns inițial, dar cu pierderea lui: întreruperea efectului (breakthrough) și recădere.

Înainte de inițierea tratamentului (Peg-IFN și Ribavirină) este necesar de apreciat predictorii răspunsului virusologic susținut. Cele mai importante sunt [72]:

- genotipul și fenotipul VHC;
- nivelul inițial al viremiei;
- Gradul fibrozei;
- Prezența și gradul steatozei;
- Prezența insulinorezistenței;
- Sexul;
- Vârsta;
- Obezitatea;

- Apartenența etnisă;
- Coinfecțiile (HIV);
- Consumul excesiv de alcool [73];
- Polimorfismul genetic pe cromosomul 19, asociat cu IL-28B (sau IFN λ 3);
- Doza și durata tratamentului;
- Activitatea bolii (ALT, GGTP).

A fost demonstrat că tratamentul combinat PEG-IFN/RBV cel mai bun efect (RVS) se obține în caz de genotipurile 2 sau 3, comparativ cu genotipul 1b [66, 68]. Viremia josă (<600.000 IU/ml) contribuie la un RVS mai bun în HC VHC [69].

Posedă valoare predictivă și viteza obținerii aviremiei (RVR) – scurtarea perioadei obținerii aviremiei se asociază cu șanse mai bune pentru RVS. Cel mai frecvent RVR este posibil în caz de genotipurile 2 și 3, și mai rar – în genotipul 1 al VHC. Lipsa EVR (răspuns virusologic precoce), de obicei, se asociază cu RVS la o proporție mare de pacienți tratați [74]. Femeile cu HC VHC au arătat rezultate mai bune la aplicarea tratamentului antiviral PEG-IFN/RBV, comparativ cu bărbații. De asemenea efect terapeutic mai bun este la persoanele de rasă caucaziană, mai tineri de 40 ani, în lipsa steatozei, insulinorezistenței, obezității (≤ 75 kg), fibrozei în punte, avansate (gr.III-IV), CH și în caz de ALT >3 ori [75].

Se consideră eligibili la tratamentul cu PEG-IFN/RBV toți pacienții cu HC VHC cu boală compensată, cu viremie detectabilă, grad de fibroză $\geq F2$ (Metavir), în lipsa contraindicațiilor și care au acceptat terapia [71]. Actual se consideră că tratamentul combinat PEG-IFN/RBV poate avea eficiență economică, chiar și în fibroza incipientă [76].

Contraindicații absolute la tratamentul antiviral în HC VHC se consideră [71]:

- Depresia necontrolabilă;
- Psihozele;
- Epilepsia;
- Boli autoimune necontrolabile;
- Ciroză hepatică st B și C după Child-Pugh;
- Sarcină;
- Imposibilitatea contracepției adecvate;
- Boli severe ale organelor interne (insuficiență cardiacă), hipertensiune arterială necontrolabilă, boli pulmonare obstructive cronice, diabet zaharat necontrolabil, hipersensibilitate la IFN și RBV.

Contraindicații relative sunt [71]:

- Hemoglobina <13 g/dl la bărbați și <12 g/dl la femei;
- Neutrofile <1500/mm³;
- Trombocitopenie <90.000/mm³;
- Clearance-ul creatininei >1,5 mg/dl;
- Patologia tiroidiană netratată;
- Patologie coronariană

Ca medicamente de prima linie în tratamentul HC VHC se recomandă **interferonii pegilați** (PEG-IFN $\alpha 2\alpha$ – 180 mcg pe săptămână subcutan sau PEG-IFN $\alpha 2\beta$ 1,5 mcg/kg pe săptămână subcutan) în combinație cu Ribavirina (RBV).

Ribavirina (1- β - δ -ribofuranosyl-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida) este un analog guanozinic sintetic, care inhibă replicarea unor virusuri ADN și ARN. Mecanismul antiviral se datorează calității de analog nucleozidic al purinei, al guaninei și al adenotinei. RBV posedă acțiune directă antivirală contra virusului hepatic C, care constă în:

1. Inhibiția VHC-NS5 B polimerazei;

2. Inhibiția inozin-5-monofosfat-dehidrogenazei (enzimă care limitează sinteza „de novo” a nucleotidelor guanozinice;
3. Inhibiția guanilării la nivelul caătului 5-terminal al mRNA stopează formarea „capului viral” și sinteza proteinelor virale C;
4. Acțiune directă mutagenă asupra ARN-HCV [77] în regiunea NS5B. Mutațiile sunt mai bine observate la pacienții care au obținut răspuns pozitiv la tratament și la cei cu un RVS de durată. Se presupune că inducerea acestor mutații de către RBV, mărește sensibilitatea la IFN în infecția VHC.
5. Acțiune imunomodulatoare prin modificarea răspunsului limfocitelor T-helper în favoarea tipului Th1 de răspuns. Ca rezultat crește producția de IL2 și IFN γ și scade concentrația de IL6 și IL10, se activează funcția limfocitelor T citotoxice [78].
6. Reducerea proceselor fibrogenetice mediate imun la nivelul diferitor organe, dar mai mult la nivel hepatic. Sunt date că RBV, grație inhibării inozin-5-monofosfat dehidrogenazei, reduce proliferarea fibroblaștilor, celulelor mononucleare, celulelor hepatice stelate activate și scade factorul plasmatic de creștere beta (TGF-beta) [6, 79].
7. Efect antitumoral, confirmat pe modelele experimentale (in vivo și in vitro) și la pacienții cu leucemie mieloidă acută.
8. Efect antiapoptotic, inhibă ARN-VHC [80]. Sub acțiunea RBV se ameliorează tabloul histologic în ficat, scade nivelul ARN-VHC, scade activitatea ALT.

Pentru prima dată RBV a fost utilizată în tratamentul HC VHC în anul 1991 și actual, în combinație cu PEG-IFN se consideră preparat de linia I-a la pacienții naivi. Tabletele de RBV (200 mg) se administrează per os. Preparatul se absoarbe ușor din tractul gastrointestinal. Biodisponibilitatea constituie 45-65%. După absorbție RBV nimereste în sânge și fără a fi legată cu proteinele se transportă în hepatocite, unde, apoi, este supusă fosforării și, ca rezultat, se transformă în ribavirin-trifosfat. Pentru a fi exportat din celulă compusul trifosfat trebuie defosforilat, procesul nefiind posibil în eritrocite, ceea ce determină acumularea și sechestrarea preparatului în hematii [Grigorescu M 2004]. În absența enzimelor de defosforilare eritrocitare, eliberarea RBV din eritrocite ar loc prin hemoliza extravasculară, în principal, în splină. Deribozilarea este procesul inactivării RBV, ulterior are loc hidroliza și eliminarea pe cale renală a preparatului în formă de metaboliți și în formă neschimbată [6].

Doza RBV depinde de genotipul VHC. Persoanele cu genotip 1 și 4-6 necesită 15 mg/kg masă corporală pe zi, iar în cazul genotipurilor 2 sau 3 se administrează 800 mg/zi de RBV. Dacă au fost depistați co-factori nefavorabili pentru RVS (insulinorezistență, sindrom metabolic, obezitate, fibroză avansată, CH, vârsta înaintată) – doza recomandată de RBV este 15 mg/kg/zi.

Tratamentul combinat la persoanele cu genotipul 1 al VHC pot atinge RVS în 42-57,7% cazuri, iar în caz de genotip 2 sau 3 șansele pentru obținerea RVS sunt mai bune – 76-82% [81]. Profesorul V.Pântea (2008) [42] menționează o pondere mai mare a pacienților cu RVS în caz de tratament combinat: Pegasys 180 mcg/săpt + Copegus 1000 mg/zi (pentru masa corporală ≤ 75 kg) sau 1200 mg/zi (pentru masa corporală > 75 kg). Posibil că aceste rezultate s-au datorat selecției pacienților pentru tratament, lipsei cofactorilor nefavorabili menționați anterior.

Se presupune că eficacitatea tratamentului depinde și de alegerea tipului de PEG-IFN – PEG-IFN $\alpha 2\alpha$ sau PEG-IFN $\alpha 2\beta$. În studiul „IDEAL” au fost incluși 1035 pacienți cu HC VHC. La administrarea PEG-IFN $\alpha 2\alpha$ (180 mcg pe săptămână) și RBV 1000-1200 mg/zi a fost înregistrată o rată a RVS de 41%, iar relapsul a fost prezent la 32% bolnavi. Eficacitatea combinației PEG-IFN $\alpha 2\beta$ (1,5 mcg/kg/săpt) și RBV 800-1400 mg/zi a fost aproximativ similară – RVS în 40% cazuri, dar cu pondere mai mică a relapsurilor [82].

A fost demonstrat că eficacitatea tratamentului depinde de viremia inițială. La concentrații joase ale ARN-VHC (<600.000 IU/ml) rata RVS, chiar și în genotip 1 a fost de 56%, comparativ cu 41% RVS în cazurile cu viremie inițială înaltă [83].

Efectele secundare ale tratamentului cu PEG-IFN $\alpha 2\alpha$ sau PEG-IFN $\alpha 2\beta$ au fost aproximativ similare, cu toate că sindromul pseudogripal s-a înregistrat mai frecvent la administrarea PEG-IFN $\alpha 2\beta$, iar neutropenia – la persoanele care au folosit PEG-IFN $\alpha 2\alpha$. Experții consideră că nu poate fi formulată o concluzie referitor la prioritățile căruiva dintre aceste două preparate, deoarece rezultatele cercetărilor nu pot fi comparate din cauza că dozele de IFN și RBV calculate la kg/masă corporală au fost diferite.

Eficacitatea terapiei combinate a HC VHC depinde de prezența factorilor predictorii pozitivi și a cofactorilor nefavorabili pentru RV menționați anterior, inclusiv și alegerea corectă a dozei preparatului. Întreruperea decrete a tratamentului cu RBV la pacienții cu HC VHC provoacă reactivarea procesului viral, chiar și în condiții de păstrare a dozelor maxime de PEG-IFN. Scăderea dozelor de RBV este direct proporțională cu creșterea recăderilor [6].

Printre contraindicațiile la administrarea RBV se enumeră: bolile de sânge (anemii, hemoglobinopatii), boli severe pulmonare, renale, cardiovasculare, maladii autoimune, depresie, tentative de suicid în anamneză, patologia tiroidiană, diabet zaharat cu tendință la ketoacidoză, tromboflebită, sarcină, perioada de alăptare. La pacienții în vârstă trebuie monitorizată funcția renală înainte de tratament și în cursul terapiei. RBV inhibă procesele oxidative din organism, contribuind la hemoliză eritocitară. Efectele adverse se înregistrează la cca 20% dintre pacienții tratați cu RBV. Anemia hemolitică, leucocitopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, scăderea valorilor TSH, hipotonia, reacțiile alergice (edem angioneurotic, bronhospasm, anafilaxie) au fost descrise ca reacții adverse posibile [12].

Monoterapia cu RBV nu duce la eliminarea stabilă a VHC. Răspunsul virusologic pozitiv este posibil doar în cazul tratamentului combinat PEG-IFN + RBV. Durata tratamentului depinde de genotipul VHC, de viremia inițială, de cinetica ARN-VHC în cursul terapiei și de alți predictorii ai RVS. De obicei, în infecția VHC genotip 2 sau 3 durata tratamentului combinat (PEG-IFN + RBV 800 mg/zi) constituie 24 săptămâni, iar în caz de genotip 1, se recomandă 1000-1200 mg/zi de RBV cu durata tratamentului de 48 săptămâni.

Toți bolnavii cu HC VHC care administrează tratament combinat PEG-IFN/RBV trebuie să fie sub evidența medicului de familie și a specialistului gastroenterolog-hepatolog sau, în lipsa acestuia – a infecționistului-hepatolog. Monitorizarea este necesară atât pentru aprecierea eficacității tratamentului, dar și în scopul depistării și corecției efectelor adverse. Eficacitatea terapiei se apreciază prin cuantificarea ARN-VHC la intervale de timp 4, 12, 24, 48 săptămâni ale tratamentului, în paralel cu testarea activității ALT. Hemoleucograma va permite monitorizarea cantității eritrocitelor, trombocitelor și a formulei leucocitare în dinamica tratamentului la 1, 2, 4 săptămâni, apoi la fiecare 4-8 săptămâni. Starea funcțională a glandei tiroide (T3, T4 liberi, TSH, anti-TPO, anti-TG) trebuie apreciată înainte de tratament și în dinamica tratamentului – la fiecare 12 săptămâni. Este importantă vigilența pentru depistarea la timp a infecțiilor bacteriene supraadăugate, a bolilor autoimune, afecțiunilor pulmonare interstițiale, complicațiilor hematologice (anemie, neutropenie, trombocitopenie). Toți pacienții trebuie să fie informați despre efectul teratogen al RBV și că contracepția adecvată este strict necesară în perioada tratamentului și 6 luni după finalizarea acestuia.

Cu toate că succesele de tratament ale infecției VHC sunt bune, totuși, o parte din pacienți nu răspund la tratamentul antiviral. În unele cazuri nonresponsivitatea este cauzată de rezistența

primară la tratament, în alte situații este posibil un răspuns parțial sau recădere, sau relaps [70, 71]. Proportia mare de nonresponderi impune noi căutări și cercetări în vederea elaborării noilor remedii. În ultimii ani se studiază preparatele care inhibă NS3/4A proteazele și VHC NS5B polimerazele, precum și preparate care vor suprima replicarea virală la nivelul receptorilor sau la nivelul genomului viral. Sunt în proces de elaborare și vaccinurile terapeutice contra VHB [84, 85, 86].

Începând cu anul 2011 în SUA și în Europa a fost acceptată utilizarea a 2 inhibitori proteazici pentru tratamentul infecției VHC – Boceprevir (BOC) și Telaprevir (TLV), care acționează asupra replicării virale. Ministerul Sănătății Republicii Moldova a permis în anul 2012 includerea acestor preparate în ghidul național de tratament al HC VHC, însă medicamentele nu au fost încă înregistrate de către Agenția Medicamentului.

Boceprevir este un inhibitor peptidomimetic proteazic cetoamidic serinic liniar, care se cuplează reversibil cu componenta nonstructurală activă C (NS3) a VHC, fapt ce permite scăderea rapidă a concentrației ARN VHC. Însă, dezvoltarea rapidă a rezistenței, în caz de monoterapie, face posibilă administrarea preparatului numai în combinație cu PEG-IFN și RBV, ca al 3-lea component antiviral [87] în doza de 800 mg/zi (200 mg la fiecare 7-9 ore) cu mâncarea [69]. Strategia propusă este: 7 săptămâni de inițiere (leading) cu PEG-IFN și Ribavirină, apoi Boceprevir timp de 36 săptămâni. Tripla terapie cu includerea Boceprevirului a permis creșterea ratei de RVS, chiar și în infecția cu genotip 1 până la 80%, în special dacă după 4 săptămâni de biterapie (PEG-IFN/RBV) ARN VHC s-a micșorat cu cel puțin 1 log₁₀.

Telaprevir (TLV) este un inhibitor peptidomimetic selectiv serinic proteazic NS3 4A, care duce la scăderea importantă a ARN VHC în ser. În monoterapie, ca și Boceprevirul, provoacă rezistență [85]. Se administrează ca al treilea component în combinație cu PEG-IFN și RBV în doza de 750 mg per os în timpul mesei. De obicei, durata tratamentului cu TLV constituie 8-12 săptămâni, deoarece în curele mai prelungite crește riscul efectelor adverse. În cercetări, indiferent de rasa bolnavilor cu HC VHC, în caz de RVR, rata RVS după tripla terapie cu TLV a crescut până la 89-83-97% [88] și aceste rezultate au fost valabile indiferent de genotipul IL28B [89].

În prezent se studiază și **alți inhibitori proteazici NS3**, preparate care se află la diferite stadii de cercetare și se deosebesc prin proprietăți farmacocinetice, activitate genotipică, profil de rezistență (Simeprevir, Danoprevir, Vaniprevir, MK-5172, BI201335, Asanaprevir, Culuprevir, Narlaprevir, Asanaprevir, GS-9256, PHx1766, etc. [90].

Au fost elaborate și se cercetează 2 clase de **inhibitori nucleozidici ai polimerazei NS5B**. Mecanismul antiviral al acestor analogi nucleozidici se datorează includerii metabolizilor sub formă de trifosfat în structura lanțului ARN viral cu dezintegrarea acestuia (Valopicitabine, Meriritabine, R1626, PSI7977, PSI938, IDX184) [91]. Cercetările preventive ale inhibitorilor NS5-polimerazei sugerează că aceste preparate (Filibuvir, VCH916, VCH759, BILB1941, BI207127, MK3281, ABT333, etc) posedă o activitate antivirală joasă în infecția VHC și, cel mai probabil, nu vor fi folosite ca al III-lea preparat din componența triplei terapii [92, 93].

Un alt grup de preparate, al căror activitate antivirală se studiază este grupul inhibitorilor NS5A. Proteina NS5 este implicată în mai multe etape ale ciclului viral: replicare, asamblare, eliberare a virusului VHC din hepatocit [94]. Prin interacțiunea cu membrana lipidică intracelulară proteina NS5 participă la formarea complexului replicativ, ceea ce duce la asamblarea VHC pe suprafața picăturilor lipidice împreună cu VHC core. NS5A poate servi ca protector și transportor al ARN viral spre membrana complexului replicativ. A fost dovedit că

interacțiunea dintre NS5A și NS5B duce la activarea ARN polimerazei [90]. NS5A este o proteină multifuncțională, care nu numai că se implică în replicarea virusului C, dar poate fi și un modulator al căilor de semnalizare, legate de sensibilitatea/rezistența la preparatele de IFN. Cel mai bine studiat preparat din grupul inhibitorilor NS5A este Daclatasavir sau BMS890052 [95]. În prezent cercetările continuă, iar concluziile finale încă nu sunt formulate.

Se fac încercări de elaborare a remediei capabil să oprească infectarea „de novo” a hepatocitelor neinfectate (blocarea receptorilor proteinelor E1-E2 ale anvelopei virale VHC). cu acest scop se folosesc anticorpi monoclonali sau policlonali E1-E2 împotriva proteinei VHC-E2 MBL HCV1, care neutralizează genotipurile pseudovirale C, care ar putea să apară. Rezultatele cercetărilor „in vitro” au fost pozitive, cu toate că studiile clinice nu au demonstrat rezultate foarte eficiente [96].

Alt grup de preparate antivirale este reprezentat de **Cyclophillin B**. Această proteină este parte componentă a țesuturilor corpului uman, care asigură activitatea cis-trans-izomerazei, contribuind la asamblarea și funcționarea proteinelor celulare. Ciclofillina amplifică replicarea virusului VHC, posibil prin modularea activității NS5B. Inhibitorul Ciclofillinei (Cyclophillin B, Debio-025 sau Alospovir) inhibă replicarea VHC. Administrarea în monoterapie a preparatului în doza de 1000 mg duce la scăderea concentrației ARN-VHC. Tratamentul combinat Debio-025 + PEG-IFN/RBV timp de 24-48 săptămâni la pacienții cu HC VHC genotip 1 a avut rate de RVS în 69-76% cazuri, comparativ cu 55% în grupul de control [97].

Nitazoxanide, metabolit activ al tizoxanidei, posedă activitate antiprotozoică (Giardia lamblia, Criptosporidium parvum), antimicrobiană, antivirală. Preparatul inhibă replicarea virală în infecțiile cu VHB, VHC, rotavirusuri. Administrarea Nitazoxadinei (500 mg x 2 ori/zi per os 12 săptămâni) în grupul de bolnavi cu HC VHC genotip 1, nonresponderi la terapia standard, a arătat rezultate mai bune și o rată mai înaltă a RVS, comparativ cu IFN/RBV [98].

Silibinina. Se cunoaște că silimarina (extract din *Silibym marianum*) posedă efect antioxidant, iar utilizarea ei empirică în HC VHC are un istoric îndelungat. Silibinina este una din cele 6 flavonolignante principale ale silimarinei. Recent a fost stabilit că silibinina este un inhibitor al etapelor ciclului viral VHC [99]. Introducerea intravenoasă a silimarinei până a fi inițiată terapia PEG-IFN/RBV timp de 7 zile, apoi încă 7 zile – a arătat ameliorarea rezultatelor, scăderea mai bună a concentrației ARN-VHC în ser, chiar și la persoanele anterior nonresponderi [99].

Muravirsek este oligonucleotidă modificată antisense, care inhibă miARN-122 (micro ARN-122) – factor esențial, implicat în procesul infectării cu virus C. Preparatul protejează de includerea miARN VHC în genom [100].

Savanții preocupați de problemele tratamentului infecției VHC fac încercări de elaborare a noilor tipuri de IFN, suplimentar celor standarde recombinante. Către noile tipuri de IFN se referă **Consensus interferon** (interferon algaacor-1), care prezintă un compus realizat prin inginerie genetică, combinând cele mai frecvente secvențe de aminoacizi din toți cei 12 interferoni naturali care există [Ioniță-Radu 2010]. Activitatea lui biologică „in vitro” depășește pe ce a IFN α 2 α sau α 2 β de 10 ori. Doza obișnuită, conform recomandărilor FDA (SUA) este de 9 mg x 3 ori/săpt cu durata de 6 luni [101]. În țara noastră acest preparat s-a folosit în tratamentul HC VHC în anul 1998.

Albuferon- α 2 β prezintă o proteină cu greutatea de 87500 kDa, care constă din IFN α 2 β recombinat genetic și albumină umană recombinantă. Preparatul se administrează în doza de

900-1200 mg o dată la 2 săptămâni. Rata RVS a fost similară cu cea în caz de tratament cu IFN α 2 α [102].

A fost creat un tip nou de IFN pegilat – *PEG-IFN-lambdae*, numit și *interleukină-29* (IL-29). Preparatul se cuplează cu alți receptori, decât cei pentru IFN, cu toate că, la modul general, căile de semnalizare sunt similare în caz de IFN-alfa și IFN-lambda. Receptorul PEG-IFN-lambda se expresează, în special, pe hepatocite, ceea ce contribuie la o tolerabilitate mai bună a preparatului și efecte secundare mai puține, în condițiile RVR și EVR similare. Însă, tratamentul cu PEG-IFN-lambda s-a asociat cu creșterea ALT și bilirubinei [90].

Se studiază efectul IFN-omega (omolog al IFN α 60% și al IFN β 30%). Se studiază o altă versiune a IFN α 2 α – Locteron. Însă aceste tipuri de IFN nu au găsit o aplicabilitate largă în tratamentul HC VHC și nu au fost înregistrate în țara noastră.

Rezumând, menționăm că în prezent continuă cercetările direcționate spre crearea noilor preparate antivirale, capabile să acționeze la diferite etape ale ciclului viral, dar și medicamente care vor avea efect asupra organismului uman. Avem speranța că în viitorul apropiat se vor elabora preparate noi antivirale eficiente, posibile de administrat per os și care să nu necesite combinarea cu IFN. se consideră de perspectivă combinația inhibitorului polimerazic R7128 și a inhibitorului NS3 (R7227, IT MN191) [103]. Se studiază, de asemenea, și combinația inhibitorului NS5A (BMS 790052) cu inhibitorul proteazic NS3 4A (BMS 650032) în tratamentul de 24 săptămâni a nonresponderilor la dubla terapie PEG-IFN/RBV în caz HC VHC genotip 1 [104].

Tratamentul hepatitei cronice virale D (HC VHD)

Tratamentul HC VD până în prezent rămâne o problemă nerezolvată. În anii 1980 s-a început administrarea interferonelor standard [105]. De obicei, se folosea IFN α în doze mari (5 mln Un zilnic sau 10 mln Un de 3 ori pe săptămână) pe o durată de 12-24 luni [106, 107]. Succesul terapeutic al acestei scheme (clearance ARN, normalizarea ALT) obținut la finele curei a fost de 30-50%, iar RVS s-a înregistrat la 15-25% pacienți. Introducerea PEG-IFN în tratamentul HC VHD a crescut semnificativ eficacitatea terapiei [108]. S-au efectuat mai multe încercări de a folosi analogi nucleozidici (lamivudină, adefovir, ribavirină, tenofovir) în HC VHD [109, 110], dar care nu au influențat semnificativ eficiența tratamentului. Totuși, în prezent se continuă cercetările pentru a găsi preparate antivirale noi, care să poată preveni infecția HDV în organism [111].

Spre deosebire de hepatitele VHB și VHC, în cazul HC VD nu au fost specificați factori de prognostic favorabil la administrarea tratamentului, cu excepția duratei scurte a bolii și a lipsei fibrozei avansate. Indicațiile pentru tratament antiviral în HC VHD sunt similare cu cele în HC VHB (ARN în ser, ALT crescut) [26, 112].

Bibliografie:

1. Colombo M, de Franchis R, Mandelli MU. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 227-242
2. Lok SF, Mc Mahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2007; 45, 507-539: 1-38
3. AASLD Practice Guidelines: Chronic Hepatitis B. *Hepatology*, 2009, 50(3): 1-38
4. Min A. Diagnosing HBV infection and Identifying Clinical Status. www.clinical_opinion.com/Hepatitis2008.09.08
5. Dusheiko G, Antonakopoulos. Current treatment of hepatitis B. *Gut*, 2008; 57: 105-124

6. Ionita-Radu F. Hepatita cronică cu virus C, 2010, Buzau, Alpha MDN, 199 pag.
7. Майер КП. Гепатит и последствия гепатита. Гэотар-Медицина, Москва, 2004, 717 с.
8. Inada M, Yokosuka O. Current antiviral therapies for chronic hepatitis B. *Hepatology Research*, 2008; 38: 535-542
9. Gâlcă R. Tratatamentul etiologic în hepatitele virale cronice Chişinău, 2001
10. Fournier C, Zoulin F. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: prevention of drug resistance. *Clin Liver Dis*, 2007; 11: 869-892
11. Tang TJ, Kwekkeboom, Mancham J, et al. Intrahepatic CD8(+) T-lymphocyte response is important for therapy-induced viral clearance in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*, 2005; 43: 45-52
12. Ивашкин ВТ, Буеверов АО. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. Москва, из-во «Литера», 2009, 294 с.
13. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 1993; 119: 312-23
14. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol*, 2008; 48: 335-352
15. Janssen HLA, Van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet*, 2005; 365: 123-129
16. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: Reflections on the current approach to antiviral therapy. *Hepatology*, 2008; 48: s2-19
17. Buster EH, Hansen BE, Buti M, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology*, 2007; 46: 388-394
18. Wilt TJ, Shamlivan T, Shaikat A, et al. Management of Chronic Hepatitis B. *AHRQ Publication No 09-E002*, oct, 2008: 1-5
19. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 2012, 57: 167-185
20. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. Chronic hepatitis B Guideline Working Party of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific Consensus Statement on the Management of Chronic Hepatitis B: a 2008 update. *Hepatol Int*, 2008; 2: 263-83
21. Keefe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4: 936-962
22. Kennedy PTF, Lee HC, Jeyalingam L, et al. NICE guidelines and a treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B: a review of 12 years experience in west London. *Antivir Ther*. 2008;13(8):1067-76
23. Cooksley W, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2003; 10: 298-305
24. Marcellin P, Bonio F, Lau GK, et al. Sustained response of Hepatitis Be-antigen-negative patients 3 year after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology*, 2009; 136: 2169-2179
25. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alpha-2a alone, lamivudine alone, and the two combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Eng J Med*, 2004; 351, 1206-1217
26. Абдурахманов ДТ. Противовирусная терапия и регресс фиброза печени при хроническом гепатите В. *РЖГГК*, 2010, 20(1): 14-20
27. Dancygier H. Viral infections by Hepatotropic Viruses. In Susses S, Dragan A, Zeuzem S, Sarrazin Ch, Lefkowitch JH, Dancygier H. *Clinical Hepatology*, vol 2. Springer Heidelberg, London, New York, 2010: 671-821

28. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Eng J Med*, 2005; 352: 2682-2695
29. Fried MW, Piratvisuth T, Lau GKK, et al. HBeAg and hepatitis virus DNA as outcome predictors during therapy with peginterferon alfa-2a for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008; 47: 428-434
30. Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, et al. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in Hepatitis Be antigen-positive patients. *Hepatol Int*, 2011; PMID: 21701902
31. Gane E, Jia J, Han K, et al. Neptune study: on-treatment HBsAg levels analysis confirms prediction of response observed in phase 3 study of peginterferon alfa-2a in HBeAg-positive patients. *J Hepatol*, 2011; 54: s31
32. Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for Hepatitis Be antigen-positive chronic Hepatitis B using on-treatment Hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*, 2010; 52: 1251-57
33. Moucari R, Korevaar A, Lada O, et al. High rates of HBsAg seroconversion in HBeAg-positive chronic Hepatitis B patients responding to interferon: a long-term follow-up study. *J Hepatol*, 2009; 50: 1084-92
34. Lin CL, Liao LY, Liu CJ, et al. Hepatitis B viral factors in HBeAg negative carriers with persistently normal serum alanine aminotransferase levels. *Hepatology*, 2007; 45: 1193-8
35. Lau GKK. Does treatment with interferon-based therapy improve the natural history of chronic hepatitis B infection? *J Hepatol*, 2007; 46: 6-8
36. Lai CL, Yuen MF. Profound suppression of hepatitis B virus replications with lamivudine. *J Med Virol*, 2000; 61: 367-73
37. Kann M, Schmitz A, Rabe B. Intracellular transport of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*, 2007; 13: 39-47
38. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for Chronic Hepatitis B in the United States. *New Engl J Med*, 1999; 341: 1256-63
39. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2003; 125: 1714-22
40. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-896
41. Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology* 2005;42;1
42. Pântea V. Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament. Referat dr.hab.med. Chișinău, 2010, 107 p.
43. Spînu C, Iarovi P, Holban T, Cojuhari L. Hepatita virală B. Chișinău, 2008, 199 p.
44. Westland C, Delaney W, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil. *Gastroenterology*, 2003; 125: 107-16
45. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2008; 48(3): 750-58
46. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2006; 44: 283-90
47. Hadziyanis SJ, Tassopoulos NC, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology*, 2006; 131: 174-51

48. van Bömmel F, Wiegand J, Berg Th. Hepatitis B Treatment. In book's S.Mauss, Th.Berg, K.Rockstron, CH.Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology* 2012, p. 128-159
49. Heathcote EJ, Gane EJ, deMan RA, et al. Long-term (4-year) efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (study 103): Preliminary analysis (abstract). *Hepatology* 2010; 52:556A.
50. van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51:73-80
51. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010; 52: 886-93
52. Gish RG, Chang TT, Lai CL, et al. Loss of HbsAg during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naive HbeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2010; 17: 16-22
53. Lampertico P, Vigano M, Facchetti F, et al. Effectiveness of entecavir for NUC-naive HbeAg negative chronic hepatitis B patients in clinical practice: A 2-year multicenter cohort study in 311 patients. Program and abstracts of the 45th Annual Meeting of the EASL, apr 2010, Vienna, Austria, Abstract 1009
54. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*, 2009; 49: 1503-14
55. Sherman M, Yurdaydin C, Simse KH, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology*, 2008; 48: 99-108
56. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. Globe Study Group. 2-year Globe trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2009; 136(2): 486-95
57. Goncalves J, Laeufle R, Avila C. Increased risk with combination of telbivudine and pegylated-interferon alfa-2a in study CLDT600A2406, compared to uncommon rate with telbivudine monotherapy from the Novartis global database. EASL 2009. Copenhagen, Denmark. April 22-26, 2009. Abstract 907.
58. Yoo BC, Kim JH, Kim TH, et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology*, 2007; 46(4): 1041-48
59. Seok JJ, Lee DK, Lee CH, et al. Long-term therapy with clevudine for chronic hepatitis B can be associated with myopathy characterized by depletion of mitochondrial DNA. *Hepatology*, 2009; 49(6): 2080-86
60. Lim SG, Ng TM, Kung N, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch intern Med*, 2006; 166: 49-56
61. Chein RN, Liaw YF, Che TC. Efficacy of thymosin- α in patients with chronic hepatitis B: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 1998; 27: 1387-93
62. Saruc M, Yuceyan H, Kucukmetin N. Comparison of interferon $\alpha 2\beta$ monotherapy with the combination of thymosin- α , and interferon $\alpha 2\beta$ in the treatment of anti HBe-positive chronic hepatitis B in Turkey. *Gastroenterology Week, Atlanta, USA, may 2001*
63. Pântea V, Cojuhari L, Holban T, Spânu I., Spânu C. Tratamentul cu Pacovirină a hepatitei virale C. În: Sănătatea publică, economie și management în medicină. Revista științifico-practică. Chișinău, 2006, nr.2 (13), p. 46-48
64. Spînu C., Holban T., Andriuța C., Chintea P., Dumbrava V, et al. Utilizarea pacovirinei în tratamentul hepatitelor virale B și C. Recomandări metodice Chișinău – 2005.
65. Poynard T, Leroy V, Cohard M, et al. Meta-analysis of interferon randomised trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*, 1996; 24: 778-89

66. Manns M, Mc Hutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon-2b plus ribavirin go initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*, 2001; 358: 958-965
67. Sulkowski M, Lawitz E, Shiffmann ML, et al. Final results of the IDE AL (individualised dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy phase III B study. *J Hepatol*, 2008; 48*s2): S370, abstract F991
68. Hadziyannis SJ, Selte HJr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*, 2004; 140: 346-355
69. Cornberg M, Haratke S, Port K, et al. Standard therapy of chronic hepatitis C virus infection. In books Mauss S, Berg Th, Bockstron JK, et al. *Hepatology. A clinical Flexbook* edition, 2012. Flying Publicher
70. Ghany MG, Strader DB, Thoas DL, Seeff LB. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *AASLD Practice Guidelines. Hepatology*, 2009: 1335-1374
71. EASL Clinical Practice Guidlines: Management of Chronic Hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2011, 55: 245-264
72. Berg T, Andreone P, Pol S, et al. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peginterferon/ribavirin treatment failure: post hoc analysis of the phase III realize study. *Hepatology*, 2011; 54: 375A-376A
73. Mc Hutchison JG, Bird SM, Goldberg DJ. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3: 1150-59
74. Davis GL. Hepatitis C. In Schiff ER, Sorell MF, Maddrey WC (eds). *Diseases of the liver* 9th ed Philadelphia: Lippiuco H Williams-Wilkins, 2003: 807-861
75. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12(44): 7075-7080
76. Scroczynski G, Esteban E, Conrads-Frank A, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2010; 17: 34-50
77. Asahina Y, Izumi N, Enomoto N, et al. Mutagenic effects of ribavirin and response to interferon/ribavirin combination in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 43: 623-629
78. Lau JY, Tam RC, Liang TJ, Hong Z. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology*, 2002; 35: 1002-1009
79. Hannivoort R, Dunning S. Ribavirin inhibits proliferation of activated rar hepatic stellate cells in vitro and in a non-viral in vivo rat model for liver fibrosis. *Hepatology*, 2008; 48(4): abstr 1383
80. Tan K, Culkovic B, Amri A, et al. Ribavirin targets el F4E dependent Akt survival signaling. *Biochem Biophys res Commun*, 2008
81. Nagase Y, Yotsuyanagi H, Okuse C, et al. Effect of treatment with interferon alpha-2b and ribavirin in patients infected with genotype 2 hepatitis C virus. *Hepatol. Res.* 2008;38:3
82. Mc Hutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman AJ, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with Ribavirin for treatment of Hepatitis C infection. *The New Engl J Med*, 2009; 361: 580-93
83. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2002; 347: 975-82
84. Kronenberg B, Zeuzem S. Current and future treatments options for HCV. *Annals of Hepatol*, 2009; 8(2): 103-112
85. Sarrazin Ch, He`zode Ch, Zeuzem S, et al. Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *EASL. J of Hepatol*. 2012; 1(56 suppl): s88-s100
86. Mc Call B. EASL 2009: Vaccination Against Chronic HCV Promises Sweeping Changes to HCV Management. *Medscape Medical News*.
http://www.medscape.com/viewarticle/701922-print

87. Mederacke I, Wedemeyer H, Manns MP. Boceprevir, an NS3 serine protease inhibitor of hepatitis C virus, for the treatment of HCV infection. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009; 10: 181-9
88. Jacobson IM, Mc Hutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection *N Engl J Med*, 2011; 364: 2405-16
89. Jacobson JM, Catlett I, Marcellin P, et al. Telaprevir substantially improved SVR ratea across all IL 28B genotypes in the ADVANCE trial. *J Hepatol*, 2011; 54: s542-s543
90. Lang Ch, Sarrazin Ch. Hepatitis C. *New Drugs*. In book's S.Mauss, Th.Berg, K.Rockstron, CH.Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology* 2012: 239-261
91. Zhou XJ, Pietropaolo K, Sullivan-Bolyai J, et al. IDX, a liver target nucleotide HCV polymerase inhibitor. Results from a first in a man safety and pharmacokinetic study. In *EASL. J Hepatol*, 2009; 50: S351
92. Villano S, Raible D, Harper D, et al. Antiviral activitz of non-nucleoside polymerase inhibitor, HCV-796, in combination with pegylated interferon alfa-2b in treatment naive patients with chronic HCV. *J Hepatol*, 2007; 46: 24A
93. Nicolas O, Botvin I, Berneche D, et al. Genotypic and phenotypic analysis of HCV NS5B variants selected from patients treated with VCH-916. *J Hepatol*, 2009; 50S: 384
94. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*, 2007; 5: 453-63
95. Nettles RE, Gao M, Bifano M, et al. Multiple ascending dose study of BMS-790052 an NS5A replication complex inhibitor in patients infected with hepatitis C virus genotype 1. *Hepatology*, 2011, in press
96. Blair BM, Broering TJ, Babcock G, et al. A novel human monoclonal antibody directed against the E2 glycoprotein of HCV prevents infection in chimpanzes. *J Hepatol*, 2009; 50: 381
97. Flisiak R, Pawlotsky JM, Crable R, et al. Once daily alisporvir (Debio 025) plus pegIFN-alfa-2a/ ribavirin results in superior sustained virologic response (SVR) in chronic hepatitis C genotype 1 treatment naive patients. *J Hepatol*, 2011; 54: 24
98. Bacon B, Shiffman ML. Phase 2 randomized double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide plus peg-interferon and ribavirin in HCV genotyp 1 patients. Intern analysis shows increase in EVR. *J Hepatol*, 2009; 50S: 381
99. Wagoner I, Negash A, Kane OJ, et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus life-cycle. *Hepatology*, 2010; 51: 1912-21
100. Janssen HL, Rellsin K, Zeuzem S, et al. A randomized double blind, placebo controlled safety and antiviral proof of concept study of miravirsen an oligonucleotide targeting mir-122, in treatment naive patients with genotype 1 chronic HCV infection. *Hepatology*, 2010; 54: 1071
101. Bacon B, Regev A, Gnalib R, et al. The direct trial (daily dose consensus interferon and ribavirin: efficacy of combined therapy): treatment of nonresponders to previous pegylated interferon plus ribavirin sustained virologic response data. *Hepatology*, 2007; 46(suppl 1): 311A
102. Zeuzem S, Sullkowski M, Lawitz E, et al. Efficacy and safety of albinterferon alfa-2b in combination with ribavirin in treatment naive chronic hepatitis C genotype 1 patients. *J Hepatol*, 2009; 50S: 377
103. Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*, 2010; 376: 1467-75
104. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E. Quadruple therapy with BMS-790052, BMS-650032 and Peg IFN/RBV for 24 weekc results in 100% SVR12 in HCV genotype null responders. *J Hepatol*, 2011; 54: 536

105. Rizetto M, Rosina F, Saracco G, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon. *J Hepatol*, 1986; 3(2 suppl): S 229-33
106. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon alfa therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1740-9
107. Niro GA, Rosina F, Rizetto M. Treatment of hepatitis D. *J Viral Hepat*, 2005; 12: 2-9
108. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010; 7: 31-40
109. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with Ribavirin in chronic hepatitis Delta. *Hepatology*, 2006; 44: 713-720
110. Wedemeyer H. Hepatitis D – diagnosis and treatment. In book's S.Mauss, Th.Berg, K.Rockstron, CH.Sarrazin, H.Wedemeyer. *Hepatology* 2012: 174-188
111. Petersen J, Dandri M, Mier W, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in vivo by entry inhibitors derived from the large envelope proteine. *Nat Biotechnol*, 2008; 26: 335-41
112. Yurdayadin C, Idilman R, Bozkaya H, et al. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*, 2010; 17: 749-56

Capitolul IV

4. SUTUAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ PRIVIND HEPATITELE VIRALE ACUTE, CRONICE ȘI CIROZE HEPATICĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Viorel Prisacari, Paraschiv Angela

4.1 Situația epidemiologică privind hepatitele virale parenterale acute în Republica Moldova

Analiza epidemiologică retrospectivă a morbidității prin hepatitele virale acute în Republica Moldova și mun. Chișinău pentru perioadei anilor 2003-2012 evidențiază o tendință de continuă reducere a morbidității.

În Republica Moldova se înregistrează o scădere a morbidității din anul 2003 cu o valoare de 221,29 cazuri la 100 mii populație (9178 persoane) și până la 3,82 cazuri la 100 mii populație (156 persoane) înregistrate în anul 2012. Aceeași situație se menține și în mun. Chișinău, unde morbiditatea a scăzut de la 134,37 cazuri la 100 mii populație (1048 persoane) în anul 2003 până la 5,43 cazuri la 100 mii populație (43 persoane) în anul 2012 (Figura 1).

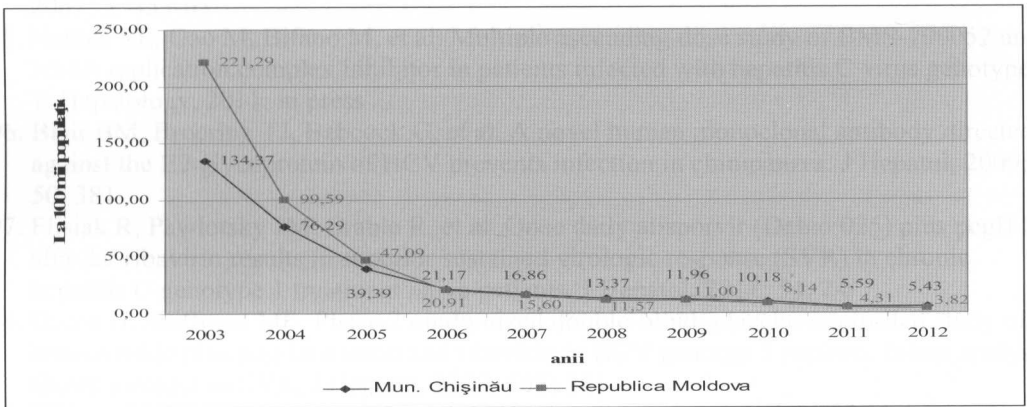


Figura 1 Dinamica morbidității prin hepatite virale acute în Republica Moldova și mun. Chișinău, aa. 2003-2012

Manifestările procesului epidemic în raport cu principiul răspîndirii teritoriale denotă că procesul epidemic este prezent pe întreg teritoriu a Republicii Moldova și se răspîndește neuniform pe toată suprafața țării (Fig. 2). O evoluție mai intensă a morbidității prin hepatitele virale acute se determină în regiunea de Centru a republicii (708,76 cazuri la 100 mii populație), inclusiv Nisporeni, unde media morbidității pe perioada anilor 2003-2012 este de 105,52 cazuri la 100 mii populație; Telenești - 80,24 cazuri la 100 mii populație și Ungheni - 71,97 cazuri la 100 mii populație (Fig.3).

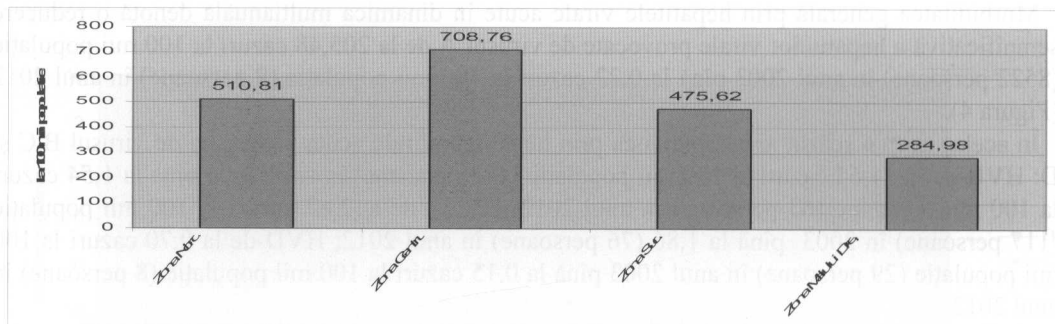


Figura 2 Structura răspîndirii zonale a morbidității prin hepatitele virale acute în Republica Moldova, aa. 2003-2012

Procesul epidemic se răspîndește intens și în zona de Nord, unde media morbidității pe perioada anilor studiate constituie 510,81 cazuri la 100 mii populație, inclusiv Edineț - 99,79 cazuri la 100 mii populație, Florești - 58,97 cazuri la 100 mii populație și Fălești - 53,16 cazuri la 100 mii populație.

În zona de Sud media incidenței pe perioada anilor 2003-2012 este de 475,62 la 100 populație și procesul epidemic este de o intensitate mai mare în Ștefan-Vodă - 92,72 cazuri la 100 mii populație, în Comrat-87,10 cazuri la 100 mii populație, și Căușeni - 80,00 cazuri la 100 mii populație.

În zona Malului Drept media înregistrată în această perioadă de timp constituie 284,98 cazuri la 100 mii populație. Cel mai înalt nivel a incidenței prin hepatitele virale acute este înregistrat în Grigoriopol - 59,44 cazuri la 100 mii populație, Slobozia 58,73 cazuri la 100 mii populație și Tiraspol - 40,96 cazuri la 100 mii populație (Fig.3).

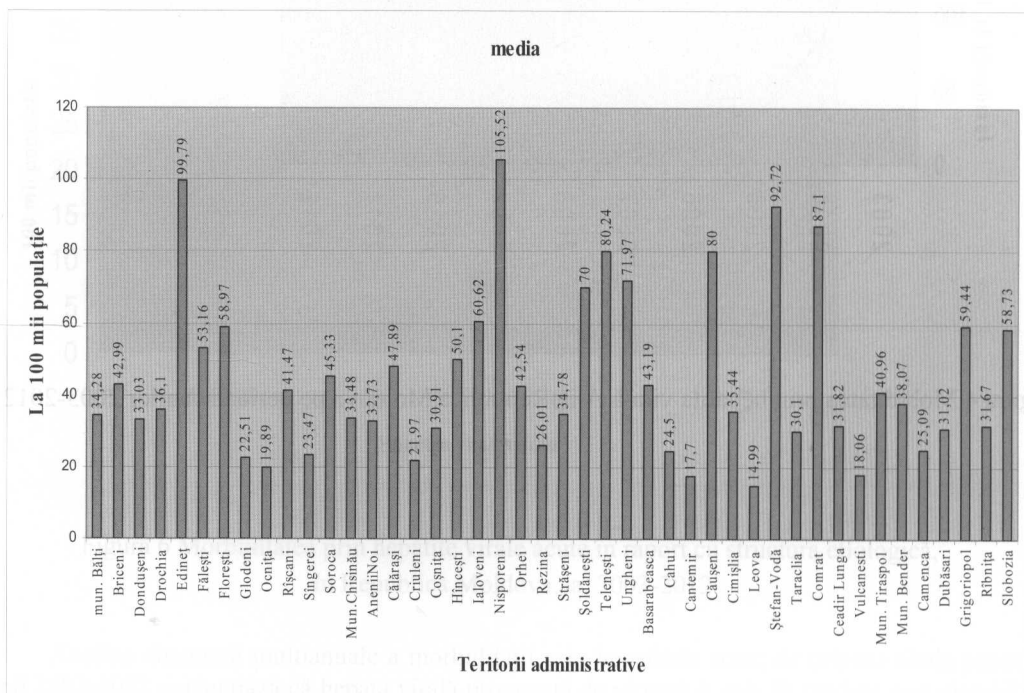


Figura 3 Distribuția zonală a morbidității prin hepatitele virale acute pe perioada anilor 2003-2012

Morbiditatea generală prin hepatitele virale acute în dinamica multianuală denotă o reducere semnificativă a hepatitelor virale provocate de virusul A de la 205,48 cazuri la 100 mii populație (8522 persoane) în anul 2003 pînă la 0,22 cazuri la 100 mii populație (9 persoane) în anul 2012 (Figura 4).

În acelaș timp a scăzut și morbiditatea prin hepatitele virale acute provocate de virusul B,C și D: HVB-de la 11,65 cazuri la 100 mii populație (483 persoane) în anul 2003 pînă la 1,54 cazuri la 100 mii populație (63 persoane) în anul 2012; HVC - de la 2,82 cazuri la 100 mii populație (117 persoane) în 2003 pînă la 1,86 (76 persoane) în anul 2012; HVD-de la 0,70 cazuri la 100 mii populație (29 persoane) în anul 2003 pînă la 0,15 cazuri la 100 mii populație (8 persoane) în anul 2012 .

Media pe republica a morbidității prin hepatite virale acute provocate de virusul A constituie 34,33 cazuri la 100 mii populație, hepatita virală B acută - 6,01 cazuri la 100 mii populație,hepatitei virale C acute - 2,48 cazuri la 100 mii populație și hepatitei virale D acute- 0,47 cazuri la 100 mii populație (Fig. 5,6).

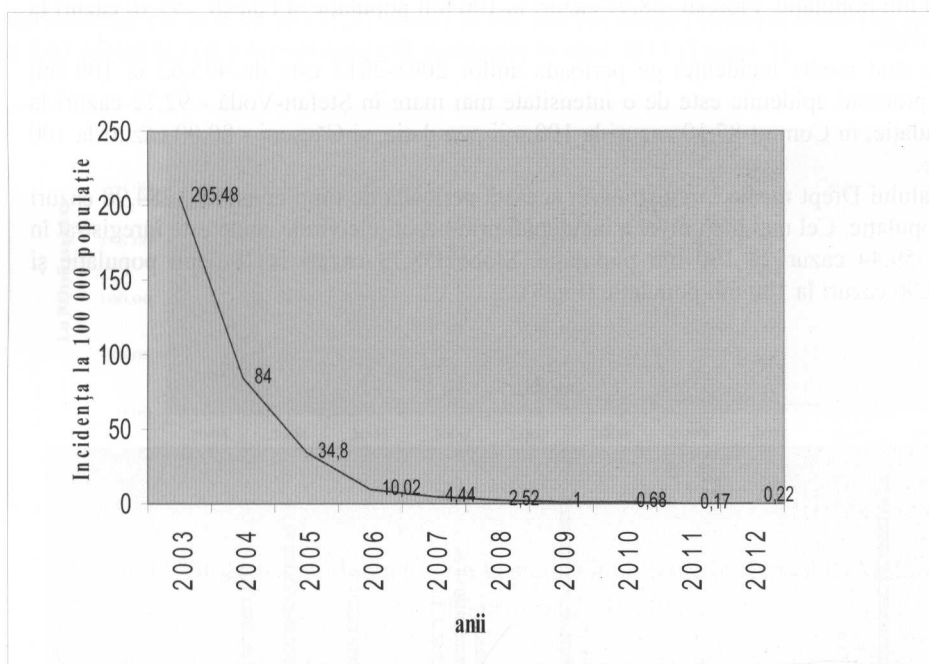


Figura 4 Mobiditatea prin hepatita virală A în Republica Moldova pe perioadă anilor 2003-2012

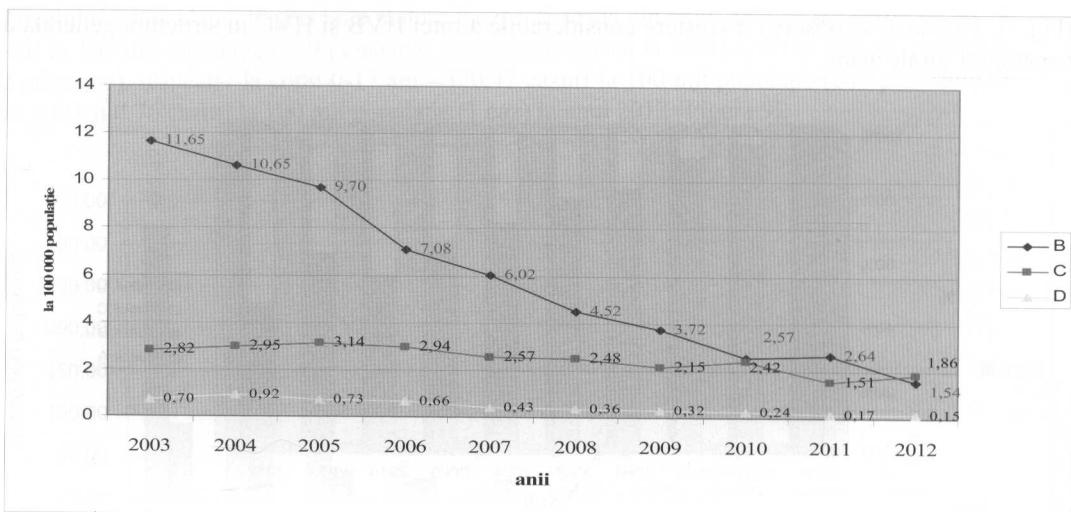


Figura 5 Morbiditatea prin hepatitele virale acute provocate de virusul B,C și D în Republica Moldova pe perioada anilor 2003-2012

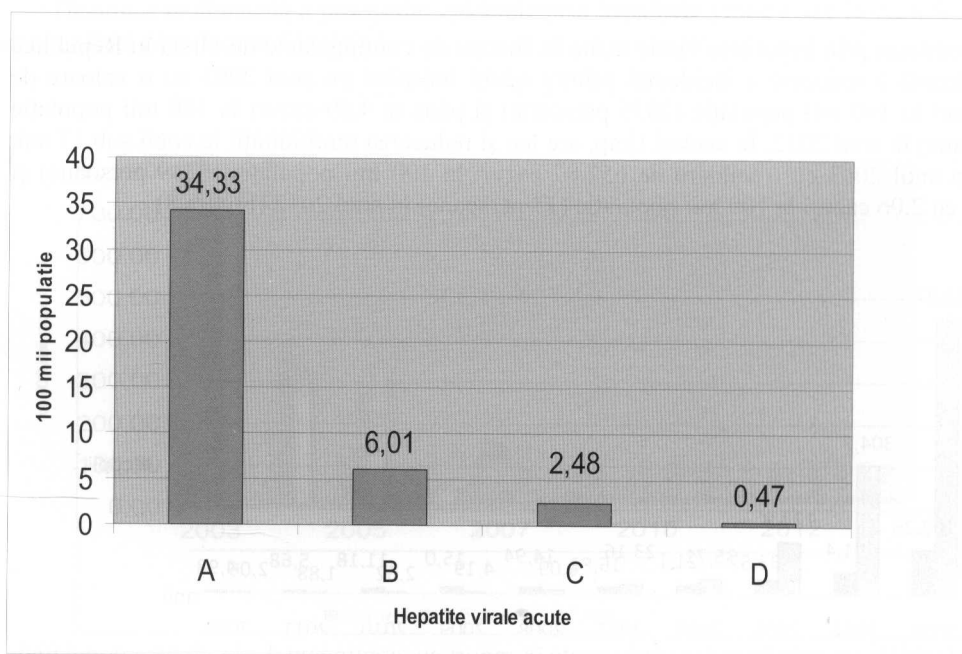


Figura 6 Morbiditatea prin hepatite virale acute în raport cu structura etiologică, în Republica Moldova, aa. 2003-2012

Analiza dinamicii multianuale a morbidității prin hepatitele acute de origine virală pentru anii 2003-2012 evidențiază că hepata virală provocată de virusul A este în scădere considerabilă de la 93,13 % înregistrată în anul 2003 pînă la 5,77 % determinată în anul 2012 din structura generală a morbidității, fapt determinat în mare măsură de implementarea măsurilor de profilaxie

(Fig.7). Totodată, se observă o creștere considerabilă a ratei HVB și HVC în structura generală a hepatitelor virale acute.

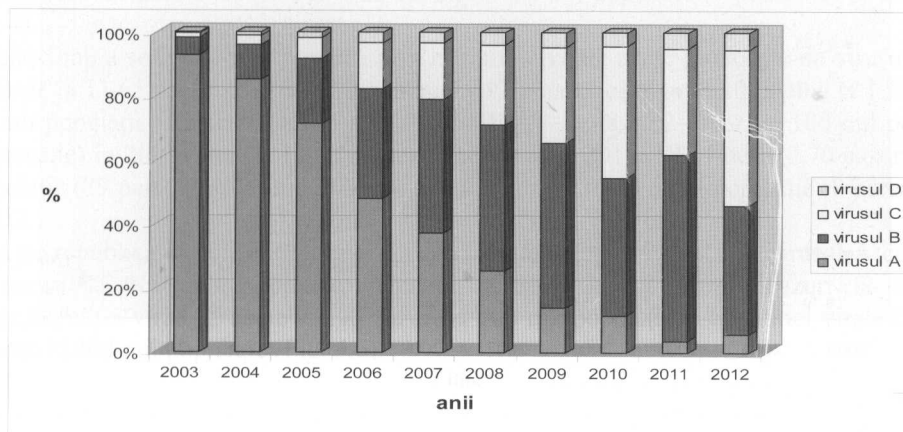


Figura 7. Ponderele hepatitelor virale acute în raport cu tipul virusului A,B,C și D în dinamica multianuală,aa.2003-2012

Morbiditatea prin hepatitele virale acute în funcție de contingentele de vîrstă în Republica Moldova denotă o reducere a incidenței printre adulți începînd cu anul 2003 cu o valoare de 107,26 cazuri la 100 mii populație (2839 persoane) și până la 4,89 cazuri la 100 mii populație (141 persoane) în anul 2012. În același timp, are loc și reducerea morbidității la copii sub 17 ani, începînd cu anul 2003 cu o valoare de 652,87 cazuri la 100 mii populație (6339 persoane) și continuînd cu 2,06 cazuri la 100 mii populație (15 persoane) în anul 2012 (Figura 8).

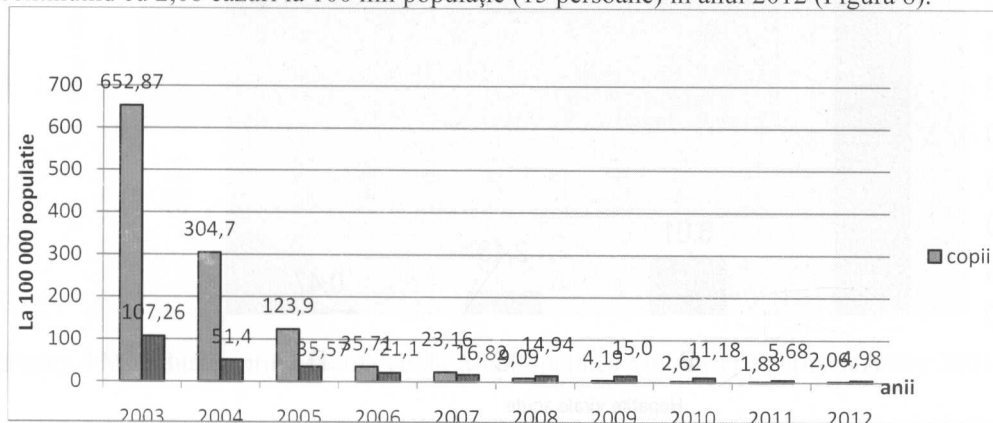


Figura 8 Morbiditatea prin hepatite virale acute în raport cu contingentele de vîrstă a populației în Republica Moldova, anilor 2003-2012

Astfel, în Republica Moldova pe perioada anilor 2003-2012 se observă afectarea preponderentă a persoanelor mature, cu o pondere medie de 69,70 %, pe când la copiii sub 17 ani aceasta atinge valorile medii de 30,30 %.

În dinamica multianuală, morbiditatea prin hepatite virale acute denotă o reducere evidentă a morbidității la copii sub 0-17 ani, datorită introducerii imunizării din anul 1993 a copiilor nou-născuți de la mame AgHBs pozitive iar în continuare imunizarea universală a tuturor nou-născuților.

Nivelului de incidență la persoane mature începe să scadă din anul 2003 cu o valoare de 86,78 cazuri la 100 mii populație (539 persoane) și continuând până la 6,36 cazuri la 100 mii populație (42 persoane), respectiv la copii 0-17 ani - 320,47 cazuri la 100 mii populație (509 persoane) în anul 2003 și 0,76 cazuri la 100 mii populație (1 caz) în anul 2012 (Figura 9).

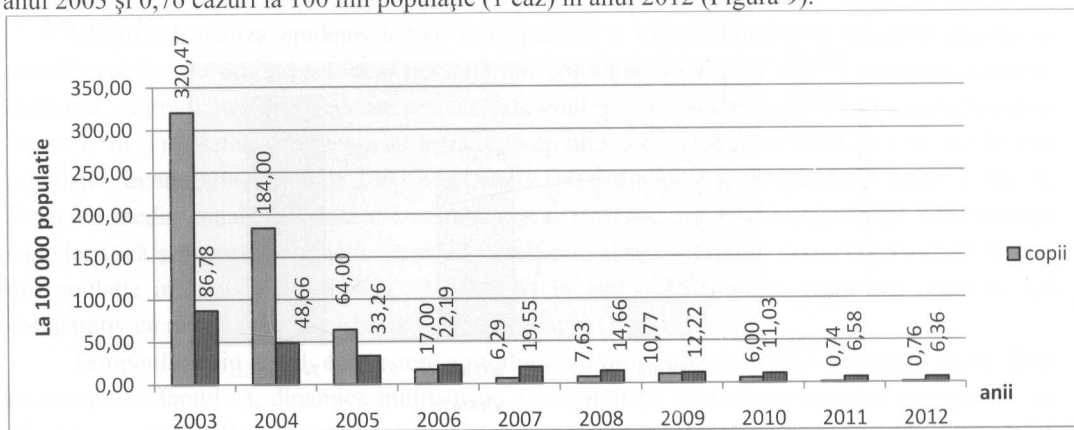


Figura 9 Structura morbidității prin hepatitele virale acute în raport cu contingentele de vîrstă a populației în mun. Chișinău pe parcursul anilor 2003-2012

Dinamica multianuală a procesului epidemic prin hepatitele virale acute la copii 0-17 ani are o tendință de reducere (Fig. 10).

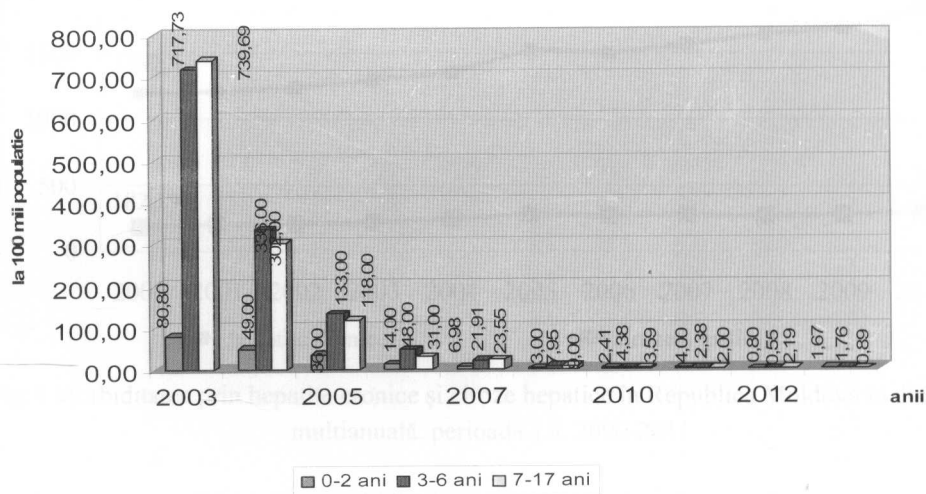


Figura 10 Dinamica multianuală a hepatitelor virale acute la copii 0-17 ani în Republica Moldova, aa.2003-2012

La copii din grupul de vîrstă 0-2 ani morbiditatea a diminuat de la 80,80 cazuri la 100 mii populație pîna la 1,67 cazuri la 100 mii populație. La copii din grupul de vîrstă 3-7 ani morbiditatea a diminuat de la 717,73 cazuri la 100 mii populație pînă la 1,76 cazuri la 100 mii populație. La copii din grupul de vîrstă 7-17 ani a diminuat de la 739,69 cazuri la 100 mii populație pînă la 0,89 cazuri la 100 mii populație.

Totuși, mai afectat grup s-a dovedit a fi 7-17 ani, unde incidența medie constituie 123,19 cazuri la 100 mii populație. La copii din cuprinși cu vîrstă 3-7 ani incidența medie este de 84,20 cazuri la 100 mii populație, iar la cei de 0-2 ani – 19,87cazuri la 100 mii populație(Fig. 11).

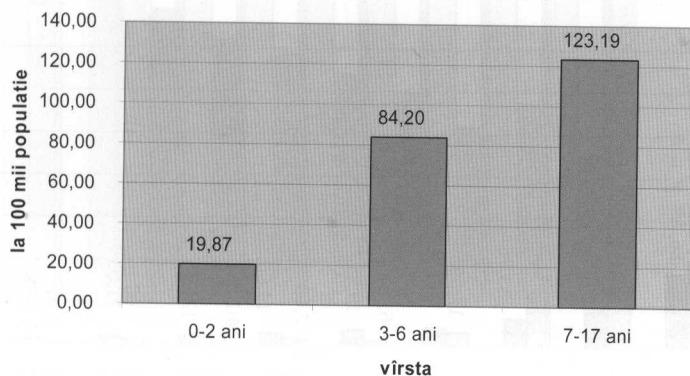


Figura 11 Distribuția morbidității la copii sub 17 ani în Republica Moldova, aa.2003-2012

4.2 Situația epidemiologică privind hepatitele cronice și ciroze hepatice de origine virală și nevirală în Republica Moldova

Efectuând analiza epidemiologică retrospectivă a morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice de origine virală și nevirală am constatat că acestea sunt în continuă creștere. Totodată, morbiditatea prin hepatite cronice este mult mai înaltă comparativ cu cirozele hepatice (tabel 1, fig.1). Astfel, prevalența în hepatitele cronice a crescut de la 1192,3±5,68 la 100 mii populație în anul 2000 până la 1904,87±7,24 la 100 mii populație în anul 2011 (tabel 1, fig 1). Tempoul mediu anual de creștere a morbidității (Δ) constituie 64,77. O situație similară este caracteristică și în cazul cirozelor hepatice, unde prevalența a crescut de la 182,19±2,23 la 100 mii populație în anul 2000 până la 294,37±2,64 la 100 mii populație, fiind mai mare de 1,2 comparativ cu media ($M=250,72$ la 100 mii populație) (fig 1).

Tempoul mediu anual de creștere a morbidității prin ciroze hepatice constituie 10,11. Este de menționat faptul că, dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice corespunde cu dinamica multianuală în hepatite cronice, ceea ce ne permite să determinăm o corelare puternică între morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice. Astfel, conform matricei de corelare coeficientul de corelare (r) constituie 0,92.

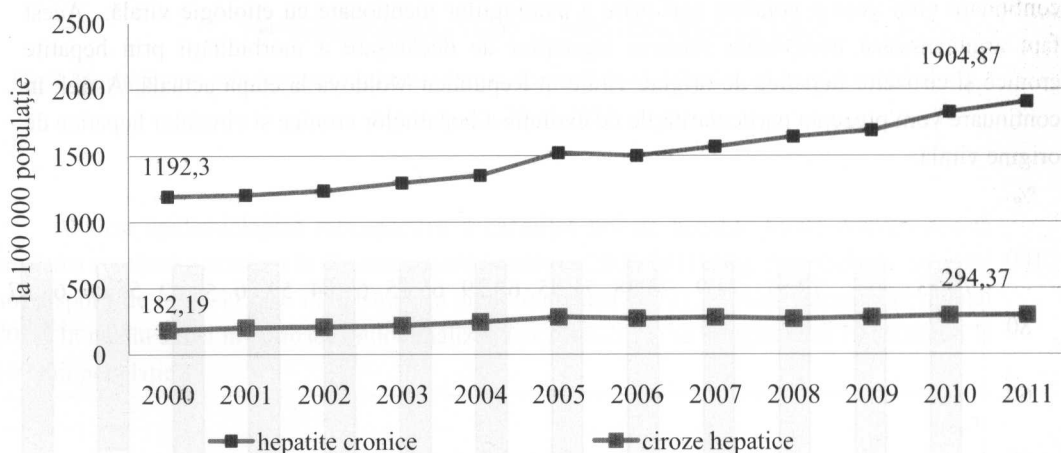


Fig.1 Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2011

În structura etiologică a morbidității generale prin hepatite cronice și ciroze hepatice predomină cele de etiologie nevirală, alcătuind 59,08±0,27% și puțin mai mult în cazul cirozelor hepatice constituind 68,47±0,59% (tabel 2, fig.2,3). Totodată, în dinamica multianuală se observă o creștere lentă a morbidității hepatitelor cronice și cirozelor hepatice de origine virală de la 35,98±0,23% în anul 2000 până la 49,68±0,19% în anul 2011 pentru hepatite cronice, și de la 22,27±0,26% în anul 2000 până la 44,34±0,72% în anul 2011 pentru ciroze hepatice (fig.2,3).

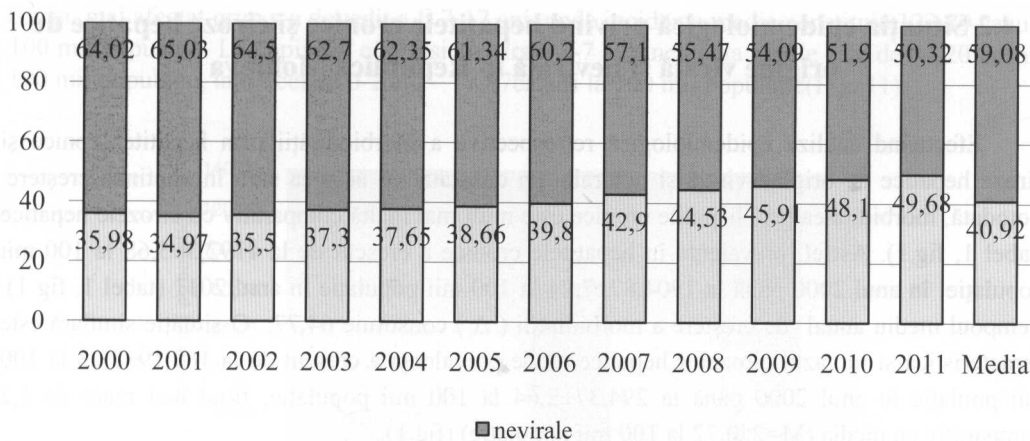


Fig.2 Ponderea hepatitelor cronice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2011

Este de menționat faptul că, atât hepatitele cronice cât și cirozele hepatice de origine nevirală în dinamica multianuală sunt în continuă scădere, astfel, putem presupune că în continuare vom avea o pondere mai mare a patologiilor menționate cu etiologie virală. Acest fapt argumentează necesitatea studierii legităților de declanșare a morbidității prin hepatite cronice și cirozelor hepatice de origine virale în Republica Moldova la etapa actuală. Astfel, în continuare vom prezenta particularitățile de evoluție a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice de origine virală.

%

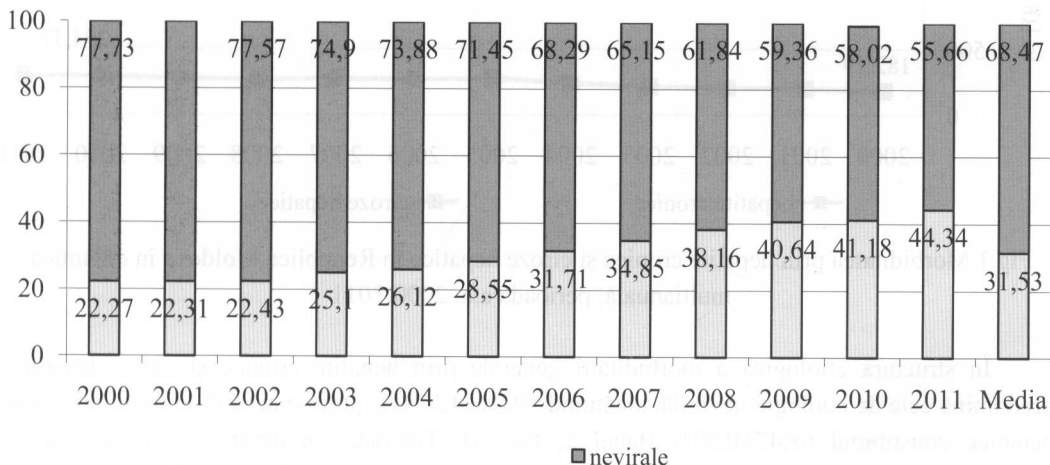


Fig.3 Ponderea cirozelor hepatice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2011

Efectuând analiza morbidității generale prin hepatite cronice și ciroze hepatice de origine virală pentru anii 2000-2011 am constatat o creștere continuă a acestora în dinamica multianuală (fig.4). Morbiditatea prin ciroze hepatice virale fiind mai joasă comparativ cu hepatitele virale cronice. Totodată, se respectă aceeași legitate de evoluție a morbidității prin aceste patologii în

dinamica multianuală, fiind determinată o corelare puternică direct proporțională $r=0,98$. Prevalența în hepatite virale cronice a crescut de la 429,1‰ în anul 2000 până la 946,49‰ în anul 2011. Tempoul mediu anual de creștere (Δ) fiind de 40,95. În aceeași ordine de idei, prevalența morbidității prin ciroze hepatice este și ea în continuă creștere de la 40,56‰ înregistrată în anul 2000 până la 130,54‰ înregistrată în anul 2011 (tabel 3, fig.4). Creșterea medie absolută (Δ) fiind de 7,49.

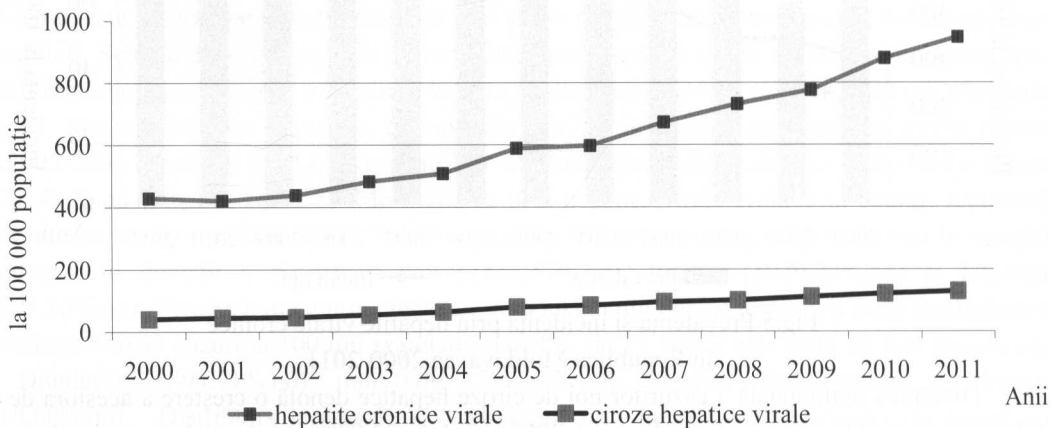


Fig.4 Morbiditatea prin hepatite virale cronice în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2011

Analiza epidemiologică retrospectivă a cazurilor noi de hepatite virale cronice denotă creșterea continuă a acestora în dinamica multianuală (aa.2000-2011) (fig. 5). Incidența cazurilor noi a sporit de la 42,49‰ înregistrată în anul 2000 până la 121,89 ‰ înregistrată în anul 2011. În mediu anual în perioada anilor analizați (aa.2000-2011) se înregistrează 79,50 cazuri la 100 mii populație.

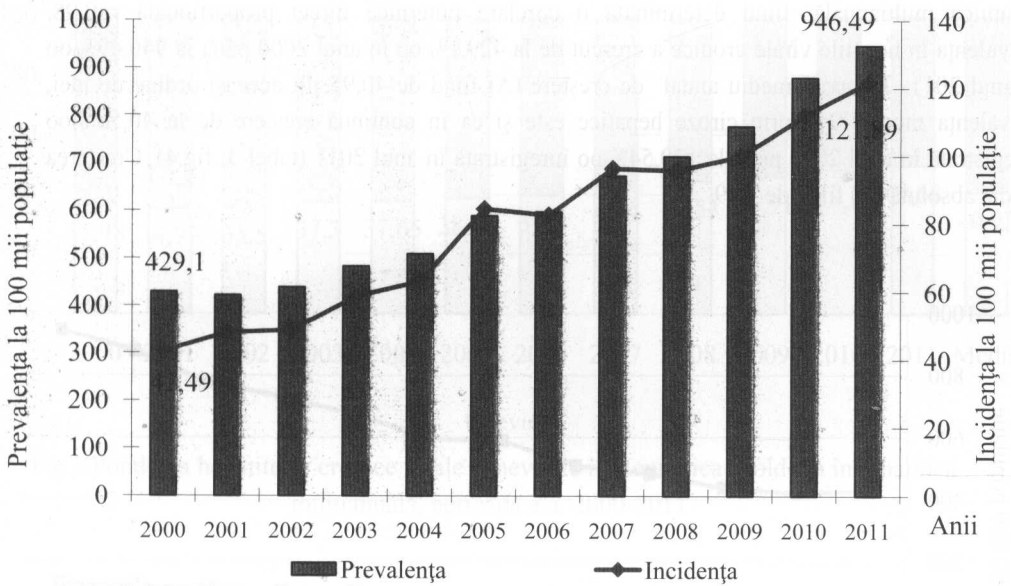


Fig.5 Prevalența și incidența prin hepatite virale cronice în Republica Moldova, aa.2000-2011

Dinamica multianuală a cazurilor noi de ciroze hepatice denotă o creștere a acestora de la 6,01 cazuri la 100 mii populație din anul 2000, până la 23,93‰ cazuri înregistrate în anul 2009 (fig.6). Este de menționat faptul că, în ultimii 2 ani incidența cazurilor noi este în scădere. Astfel, incidența în acești ani (2010-2011) a constituit 21,79 ‰ și 16,52‰ respectiv pentru fiecare an.

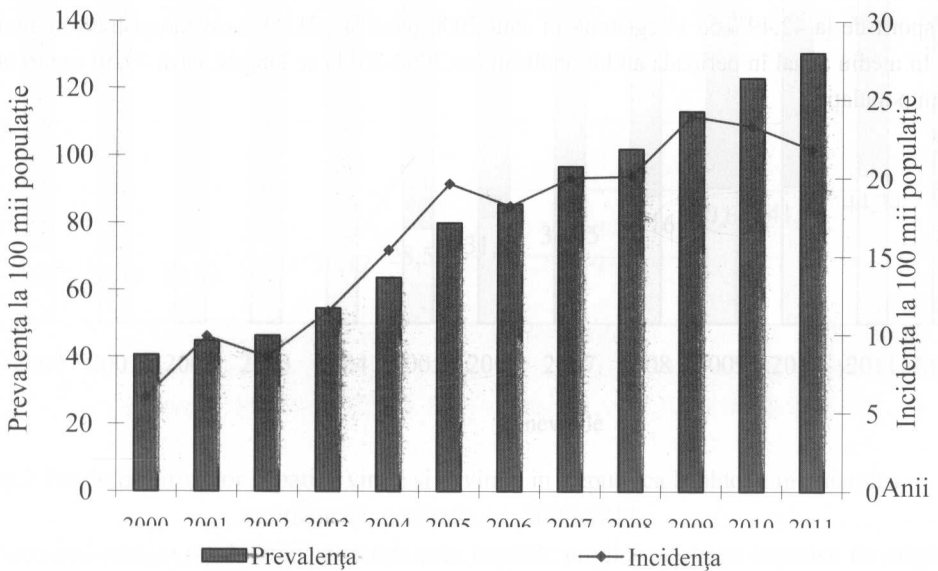


Fig.6 Prevalența și incidența prin ciroze cronice în Republica Moldova, aa.2000-2011

Republica Moldova se extinde pe o arie totală de 33 843,5 km², numărul total al populației, cu excepția raioanelor de Est și municipiul Bender, constituind 3,56 mln (conform ultimului recensământ, 2011). Astfel, distribuția hepatitelor virale cronice la kilometru pătrat constituie în medie 1,58 cazuri, iar cirozele hepatice au o răspândire de 0,26 cazuri la kilometru pătrat. În aceeași ordine de idei, în medie 1,49% din populația Republicii Moldova este afectată de hepatită virală cronică și 0,25% de ciroză hepatică .

În rezultatul analizei epidemiologice retrospective a morbidității prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice după principiul răspândirii teritoriale am constatat că procesul epidemic este prezent pe întreg teritoriu a țării și are o răspândire heterogenă pe toată suprafața republicii. Se evidențiază o creștere a morbidității prin hepatite virale cronice de la nordul spre sudul republicii, unde media pentru anii luați în studiu atinge 846,72 cazuri la 100 mii populație (fig.7). Mai afectată s-a dovedit a fi populația din Ciadîr Lunga, morbiditatea medie pentru aa.2005-2006 constituie 2318,83 cazuri la 100 mii populație, și Basarabeasca, unde media atinge 1432,41 ‰ (tabel 6, fig.7, 8). Morbiditatea prin hepatite virale cronice în centrul republicii constituie în medie (aa.2006-2011) 761,02 cazuri la 100 mii populație. Mai afectate în această regiune s-au dovedit a fi Anenii Noi (1514,57‰), Rezina (1079,23‰) și Ialoveni (1073,86‰). Totodată, mai puțin afectată este populația din nordul republicii unde morbiditatea constituie 486,33 cazuri la 100 mii populație (tabel 6, fig.7). Indici mai înalți au fost înregistrați în Donușeni (894,71‰), mun.Bălți (792,88‰), Glodeni (762,96‰) și Florești (618,60‰). Distribuția teritorială a morbidității prin hepatite virale cronice în raport cu raioanele republicii este prezentă în fig.8.

În aceeași ordine de idei au fost studiate și legitățile de evoluție a morbidității prin hepatite virale cronice în timp pentru perioada aa.2006-2011. Acest interval de timp a fost divizat în 2 perioade aa.2006-2008 și 2009-2011 (fig. 9). Astfel, procesul epidemic a morbidității prin hepatite virale cronice este prezent pe întreg teritoriu și evidențiază o distribuție neuniformă a morbidității pe întreg teritoriul atât în prima cât și în a doua perioadă. În ultima perioadă (anii 2009-2011) procesul epidemic decurge cu o intensitate mai pronunțată comparativ cu prima perioadă (anii 2006-2008). Totodată, intensitatea procesului epidemic în dinamica multianuală crește de la sudul republicii spre nord.

A fost analizată distribuția teritorială a morbidității prin ciroze hepatice pentru aceeași perioadă de timp (anii 2005-2011) (fig.7). S-a constatat că, procesul epidemic în această patologie s-a dovedit a fi mai intens în centrul republicii (122,26‰) (fig.7). În această regiune mai afectată este populația din Telenesți (197,24‰) și Ialoveni (177,30‰). Pe locul II se situează regiunea de sud a republicii, morbiditatea fiind de 99,89‰. În această regiune mai afectate s-au dovedit a fi Ciadîr Lunga (241,14‰), Basarabeasca (157,76‰) și Taraclia (154,84‰). Este de menționat faptul că, ca și în cazul hepatitelor virale cronice mai puțin afectată s-a dovedit a fi zona de nord a republicii, morbiditatea cumulativă atingând valorile 84,26 cazuri la 100 mii populație. În zona de nord mai afectate s-au dovedit a fi mun.Bălți (153,02‰), Rîșcani (104,52‰) și Florești (104,16‰). În dinamica multianuală se evidențiază aceeași legitate de răspândire a procesului epidemic similară cu cea a hepatitelor virale cronice. Astfel, am efectuat aceeași divizare a anilor luați în studiu în 2 perioade: anii 2006-2008 și 2009-2011. S-a constatat că, odată cu evoluția procesului epidemic în timp morbiditatea se manifestă cu o intensitate mai mare (anii 2009-2011), comparativ cu prima perioadă (anii 2006-2008). Totodată, studiul manifestărilor epidemice în timp denotă, o tendință de intensificare a procesului epidemic de la sudul republicii

spre centru. Astfel, în perioada aa.2006-2008 se evidențiază manifestarea procesului epidemic cu o intensitate mai mare în sudul republicii, iar în perioada următoare (aa.2009-2011) se implică și centrul republicii unde se înregistrează o intensitate mai mare a procesului epidemic comparativ cu prima perioadă analizată.

În această ordine de idei, ținem să menționăm că situația creată la zi necesită implimentarea măsurilor de optimizare a supravegherii epidemiologice a acestor patologii în raport cu particularitățile epidemiologice și factorii de risc ce sunt asociați în dezvoltarea acestor patologii.

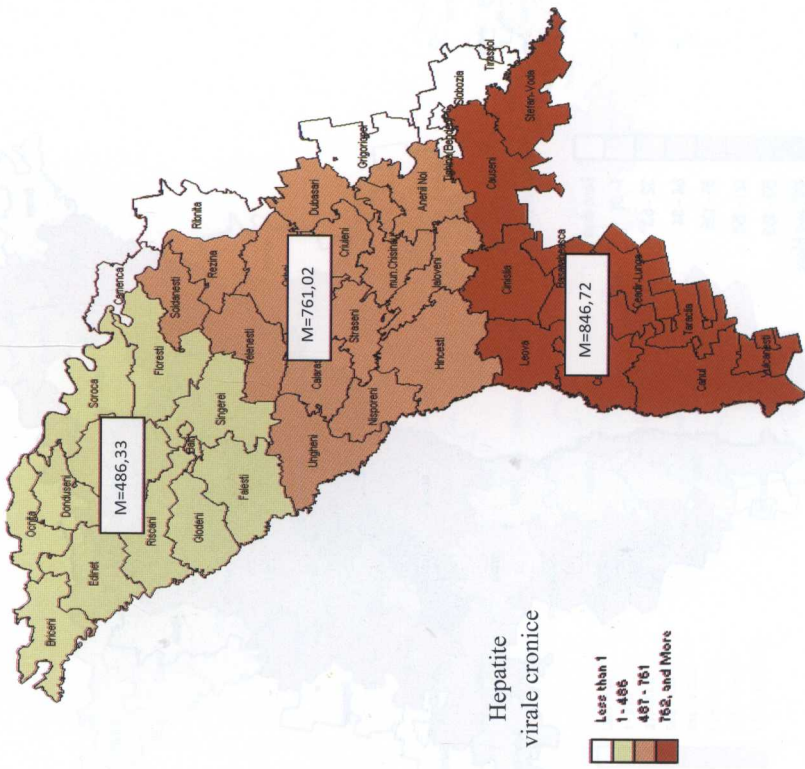
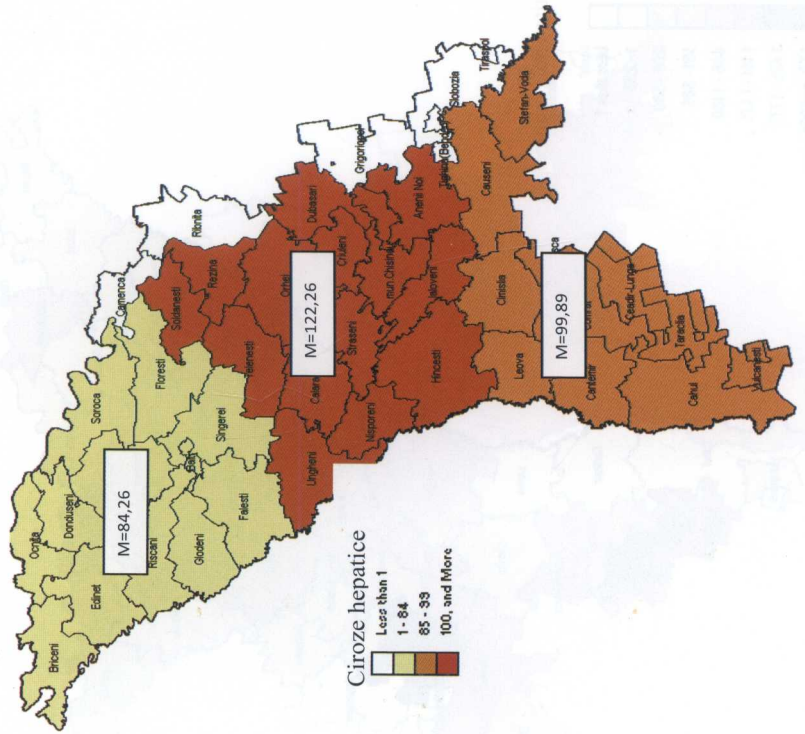


Fig.7 Distribuției morbidității prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice în funcție de zonele geografice ale RM, anii 2006-2011 (la 100 mii populație)

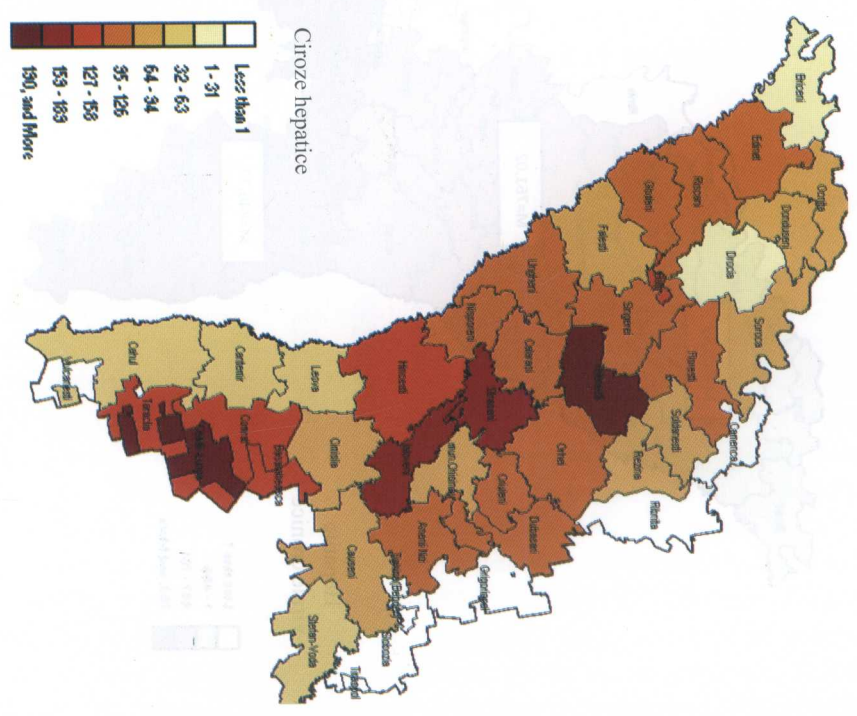
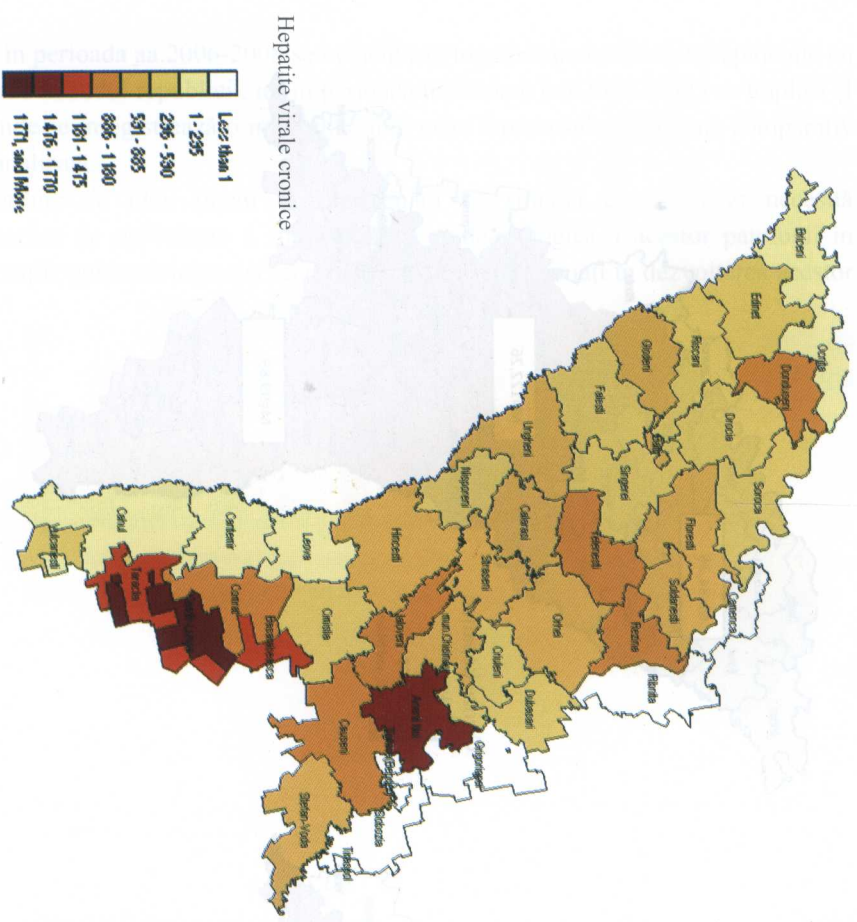


Fig.8 Reprezentarea comparativă a distribuției morbidității prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice în diferite regiuni ale RM, anii 2006-2011

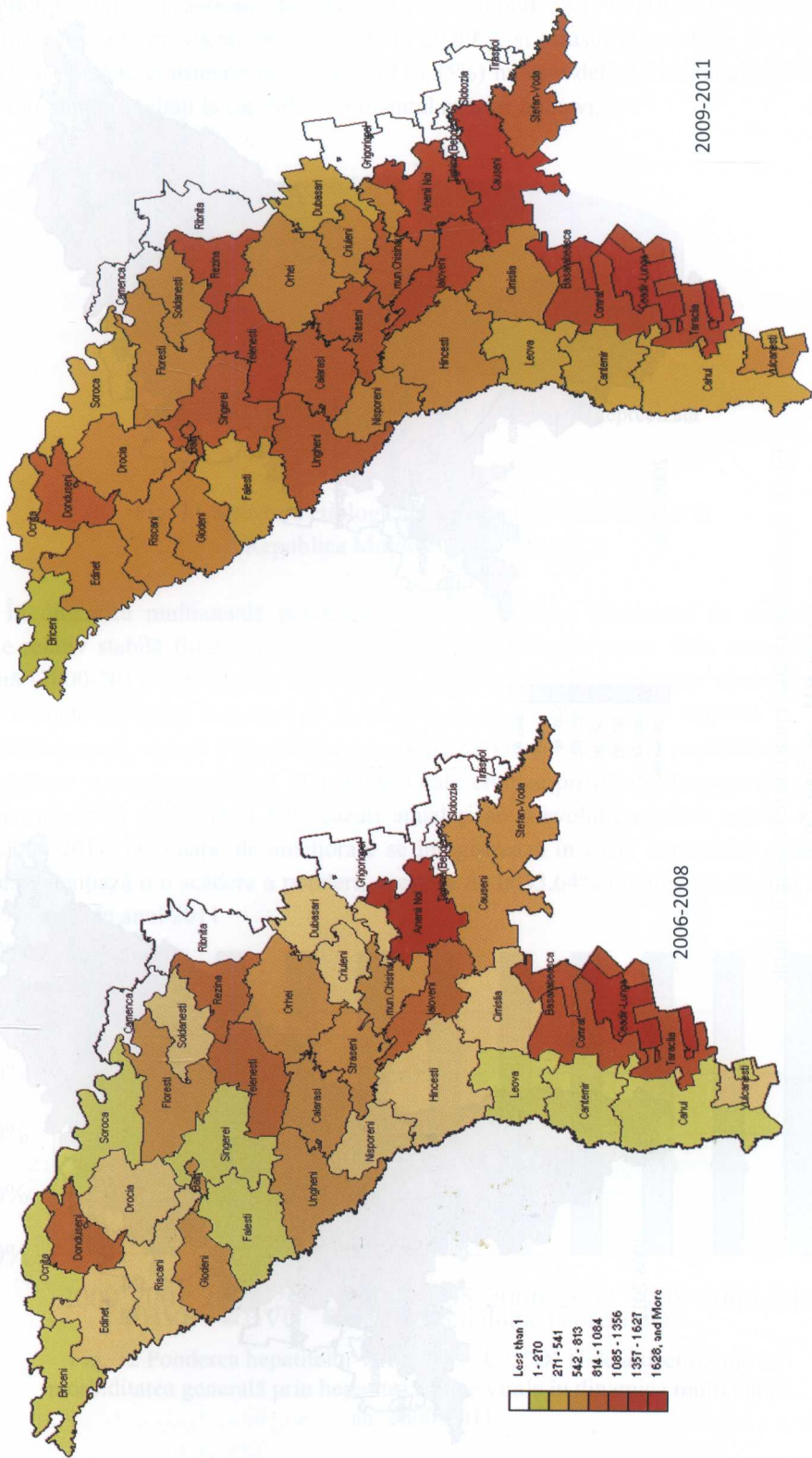
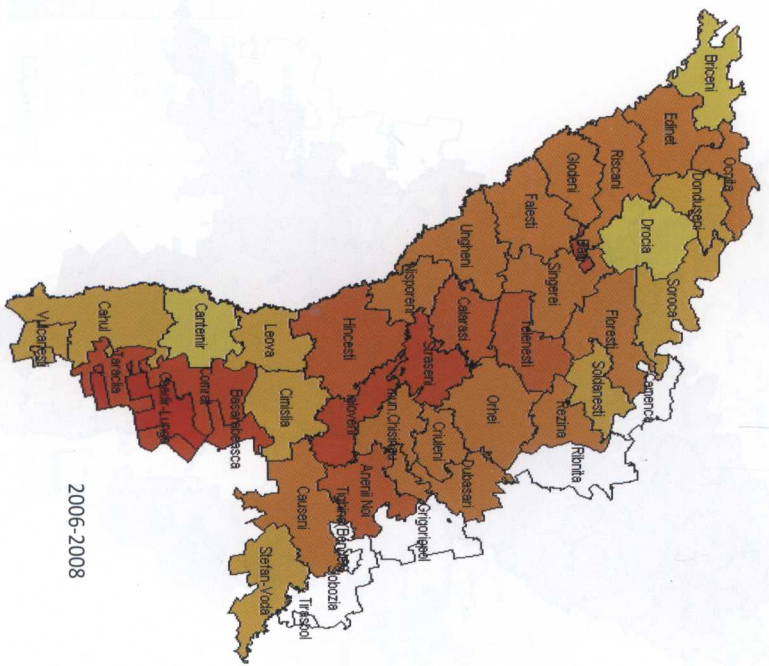
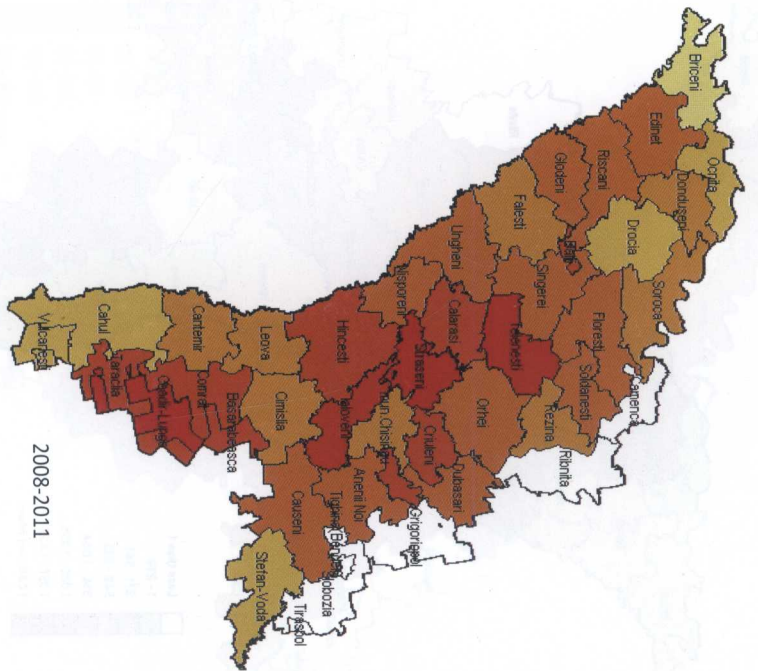
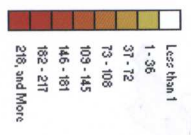


Fig.9 Prevalența morbidității prin hepatite virale cronice în diferite regiuni ale RM, anii 2006-2011



2006-2008



2008-2011

Fig. 10 Prevalența morbidității prin ciroze hepatice în diferite regiuni ale RM, anii 2006-2011

La studierea structurii etiologice a hepatitelor virale cronice s-a stabilit o pondere mai mare a hepatitelor cronice provocate de virusul B, constituind 58,19% (fig.11). Totodată, au fost determinate hepatite provocate de virusul C în 20,49%, și virusul D – 4,47%. Este îngrijorător faptul că, o pondere considerabilă de cazuri (16,85%) nu este determinată etiologia hepatitelor. Astfel, formând dificultăți la capitolul tratamentul acestor bolnavi.

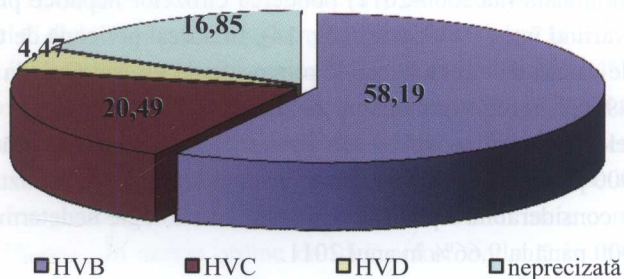


Fig. 11 Structura etiologică a hepatitelor virale cronice în Republica Moldova, aa. 2000-2011

În dinamica multianuală ponderea hepatitelor cronice provocate de virusul B are o evoluție relativ stabilă fiind înregistrate în majoritatea cazurilor peste 50% cazuri în perioada analizată (2000-2011) (8 fig.12). Este diferită situația în cazul hepatitelor virale provocate de virusul C unde ponderea a crescut de la 11,37% în anul 2000 până la 29,70% în anul 2011. Totodată, frecvența majoră a hepatitelor provocate de virusul C denotă probabilitatea mai mare de cronicizare a acestei patologii. Hepatitele virale cronice provocate de asociația virusului D sînt determinate în medie de 4,47% cazuri anual și au o evoluție relative stabilă în perioada anilor 2000-2011. O situație de ameliorare se înregistrează în cazul hepatitelor nedeterminate, unde se evidențiază o scădere a ponderii acestora de la 33,64% înregistrată în anul 2000 până la 7,61% cazuri în anul 2011.

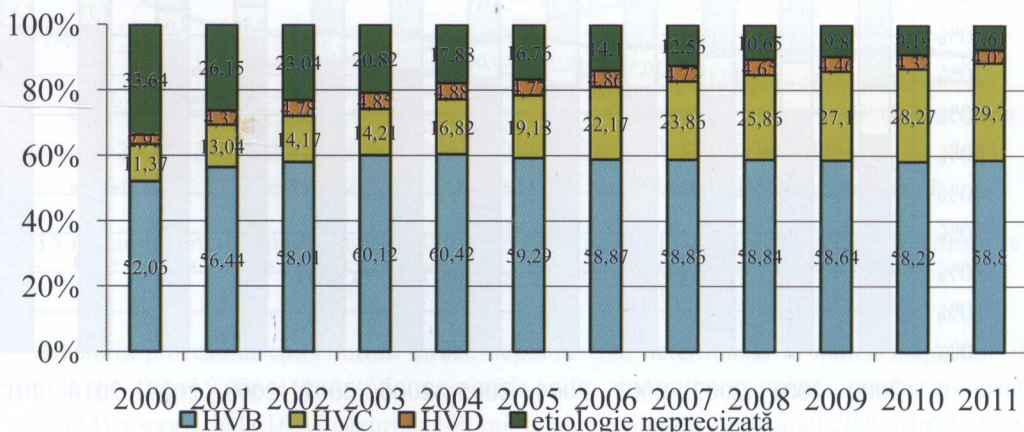


Fig. 12 Ponderea hepatitelor virale "B", "C", "D" și de altă etiologie în morbiditatea generală prin hepatite cronice virale în dinamica multianuală, aa. 2000-2011

O situație similară se evidențiază și în cazul cirozelor hepatice. Astfel, în structura etiologică se prezintă o pondere mai mare a cirozelor hepatice provocate de virusul B alcătuind în mediu 43,06% cazuri pentru anii 2000-2011 (fig.12). Cirozele hepatice provocate de virusul C au constituit 27,78%, iar cele provocate de virusul D- 9,44%. De menționat faptul că, și în cazul cirozelor hepatice se înregistrează cazuri etiologic nedeterminate alcătuind 19,72 cazuri din morbiditatea generală.

În dinamica multianuală (aa.2000-2011) ponderea cirozelor hepatice provocate de virusul B este relativ stabilă variind între 40% cazuri (fig. 14). În aceeași perioadă de timp se evidențiază creșterea numărului de cazuri de ciroze hepatice provocate de virusul C de la 5,74% înregistrate în anul 2000 până la 49,82% înregistrate în anul 2011.

Ponderea cirozelor hepatice provocate de virusul D este în ușoară scădere de la 11,98% înregistrată în anul 2000 până la 7,83% determinată în anul 2011. Ca și în cazul hepatitelor virale se detremină scăderea considerabilă a ponderii cirozelor cu etiologie nedeterminată de la 33,42% înregistrate în anul 2000 până la 9,66% în anul 2011.

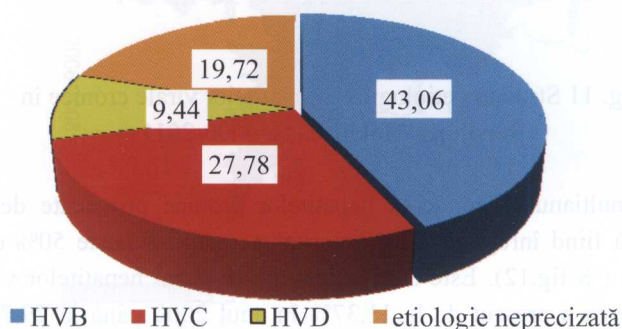


Fig.13 Ponderea cirozelor hepatice virale în raport cu structura etiologică, aa. 2000-2011

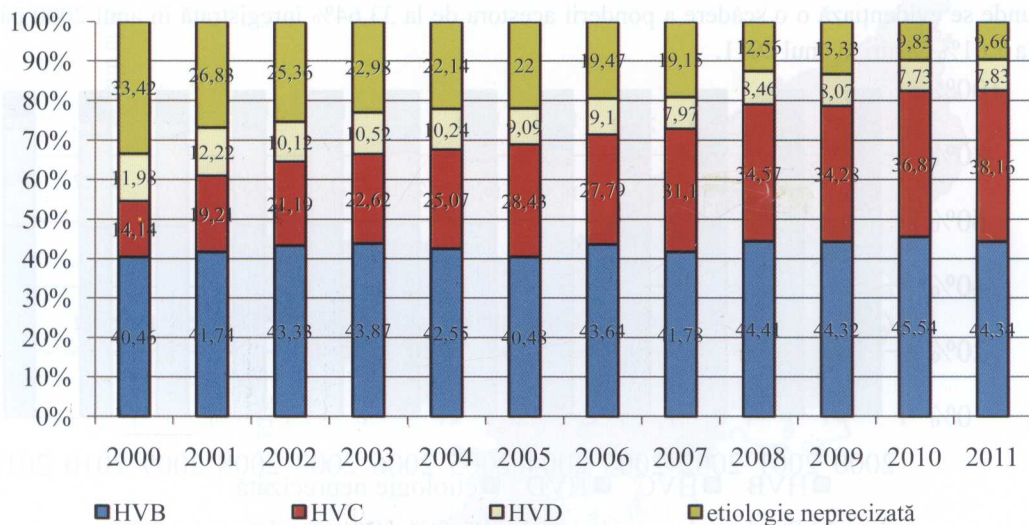


Fig.14 Ponderea cirozelor hepatice virale provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată în Republica Moldova, aa. 2000-2011

Analiza morbidității prin hepatite virale cronice în dinamica multianuală la 100 mii populație denotă o creștere semnificativă a numărului de cazuri în raport cu structura etiologică pentru perioada anilor analizați (anii 2000-2011). Este în continuă creștere morbiditatea prin ciroze hepatice provocate de virusul B (fig. 15). Astfel, morbiditatea a sporit de la 223,33‰ înregistrată în anul 2000 până la 554,71‰ în anul 2011, fiind mai mare comparativ cu media ($M=363,55‰$) de 1,5 ori. În același timp a sporit și morbiditatea prin hepatite virale cronice provocate de virusul C de la 48,8‰ înregistrată în anul 2000 până la 281,12‰ în anul 2011. Media pe republică înregistrată în această perioadă de timp fiind de 137,94‰ cazuri la 100 mii populație. Astfel, în ultimul an (2011) morbiditatea a sporit de 2 ori față de media pe republică. Pe parcursul anilor incluși în studiu dinamica morbidității multianuale, determinate de hepatita virală D a avut un caracter uniform cu o ușoară creștere de la 12,6‰ determinată în anul 2000 până la 38,57‰ înregistrată în anul 2011, fiind de 1,3 ori mai mare comparativ cu media pe republică ($M=27,85‰$). În aceeași ordine de idei, a fost evaluată morbiditatea prin hepatite virale cu etiologie nedeterminată. Astfel, s-a constatat o scădere continuă a acestora de la 144,43‰ înregistrată în anul 2000 până la 72,09‰ în anul 2011. În această perioadă de timp morbiditatea a diminuat de 2 ori comparativ cu anul 2000 și de 1,2 ori față de media pe republică ($M=93,45$).

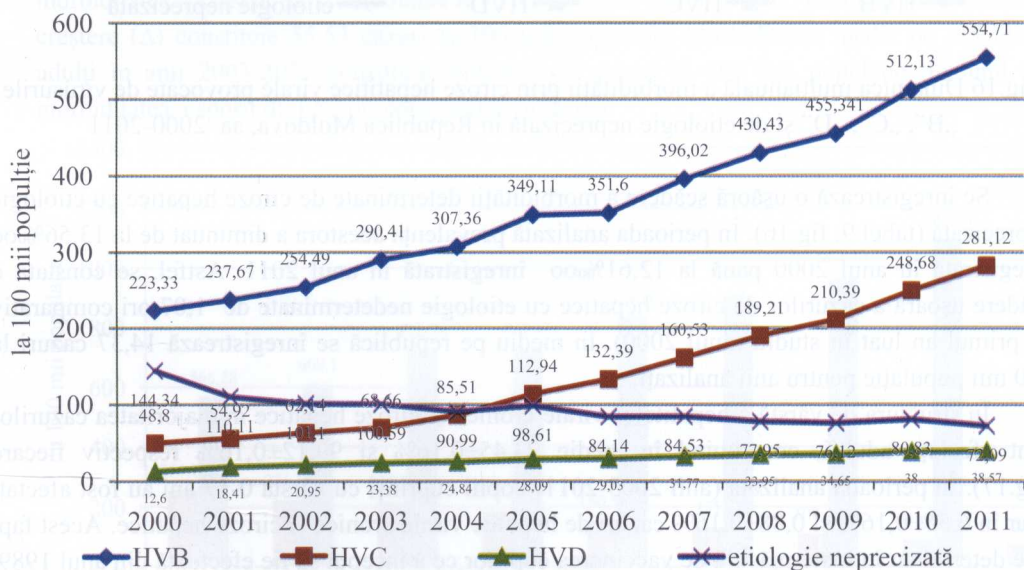


Fig.15 Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată

Evoluția procesului epidemic în ciroze hepatice este determinată în marea majoritate de virusul B și C (tabel 9, fig. 16). Astfel, în perioada anilor analizați prevalența cirozelor provocate de virusul B a sporit de la 16,41 cazuri la 100 mii populație înregistrat în anul 2000 până la 57,88 cazuri la 100 mii populație în anul 2011. Este de menționat faptul că morbiditatea în această perioadă de timp a crescut de 3,5 ori comparativ cu anul 2000, iar comparativ cu media pe republică ($M=35,44$) pentru perioada analizată de 1,6 ori. O creștere semnificativă a morbidității s-a determinat și în cazul cirozelor provocate de virusul C. Aceasta sporind de la 5,74 la 100 mii cazuri înregistrată în anul 2000 până la 49,82‰ în anul 2011, fiind de 8,6 ori mai mare

comparativ cu primul an luat în studiu (anul 2000). Media pe republică a morbidității prin ciroze hepatice provocate de virusul C în perioada anilor analizați (2000-2011) este de 24,83 cazuri la 100 mii populație. Astfel, în ultimul an prevalența a sporit de 2 ori față de media pe republică. În aceeași perioadă de timp a sporit morbiditatea de 2 ori a cirozelor provocate de virusul D, de la 4,86 cazuri la 100 mii populație înregistrată în anul 2000 până la 10,22%oo înregistrată în anul 2011. Totodată, față de media pe republică (M=7,29%oo) a sporit de 1,4 ori.

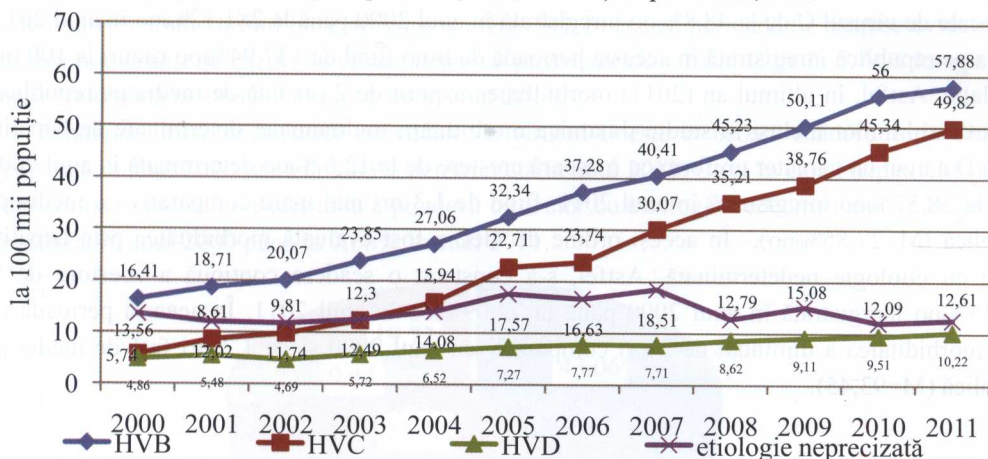


Fig.16 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice virale provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată în Republica Moldova, aa. 2000-2011

Se înregistrează o ușoară scădere a morbidității determinate de ciroze hepatice cu etiologie neprecizată (tabel 9, fig.16). În perioada analizată prevalența acestora a diminuat de la 13,56%oo înregistrată în anul 2000 până la 12,61%oo înregistrată în anul 2011. Astfel, se constată o scădere ușoară a cazurilor de ciroze hepatice cu etiologie nedeterminate de 1,07 ori comparativ cu primul an luat în studiu (anul 2000). În mediu pe republică se înregistrează 14,37 cazuri la 100 mii populație pentru anii analizați.

În structura de vârstă a hepatitelor virale cronice și ciroze hepatice în majoritatea cazurilor sunt afectată adulții, constituind în medie $93,45 \pm 0,16\%$ și $99,12 \pm 0,16\%$ respectiv fiecare (fig.17). În perioada analizată (anii 2003-2011) copiii cuprinși cu vârsta 0-17 ani au fost afectați doar în $6,55 \pm 0,16\%$ și $0,88 \pm 0,16\%$ cazuri de hepatite virale cronice și ciroze hepatice. Acest fapt este determinat în mare măsură de vaccinarea copiilor ce a început să fie efectuată din anul 1989, iar vaccinarea conform calendarului de imunizare a realizat în toamna anului 1994. Totodată, a realizat campania de vaccinare a copiilor nevaccinați anterior (anul nașterii 1988-1993). Acest fapt a permis majorarea numărului de copii acoperiți cu vaccinare contra HVB și reducerea considerabilă a morbidității la această categorie de vârstă.

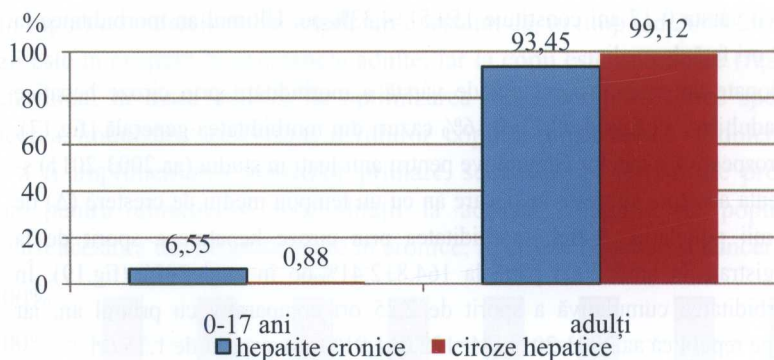


Fig.17 Rata medie a hepatitelor virale cronice și cirozelor hepatice în funcție de contingentele de vârstă a populației, aa. 2003-2011

În dinamica multianuală implicarea adulților în procesul epidemic prin hepatite virale cronice a sporit de la 566,28±3,93 cazuri la 100 mii populație înregistrată în anul 2003 până la 1177,17±5,71 la 100 mii cazuri în anul 2011 (fig. 18). Astfel, în această perioadă de timp morbiditatea a crescut de 2 ori comparativ cu primul an luat în studiu. Tempoul mediu anual de creștere (Δ) constituie 55,53 cazuri la 100 mii populație. Morbiditatea medie pe republică la adulți în anii 2003-2012 constituie 844,90±5,55 cazuri la 100 mii populație. În anul 2011 morbiditatea a sporit de 1,87 ori comparativ cu media.

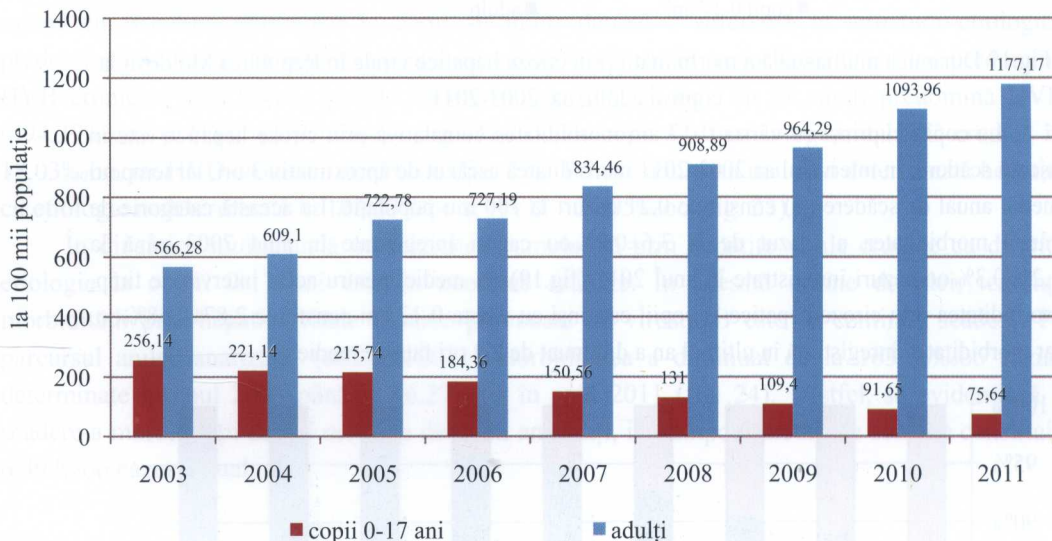


Fig.18 Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice în Republica Moldova la copiii și adulți, aa. 2003-2011

La copiii cuprinși cu vârsta 0-17 ani în aceeași perioadă analizată (anii 2003-2011, morbiditatea prin hepatite virale cronice a diminuat de la 256,14±5,12‰ înregistrată în anul 2003 până la 75,64±3,18‰ (fig.18). Este de menționat faptul că, în acest interval de timp morbiditatea a scăzut de 3,4 ori, iar tempoul mediu anual de scădere (Δ) constituie 16,40 cazuri la sută mii populație. Nivelul mediu a morbidității prin hepatite virale cronice pe republică

înregistrată la copiii cu vârsta 0-17 ani constituie $159,51 \pm 4,33\text{‰}$. Ultimul an morbiditatea la copiii a diminuat de 2 ori față de medie.

Din date menționate anterior, în structura de vârstă a morbidității prin ciroze hepatice predomină afectarea adulților, alcătuiind $99,12 \pm 0,16\%$ cazuri din morbiditatea generală (fig.17). Efectuând analiza retrospectivă a datelor cumulative pentru anii luați în studiu (aa.2003-2011) s-a constatat că prevalența acestora sporește în fiecare an cu un tempou mediu de creștere (Δ) de 8,34 cazuri la 100 mii populație. Astfel, morbiditatea prin ciroze hepatice a sporit de la $72,99 \pm 1,66\text{‰}$ înregistrate în anul 2003 până la $164,8 \pm 2,41\text{‰}$ în anul 2011 (fig.19). În această perioadă morbiditatea cumulativă a sporit de 2,25 ori comparativ cu primul an, iar comparativ cu media pe republică aa.2003-2011 ($M=122,0 \pm 1,91\text{‰}$) a sporit de 1,35 ori.

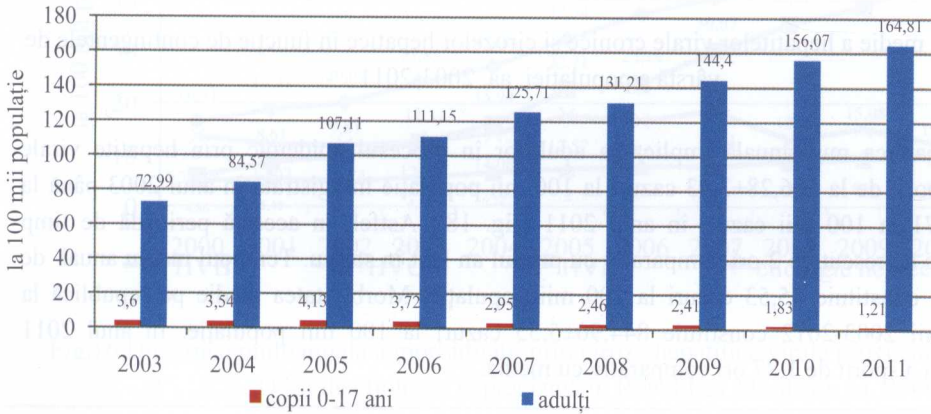


Fig.19 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice virale în Republica Moldova la copiii și adulți, aa. 2003-2011

La copiii cuprinși cu vârsta 0-17 ani morbiditatea cumulativă prin ciroze hepatice este în ușoară scădere. În intervalul aa.2003-2011 morbiditatea a scăzut de aproximativ 3 ori, iar tempoul mediu anual de scădere (Δ) constituie 0,21 cazuri la 100 mii populație. La această categorie de vârstă morbiditatea a scăzut de la $3,6 \pm 0,2\text{‰}$ cazuri înregistrate în anul 2003 până la $1,21 \pm 0,3\text{‰}$ cazuri înregistrate în anul 2011 (fig.19). În medie, pentru acest interval de timp, morbiditatea prin ciroze hepatice la copiii cuprinși cu vârsta 0-17 ani constituie $2,87 \pm 0,58\text{‰}$, iar morbiditatea înregistrată în ultimul an a diminuat de 2,4 ori față de medie.

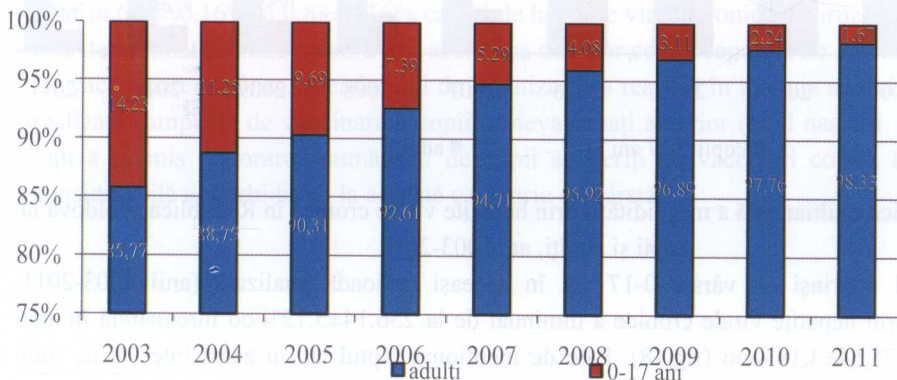


Fig.20 Ponderea hepatitelor virale cronice în funcție de contingentele de vârstă a populației în dinamica multianuală, aa. 2003-2011

Analizând evoluția hepatitelor virale cronice și ciroze hepatice la diferite contingente de vârstă în raport cu indicele de structură am constatat că, în timp (aa.2003-2011) ponderea acestor patologii este în creștere la persoanele adulte, iar la copii este în scădere (fig.20,21). Acest fapt, este determinat în mare măsură de optimizarea măsurilor profilactice specifice la copii prin introducerea imunizării universale a tuturor copiilor nou-născuți. Problema cea mare la zi, rămâne a fi implimentarea măsurilor primare, secundare și terțiare de profilaxie în rândurile adulților, pentru diminuarea morbidității la această categorie de populație și prevenirea cronicizării acestora din hepatite acute în cronice, în ciroze hepatice și cancer hepatic primar.

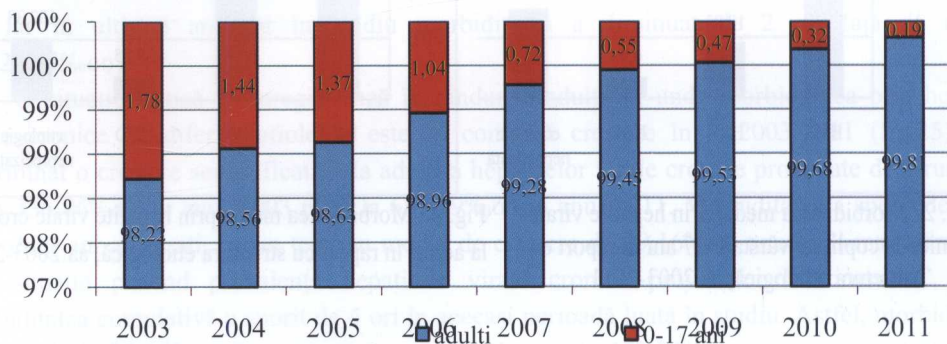


Fig.21 Ponderea cirozelor hepatice virale în funcție de contingentele de vârstă a populației în dinamica multianuală, aa. 2003-2011

Analiza epidemiologică a morbidității prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice în raport cu structura etiologică la copii și adulți denotă o diferență în structura etiologică predominantă. Astfel, la copiii cuprinși cu vârsta 0-17 ani în majoritatea cazurilor predomină HVB cronice (106,21‰) și cele nedeterminate (29,35‰), iar la adulți predomină HVB (494,39‰) și HVC (219,13‰) (fig. 22,23). La copii s-a mai înregistrat HVC cronică în 18,03‰, iar HVD cronică – 6,93‰ (fig. 22). Printre adulți au mai fost determinate hepatite cu etiologie nedeterminată în 102,33‰ și HVD – 39,05‰ (fig. 23).

În dinamica multianuală morbiditatea cumulativă prin hepatite virale cronice cu diferită etiologie la copiii 0-17 ani este în continuă scădere. În acesată ordine de idei, tendința morbidității prin hepatite virale cronice provocate de virusul B este în continuă scădere. Pe parcursul anilor analizați (aa.2003-2011) morbiditatea a diminuat de la 163,76‰ cazuri determinate în anul 2003 până la 46,27‰ în anul 2011 (fig. 24). Astfel, se evidențiază o scădere a morbidității de 3,5 ori timp de 9 ani analizați, iar tempoul mediu de scădere constituie 6,39 ‰ cazuri anual.

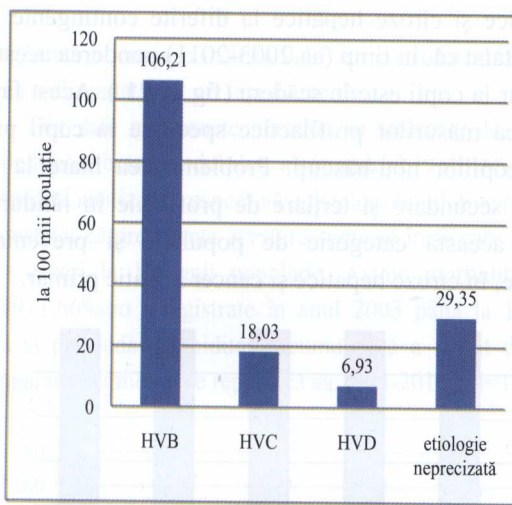


Fig. 22 Morbiditatea medie prin hepatite virale cronice la copiii cu vârsta 0-17 ani în raport cu structura etiologică, aa.2003-2011

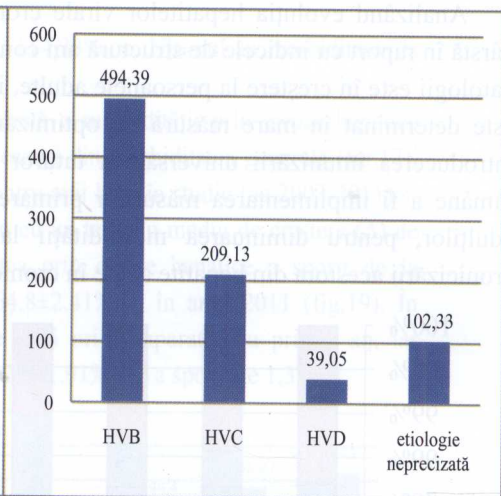


Fig. 23 Morbiditatea medie prin hepatite virale cronice la adulți în raport cu structura etiologică, aa.2003-2011

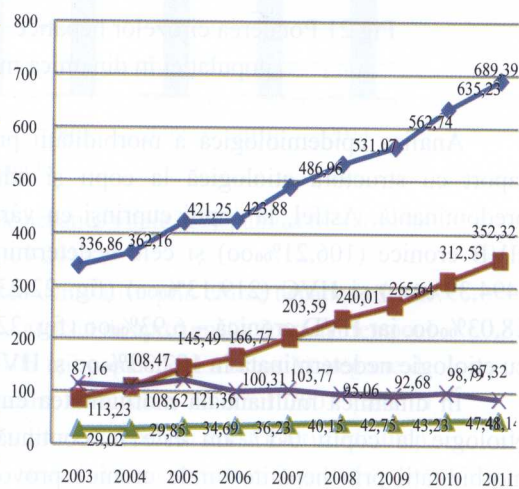
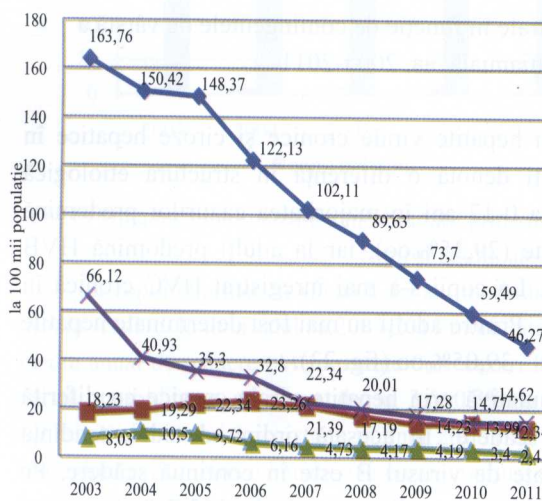


Fig. 24 Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice la copiii cu vârsta 0-17 ani în raport cu structura etiologică

Fig. 25 Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice la adulți în raport cu structura etiologică

Media pe republică pentru această perioadă de timp constituie 106,21‰. Este de menționat faptul că, în ultimul an morbiditatea a scăzut de 2,3 ori față de medie pe republică. Morbiditatea prin HVC la copii a diminuat de la 18,23‰ înregistrată în anul 2003 pînă la 12,34‰ în anul 2011 (fig.24) cu timpul mediu de scădere de -0,65‰ cazuri anual. Astfel, în această perioadă de timp (2003-2011) morbiditatea prin HVC cronică la copii a scăzut de 1,47 ori, iar în ultimul an (2011) morbiditatea a scăzut de 0,68 ori față de medie (M=18,03‰). Sunt în scădere și

cazurile de hepatită virală cronică provocate de virusul D la copii. Acestea au diminuat de la 8,03 ‰ înregistrate în anul 2003 până la 2,41 ‰ în anul 2011, având un tempou mediu de scădere de -0,37 ‰ cazuri anual. În acest interval de timp morbiditatea a scăzut de 3,33 ori, iar în ultimul an a scăzut de 2,46 ori față de medie ($M=5,93 ‰$). O tendință de scădere destul de pronunțată a morbidității se evidențiază la copiii cu hepatite virale cronice cu etiologie neprecizată. Indicile morbidității cumulative a diminuat de la 66,12 ‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 14,62 ‰ cazuri înregistrate în anul 2011 (fig.24), având un tempou mediu de scădere de 5,72 ‰ cazuri anual. În acești 9 ani (aa.2003-2011) morbiditatea a scăzut de 4,52 ori, iar în ultimul an luat în studiu morbiditatea a diminuat de 2 ori față de medie ($M=29,35 ‰$).

O situație critică se înregistrează în rândurile adulților, unde morbiditatea prin hepatite virale cronice de diferită etiologie este în continuă creștere în aa.2003-2011 (fig.25). S-a determinat o creștere semnificativă la adulți a hepatitelor virale cronice provocate de virusul B, de la 336,86 ‰ în anul 2003 până la 689,39 ‰ în anul 2011. Morbiditatea a sporit de 2 ori timp de 9 ani analizați, cu un tempou mediu de creștere de 39,16 ‰ anual. Și mai alarmantă este situația privind prevalența hepatitelor virale cronice provocate de virusul C, unde morbiditatea cumulativă a sporit de 4 ori în aceeași perioadă luată în studiu. Astfel, morbiditatea a sporit de la 87,16 ‰ înregistrată în anul 2003 până la 352,32 ‰ cazuri în anul 2011. În mediu se înregistrează 209,13 ‰ cazuri anual, având un tempou mediu de creștere de 49,26 ‰ cazuri anual. HVD cronică a fost determinată în medie la 39,05 ‰ adulți. Prevalența prin această patologie este deasemenea în creștere, dar într-o măsură mai lentă comparativ cu cele provocate de virusul B și C. Morbiditatea cumulativă a sporit de la 29,02 ‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 48,14 ‰ în anul 2011. Deci, se evidențiază o creștere de 1,65 ori, cu un tempou mediu de creștere de 2,12 ‰ cazuri anual. Este îmbucurător faptul că, prevalența hepatitelor virale cronice cu etiologie nedeterminată este în scădere de la 113,23 ‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 87,32 ‰ cazuri determinate în anul 2011. În această perioadă numărul cazurilor nedeterminate a diminuat de 1,29 ori, cu un tempou mediu de scădere de -2,88 ‰ cazuri anual.

În aceeași ordine de idei a fost analizat și indicele de structură a morbidității prin hepatite virale cronice la adulți și copii în raport cu structura etiologică. La copii (0-17 ani) ponderea HVB cronice variază în limitele 66,29% timp de 9 ani analizați cu oscilații nepronunțate în dinamica multianuală. Ponderea copiilor cu HVC cronice variază în limitele 12,30%, iar în ultimii 2 ani (2010-2011) acestea au o tendință de majorare de la 13,01% înregistrate în anul 2009 până la 15,26% și 16,31% respectiv pentru fiecare an (fig.26). HVD cronică rămâne la nivel stabil în dinamica multianuală variind între 3,64% cazuri anual. La un nivel puțin mai mare se situează hepatitele virale cronice cu etiologie nedeterminată, media fiind de 17,76%. Totodată, în dinamica multianuală se observă o scădere a indicelui de structură în aa. 2003-2007 de la 25,81% până la 14,84% respectiv, iar după această perioadă ponderea acestora începe iar să crească până la 19,33% cazuri din morbiditatea generală înregistrate în anul 2011. Astfel, se evidențiază persistența continuă a lacunelor în diagnosticarea acestor patologii ce necesită implementarea testelor mai sensibile de diagnosticare a structurii etiologice în hepatite.

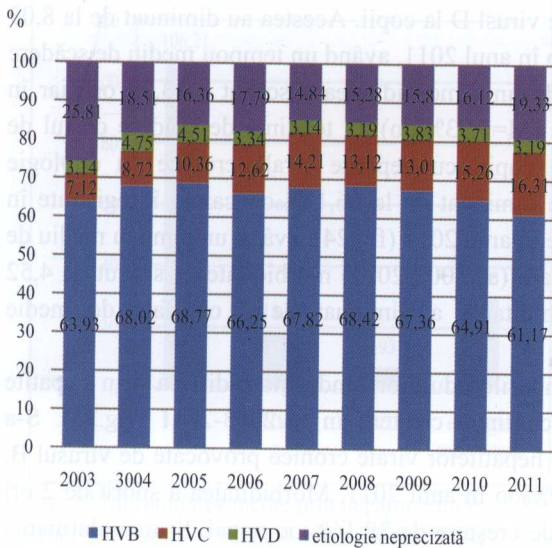


Fig. 26 Ponderea hepatite virale cronice la copiii cu vârsta 0-17 ani în raport cu structura etiologică, aa.2003-2011

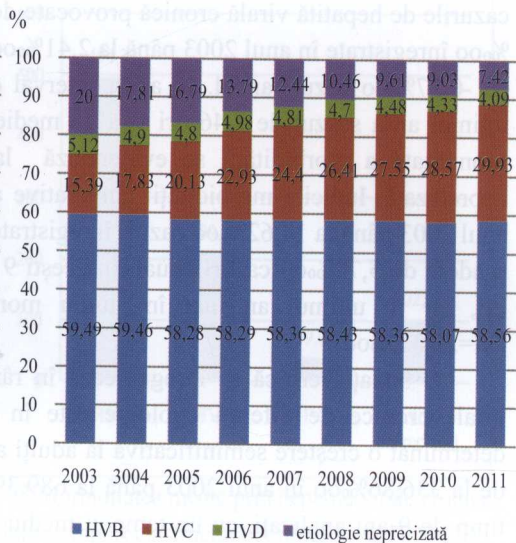


Fig. 27 Ponderea hepatite virale cronice la adulți în raport cu structura etiologică, aa.2003-2011

Structura etiologică a cirozelor hepatice în raport cu vârsta populației afectate denotă că în majoritatea cazurilor morbiditatea este determinată de ciroze înregistrate printre adulți, unde se înregistrează în medie 3330,44 cazuri anual (2003-2011). Pe când printre copii ciroze hepatice se înregistrează mai puțin, fiind în medie de 24,89 cazuri anual pentru aceeași perioadă de timp. În funcție de structura etiologică, la copii cirozele hepatice în majoritatea cazurilor sunt determinate de virusul B și D, constituind 1,45‰ și 0,62‰ cazuri respectiv fiecare, iar la adulți în majoritatea cazurilor cirozele sunt determinate de virusul B și C, și constituie 53,13‰ și 39,41‰ respectiv (fig. 28,29).

În dinamica multianuală, morbiditatea cumulativă prin ciroze hepatice la copii este în continuă scădere. Astfel, în raport cu structura etiologică, cirozele hepatice provocate de virusul B a diminuat de la 2,06‰ cazuri înregistrate în anul 2003 pînă la 0,40‰ cazuri înregistrate în anul 2011 (fig. 30). S-a determinat că pe parcursul a 9 ani analizați morbiditatea a scăzut de 5 ori, cu un tempou mediu de scădere de -0,18‰ cazuri anual. Pentru cirozele hepatice provocate de virusul C la copii se observă 2 perioade de variație a morbidității cumulative.

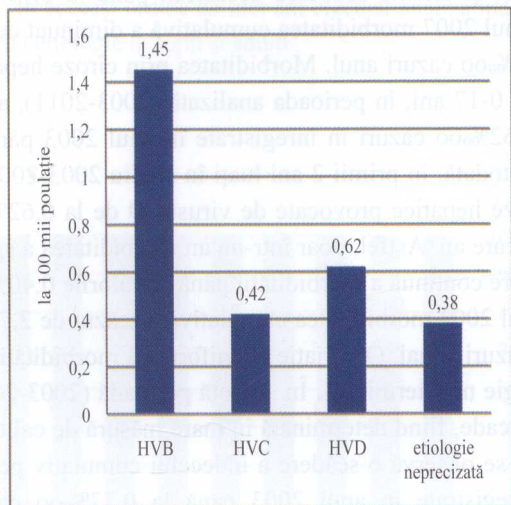


Fig. 28 Morbiditatea medie ciroze hepatice la copiii cu vârsta 0-17 ani în raport cu structura etiologică, aa.2003-2011

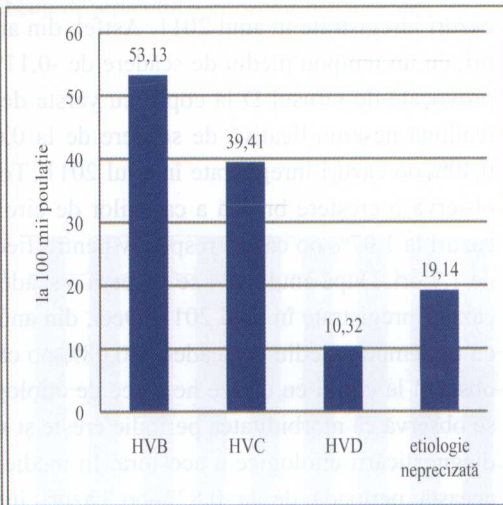


Fig. 29 Morbiditatea medie prin ciroze hepatice la adulți în raport cu structura etiologică, aa.2003-2011

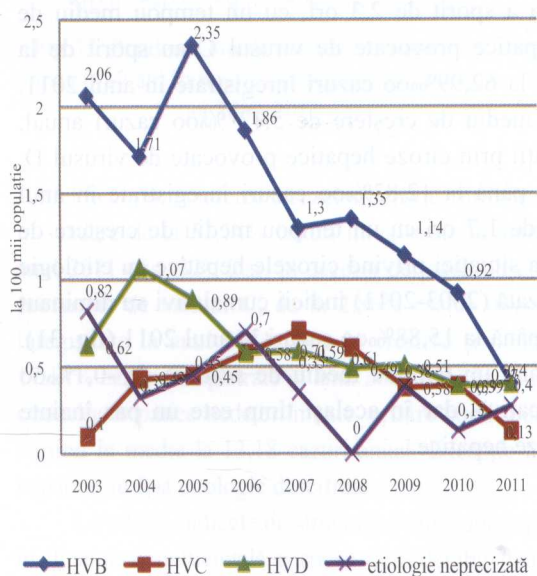


Fig. 30 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice la copiii cu vârsta 0-17 ani în raport cu structura etiologică

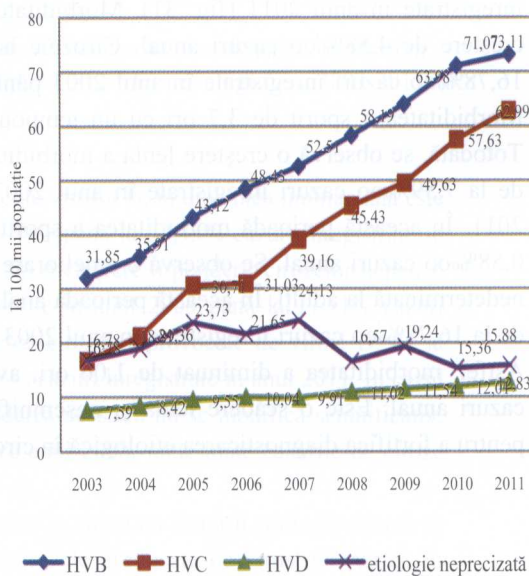


Fig. 31 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice la adulți în raport cu structura etiologică

În prima perioadă se observă o creștere a indicelui cumulativ de la 0,10‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 0,71‰ înregistrate în anul 2011, având un tempou mediu de creștere de 0,06 cazuri anual, iar morbiditatea a sporit în această perioadă de 7 ori (fig. 30). După această perioadă, datorită fortificării măsurilor de profilaxie la această categorie de populație, se

observă a doua etapă a variației morbidității, și anume scăderea acesteea până la 0,13‰ cazuri înregistrate în anul 2011. Astfel, din anul 2007 morbiditatea cumulativă a diminuat de 5,4 ori, cu un tempou mediu de scădere de -0,11‰ cazuri anual. Morbiditatea prin ciroze hepatice provocate de virusul D la copiii cu vârsta de 0-17 ani, în perioada analizată (2003-2011), are o tendință nesemnificativă de scădere de la 0,62‰ cazuri în înregistrate în anul 2003 până la 0,40‰ cazuri înregistrate în anul 2011. Totodată, în primii 2 ani luați în studiu 2003-2004 se observă o creștere bruscă a cazurilor de ciroze hepatice provocate de virusul D de la 0,62‰ cazuri la 1,07‰ cazuri respectiv pentru fiecare an. Astfel, doar într-un an morbiditatea a sporit de 1,7 ori. După anul 2004 se observă o scădere continuă a morbidității până la valorile 0,40‰ cazuri înregistrate în anul 2011. Deci, din anul 2004 morbiditatea cumulativă a scăzut de 2,7 ori, cu un tempou mediu de scădere - 0,08‰ cazuri anual. O variație neuniformă a morbidității, se observă la copiii cu ciroze hepatice de etiologie nedeterminată. În această perioadă (2003-2004) se observă că morbiditatea periodic crește și scade, fiind determinată în mare măsură de calitatea diagnosticării etiologice a acestora. În medie se observă o scădere a indecelui cumulativ pentru această perioadă de la 0,82‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 0,27‰ cazuri înregistrate în anul 2011. Astfel, morbiditatea a scăzut de 3 ori, cu un tempou mediu de scădere de -0,06 ‰ cazuri anual.

La adulți morbiditatea prin ciroze hepatice în raport cu structura etiologică denotă că această este în creștere pentru toate tipurile de virusi. Astfel, cirozele hepatice provocate de virusul B a sporit de la 31,85‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 73,11‰ cazuri înregistrate în anul 2011 (fig. 31). Morbiditatea a sporit de 2,3 ori, cu un tempou mediu de creștere de 4,58‰ cazuri anual. Cirozele hepatice provocate de virusul C au sporit de la 16,78‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 62,99‰ cazuri înregistrate în anul 2011. Morbiditatea a sporit de 3,7 ori cu un tempou mediu de creștere de 5,13 ‰ cazuri anual. Totodată, se observă o creștere lentă a morbidității prin ciroze hepatice provocate de virusul D, de la 7,59‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 12,83‰ cazuri înregistrate în anul 2011. În această perioadă morbiditatea a sporit de 1,7 ori cu un tempou mediu de creștere de 0,58‰ cazuri anual. Se observă o ameliorare a situației privind cirozele hepatice cu etiologie nedeterminată la adulți. În această perioadă analizată (2003-2011) indicii cumalativi au diminuat de la 16,78‰ cazuri înregistrate în anul 2003 până la 15,88‰ cazuri în anul 2011 (fig. 31). Astfel, morbiditatea a diminuat de 1,06 ori, având un tempou mediu de scădere de -0,1‰ cazuri anual. Este o scădere lentă și nesemnificativă, dar în același timp este un pas înainte pentru a fortifica diagnosticarea etiologică în ciroze hepatice.

În aceeași ordine de idei am efectuat analiza indicelui de structură a cirozelor hepatice de diferită etiologie la copiii și adulți .

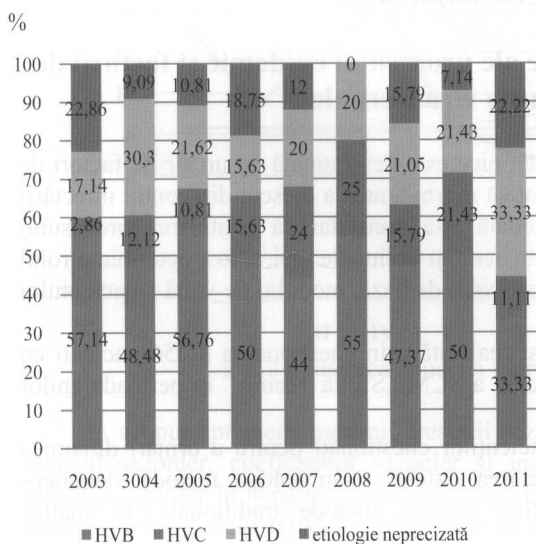


Fig.32 Ponderea ciroze hepatice la copiii cu vârsta 0-17 ani în raport cu structura etiologică, aa.2003-2011

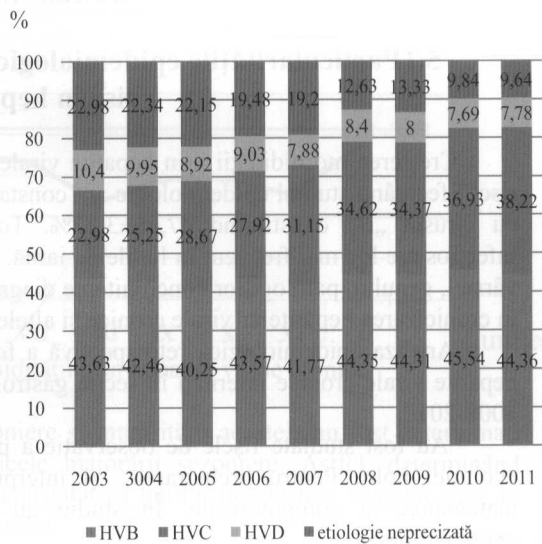


Fig. 33 Ponderea ciroze hepatice la adulți în raport cu structura etiologică, aa.2003-2011

Astfel la copiii, ponderea cirozelor hepatice provocate de virusul B, în dinamica multianuală este în scădere de la 57,14% cazuri înregistrate în anul 2003 până la 33,33% cazuri înregistrate în anul 2011 (fig. 32). Dar, în aceeași perioadă observăm o creștere a ponderii cirozelor hepatice provocate de virusul C, de la 2,86% cazuri înregistrate în anul 2003 până la 11,11% cazuri înregistrate în anul 2011. Este în creștere și ponderea cirozelor provocate de virusul D, de la 17,14% cazuri înregistrate în anul 2003 până la 33,33% cazuri înregistrate în anul 2011. În cazul cirozelor hepatice nedeterminate, printre copii, ponderea acestora nu se modifică semnificativ, variind în medie la 13,18 cazuri anual. Excepție face anul 2008, unde toate cazurile de ciroze hepatice au fost etiologic descifrate.

La adulți, indicele de structură a cirozelor hepatice în raport cu factorul etiologic denotă că în dinamica multianuală a sporit considerabil doar cirozele provocate de virusul C. Astfel, în structura generală a cirozelor hepatice ponderea celor provocate de virusul C a sporit de la 22,98% înregistrate în anul 2003 până la 38,22% cazuri înregistrate în anul 2011 (fig. 33). Cirozele hepatice provocate de virusul B au o pondere constantă în perioada analizată, variind în medie în medie la 49,12% cazuri anual. Totodată, în structura etiologică a cirozelor hepatice printre adulți observăm scăderea celor provocate de virusul D, de la 10,4% cazuri înregistrate în anul 2003 până la 7,78% cazuri în anul 2011. O situație mai bună, se înregistrează la capitolul diagnosticării etiologice a cirozelor hepatice la adulți. Astfel, ponderea cirozele hepatice nedeterminate la această categorie de populație a diminuat de la 22,98% cazuri înregistrate în anul 2003 până la 9,64% cazuri în anul 2011.

CAPITOLUL V

5. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ALE PROCESULUI EPIDEMIC ȘI FACTORII DE RISC ÎN HEPATITE VIRALE CRONICE ȘI CIROZE HEPATICE LA ETAPA ACTUALĂ

Paraschiv Angela, Roșca Angela

5.1 Particularitățile epidemiologice ale procesului epidemic și factorii de risc în hepatite virale cronice

Creșterea morbidității prin hepatite virale cronice este determinată de un șir de factori de risc. Efectuând studiul epidemiologic am constatat că morbiditatea a crescut din contul infectării cu virusul „B” constituind $47,66 \pm 3,12\%$. Totodată, s-a constatat că acutizarea procesului infecțios are loc mai frecvent în lunile de iarnă. În aceeași ordine de idei, a fost determinat rolul vârstei, genului, patologiilor concomitente diagnosticului de bază, modului de viață a pacientului în cronicizarea hepatitelor virale cronice și altele.

Analiza epidemiologică retrospectivă a fost realizată prin chestionarea a 256 pacienți cu hepatite virale cronice internați în secția gastrologie a SCM „Sfânta Treime” în perioada anilor 2008-2012.

Au fost studiate fișele de observație a pacienților chestionați pentru a urmări dinamica evoluției bolii. Pentru prelucrarea și interpretarea datelor, s-au folosit metode statistico-matematice și computerizate. În studiu au fost aplicate metode tradiționale de analiză epidemiologică.

Studiul nostru include 256 pacienți cu hepatite cronice internați în Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime” pe parcursul anului 2008-2010. În majoritatea cazurilor hepatitele virale cronice au fost determinate de virusul „B” constituind $47,66 \pm 3,12\%$ din morbiditatea generală. Totodată, hepatitele provocate de virusul „C” au constituit $35,16 \pm 2,98\%$, iar asociația dintre virusurile „B+C” și „B+D” au constituit câte $8,59 \pm 1,75\%$ respectiv fiecare (tabel 1, fig. 1).

Tabel 1
Structura morbidității prin hepatite virale cronice cu diferită etiologie.

Indicii	Provocate de:				Total
	Virusul „B”	Virusul „B+D”	Virusul „C”	Virusul „B+C”	
Abs	122	22	90	22	256
%	$47,66 \pm 3,12$	$8,59 \pm 1,75$	$35,16 \pm 2,98$	$8,59 \pm 1,75$	100,00
T	15,26	4,90	11,78	4,90	
P	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	

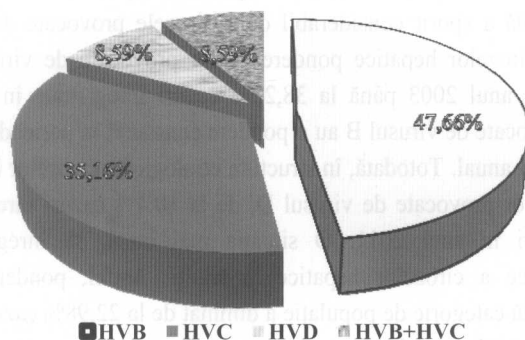


Fig. 1 Structura morbidității prin hepatite virale cronice cu diferită etiologie.

Pacienții cu hepatite virale cronice mai frecvent au manifestat acutizări în luna ianuarie ($13,28 \pm 2,12\%$) și luna aprilie ($14,45 \pm 2,19\%$) (Fig.2).

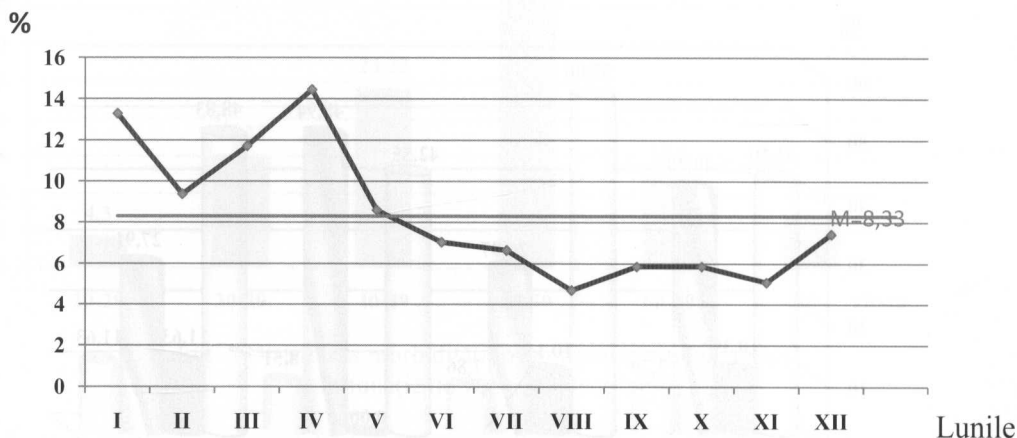


Fig.2 Dinamica anuală a morbidității prin hepatite virale cronice

În scopul aprecierii mărimii creșterii sezoniere și intensității acesteia au fost determinați indexul sezonier, coeficientul sezonier și indicele majorării sezoniere. Astfel, determinând indicele sezonier în hepatite virale cronice, am constatat că lunilor de creștere le revin cu 1,34 cazuri mai mult comparativ cu celelalte luni ale anului.

Totodată, coeficientul sezonier a constituit 57,42% pentru hepatite virale cronice. În aceeași ordine de idei, am determinat că o pătrime din cazurile de hepatite virale cronice s-au acutizat pe contul acțiunii factorilor sezonieri, coeficientul creșterii sezoniere constituind 27,01%.

Reieșind din aceste considerente este important de a intensifica aplicarea măsurilor de profilaxie primară în perioada de toamnă pentru a preveni acutizarea hepatitelor virale cronice și trecerea acestora în continuare în ciroze hepatice.

Studerea rezultatelor chestionării pacienților cu hepatite virale cronice a permis constatarea acutizării procesului infecțios în perioada de iarnă-primăvară. Acestor luni le revine circa 65% din numărul total de pacienți chestionați (fig.3).

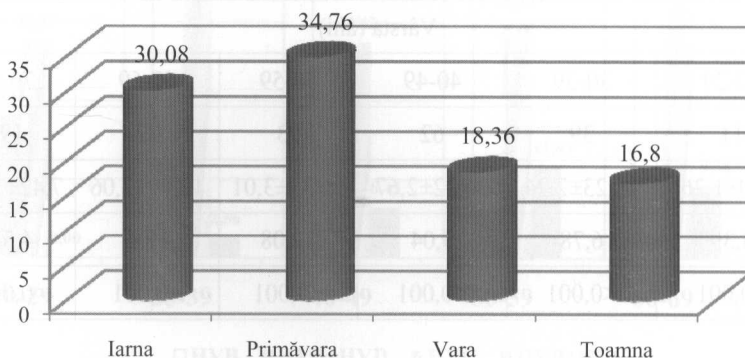


Fig.3 Repartizarea cazurilor de hepatită virală cronică în funcție de anotimpul anului

Efectuând analiza distribuției sezoniere în hepatite virale cronice în funcție de structura etiologică am constatat că mai frecvent în perioada vării se acutizează cele provocate de virusul

„C”, alcătuind 48,94%, în perioada iernii, primăverii și toamnei - cele provocate de virusul „B”, alcătuind 41,56%, 55,06%, 48,83% respectiv (fig.4).

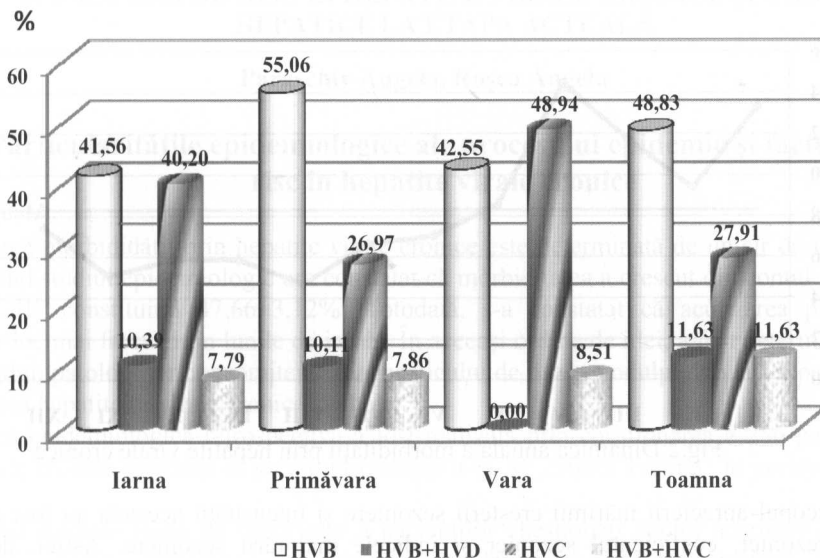


Fig. 4 Repartizarea cazurilor de hepatită cronică de diferită etiologie în funcție de anotimpul anului

S-a constatat că morbiditatea prin hepatite virale cronice crește odată cu vârsta pacienților. Astfel, morbiditatea prin hepatite virale cronice a crescut de la 4,30±1,26% cazuri la pacienții cu vârsta cuprinsă între 20-29 ani până la 36,33±3,01% cazuri la pacienții cu vârsta de 50-59 ani (tabel 2, fig.5). După vârsta de 60 ani se observă o scădere a morbidității până la 7,42±1,63% la pacienții de vârsta de 70 ani și mai mult.

Tabel 2

Distribuția morbidității prin hepatite virale cronice în funcție de contingentele de vârstă.

Indicii	Vârsta (ani)						Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 <	
abs	11	39	62	93	32	19	256
%	4,30±1,26	15,23±2,24	24,22±2,67	36,33±3,01	12,50±2,06	7,42±1,63	100
t	3,39	6,78	9,04	12,08	6,04	4,52	
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	

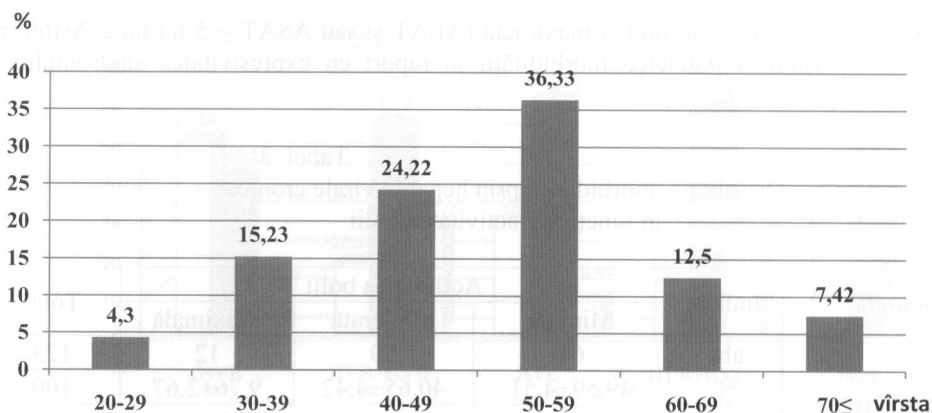


Fig. 5 Distribuția morbidității prin hepatite virale cronice în funcție de vârsta pacienților.

În funcție de structura etiologică s-a constatat că hepatitele virale cronice provocate de virusul „B” predomină în toate categoriile de vârstă cu excepția vârstei de 30-39 ani și 60-69 ani (fig. 6). Astfel, la 20-29 ani s-au înregistrat 54,55% cazuri, la 30-39 ani – 35,90%, la 40-49 ani – 51,61%, 50-59 ani – 51,61%, 60-69 ani – 43,75% și 70 ani și mai mult 42,11%. Hepatitele virale cronice provocate de virusul „C” mai frecvent s-au înregistrat la pacienții de vârsta 30-39 ani (48,72%), 60-69 ani (46,87%) și 70 ani și mai mult (42,11%).

Hepatitele virale cronice provocate de asociația dintre virusul „B+C” mai frecvent s-au manifestat la vârsta de 70 ani și mai mult constituind 15,78%, iar asociația dintre virusul „B+D” - la vârsta de 20-29 și 40-49 ani a alcătuit 18,18% și 14,52% respectiv (fig.6).

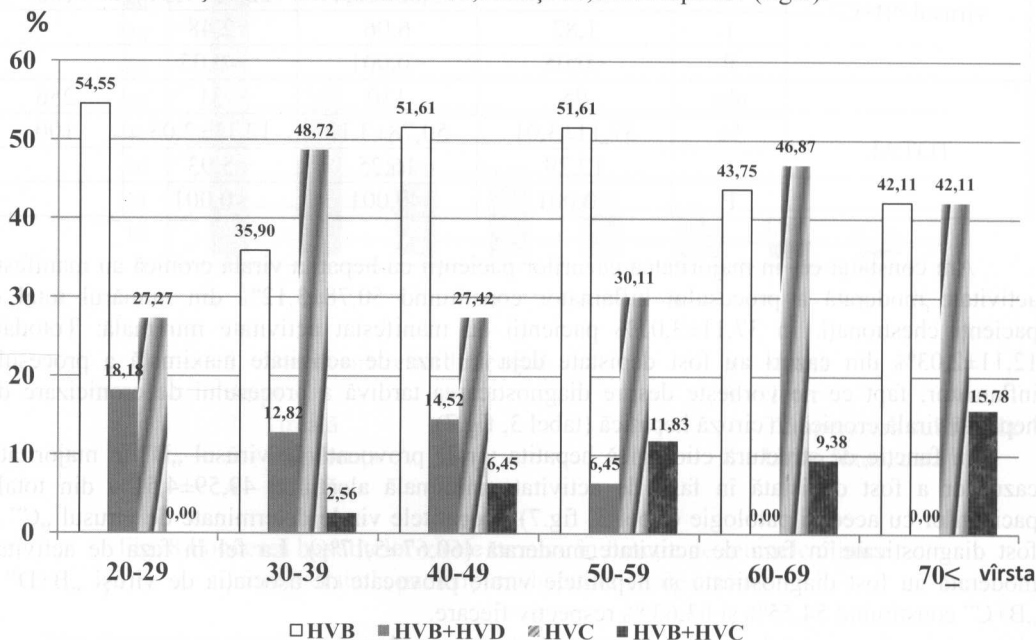


Fig. 6 Structura morbidității prin hepatite virale cronice de diferită etiologie în funcție de contingentele de vârstă

Din punct de vedere clinic este foarte important de a cunoaște gradul de activitate a procesului infecțios în funcția de expresivitatea sindromului de citoliză. Astfel, hepatita virală cronică poate manifesta activitate minimală (ALAT și/sau ASAT ≤ 2 norme), moderată (ALAT

și/sau ASAT >2 norme și <5 norme) și maximală (ALAT și/sau ASAT ≥ 5 norme). Astfel, ne-am propus să determinăm ponderea morbidității în raport cu expresivitatea sindromului de citoliză (tabel 3, fig.7).

Tabel 3
Distribuția morbidității prin hepatite virale cronice
în funcție de activitatea bolii

Etiologia	Indicii	Activitatea bolii			Total
		Minimă	Moderată	Maximală	
virusul „B”	abs	61	50	12	123
	%	49,59±4,51	40,65±4,42	9,76±2,67	100
	t	10,99	9,17	3,64	
	P	<0,001	<0,001	<0,001	
virusul „B+D”	abs	4	12	6	22
	%	18,18±8,41	54,55±10,86	27,27±9,71	100
	t	2,61	5,02	2,80	
	P	<0,05	<0,01	<0,05	
virusul „C”	abs	27	54	8	89
	%	30,34±4,87	60,67±5,17	8,99±3,03	100
	t	6,22	11,17	2,96	
	P	<0,001	<0,001	<0,01	
virusul „B+C”	abs	3	14	5	22
	%	13,64±7,48	63,63±10,49	22,73±9,14	100
	t	1,82	6,06	2,48	
	P	<0,05	<0,001	<0,05	
TOTAL	abs	95	130	31	256
	%	37,11±3,01	50,78±3,12	12,11±2,03	100
	t	12,29	16,25	5,93	
	P	<0,001	<0,001	<0,001	

Am constatat că, în majoritatea cazurilor pacienții cu hepatita virală cronică au manifestat activitate moderată a procesului inflamator constituind 50,78±3,12% din numărul total de pacienți chestionați. În 37,11±3,01% pacienții au manifestat activitate minimală. Totodată, 12,11±2,03% din cazuri au fost depistate deja în faza de activitate maximală a procesului inflamator, fapt ce ne vorbește despre diagnosticarea tardivă a procesului de cronicizare din hepatită virală cronică în ciroză hepatică (tabel 3, fig.7).

În funcție de structura etiologică hepatita virală provocată de virusul „B” în majoritatea cazurilor a fost depistată în faza de activitate minimală alcătuind 49,59±4,51% din totalul pacienților cu aceeași patologie (tabel 3, fig.7). Hepatitele virale determinate de virusul „C” au fost diagnosticate în faza de activitate moderată (60,67±5,17%). La fel în faza de activitate moderată au fost diagnosticate și hepatitele virale provocate de asociația de viruși „B+D” și „B+C” constituind 54,55% și 63,63 % respectiv fiecare.

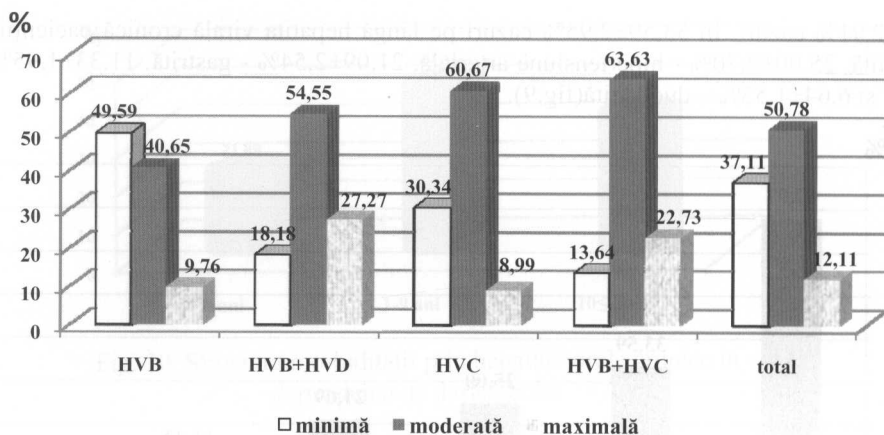


Fig. 7 Structura morbidității prin hepatite cronice virale în funcție de activitatea bolii

În scopul determinării semnelor clinice de manifestare a bolii au fost selectate 8 criterii de apreciere: dureri în rebordul costal drept, greața, vomă, inapetență, cefalee, icter, temperatura subfebrilă, urina întunecată și altele (fig. 8).

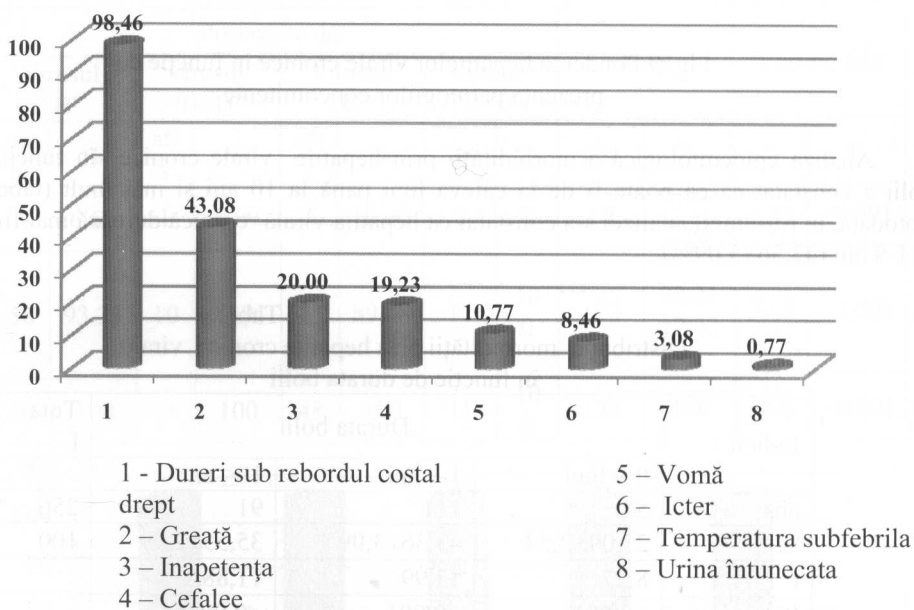


Fig. 8 Ponderea hepatitelor virale cronice în funcție de semnele clinice înregistrate la pacienții cu hepatite virale cronice

Mai frecvent pacienții cu hepatite virale cronice au manifestat dureri în rebordul costal drept (98,46%). Totodată, au fost determinate așa semne clinice ca greață (43,08%), inapetența (20%), cefalee (19,23%), vomă (10,77%), icter (10,77%), temperatura subfebrila (3,08%), urina întunecată (0,77%).

A fost estimat impactul patologiilor concomitente diagnosticului de bază asupra cronicizării procesului inflamator în ficat (fig.9). Astfel, prognosticul este nefavorabil în cazul prezenței pancreatitei la pacienții cu hepatite virale cronice, frecvența fiind determinată la

67,97±2,91% cazuri. În 33,59±2,95% cazuri pe lângă hepatita virală cronică pacienții aveau și colecistită, 25,00±2,70% - hipertensiune arterială, 21,09±2,54% - gastrită, 11,33±1,95% - diabet zaharat și 6,64±1,55% – duodenită(fig.9).

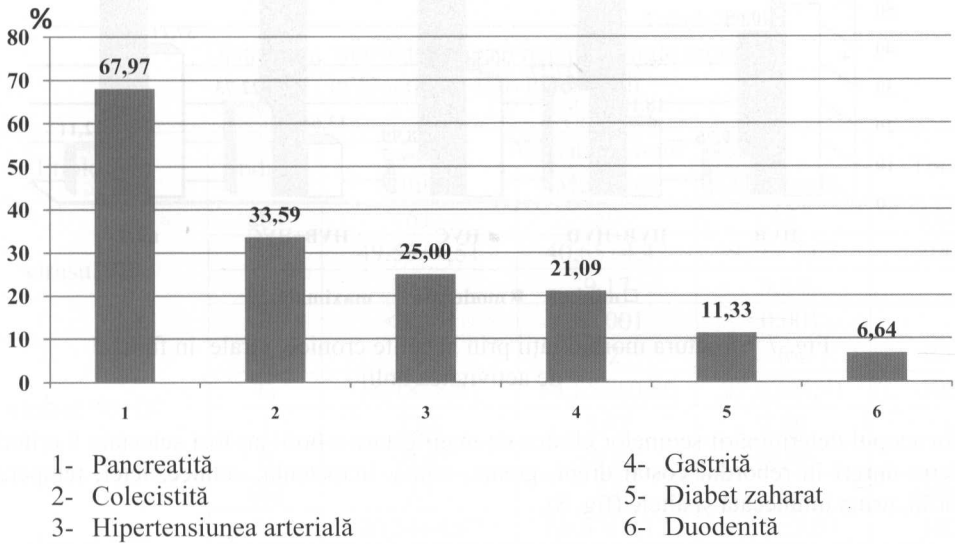


Fig. 9 Ponderea hepatitelor virale cronice în funcție de prezența patologiilor concomitente

Analiza epidemiologică a morbidității prin hepatite virale cronice în funcție de durata bolii a constatat că ea poate fi de la câteva luni până la 10 ani și mai mult (tabel 4 fig.10). Totodată, în rezultatul analizei s-a constatat că hepatita virală cronică durează mai frecvent până la 1-9 ani (43,36±3,09%).

Tabel 4
Distribuția morbidității prin hepatite cronice virale în funcție de durata bolii

Indicii	Durata bolii			Total
	0-9 luni	1-9 ani	10≤ ani	
abs	54	111	91	256
%	21,09±2,54	43,36±3,09	35,55±2,99	100
t	8,27	13,99	11,88	
P	<0,001	<0,001	<0,001	

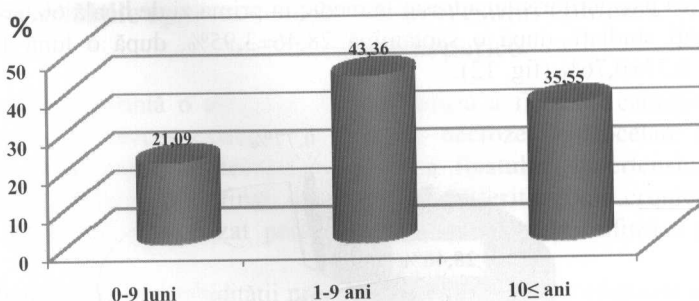


Fig. 10 Structura morbidității prin hepatite virale cronice în dependență de durata bolii.

Studiul epidemiologic a morbidității prin hepatite virale cronice în funcție de modul stabilirii diagnosticului a fost efectuat pe 130 pacienți. Mai frecvent diagnosticul a fost stabilit prin metoda pasivă, după apariția semnelor clinice de boala alcătuind $92,31 \pm 2,33\%$ din cazuri, această legitate este prezentă și în raport cu structura etiologică a hepatitelor virale cronice (tabel 5, fig. 11).

Tabel 5

Distribuția morbidității prin hepatite cronice virale în funcție cum a fost stabilit diagnosticul

Cum a fost stabilit diagnosticul	Provocate de:								Total		Veridicitate	
	virusul "B"		virusul "B+D"		virusul "C"		virusul "B+C"					
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	t	P
Ocazional	4	6,67	1	9,09	5	10,42	0	0	10	$7,69 \pm 2,33$	3,29	<0,001
După apariția semnelor clinice	56	93,33	10	90,91	43	89,58	11	100	120	$92,31 \pm 2,33$	39,5	<0,001
TOTAL	60	100	11	100	48	100	11	100	130	100	25,6	<0,001

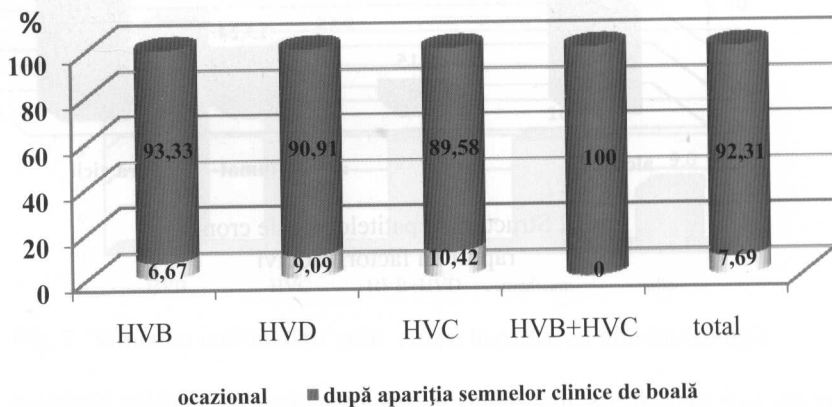


Fig. 11 Structura morbidității prin hepatite virale cronice virale în funcție de modul stabilirii diagnosticului

Majoritatea pacienților s-au adresat la medic în prima zi de boală $60,0 \pm 4,29\%$ din numărul total de pacienți studiați, după o săptămână $28,46 \pm 3,95\%$, după o lună $10,77 \pm 2,71\%$, după jumătate de an $0,77 \pm 0,76\%$ (fig. 12).

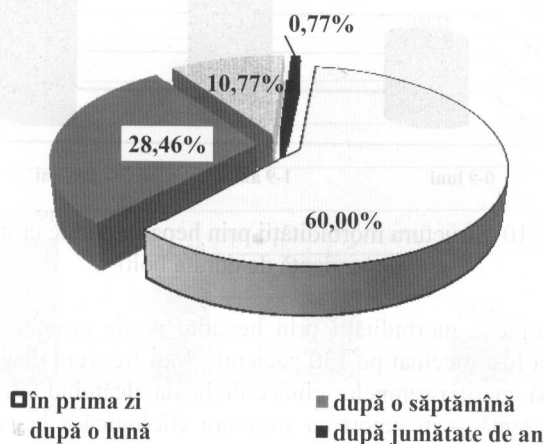


Fig. 12 Structura morbidității prin hepatite virale cronice în funcție când s-a adresat la medic

E necesar de remarcat că evoluția hepatitelor virale cronice în mare măsură depinde de modul de viață a pacienților. Efectuând evaluarea gradului de acțiune a factorilor nocivi asupra morbidității prin hepatite virale cronice am constatat că aceștia au contribuit la cronicizarea patologiei în 46,0% cazuri din pacienții incluși în studiu. A fost studiat impactul următorilor factori nocivi: alcoolul a cauzat cronicizarea hepatitelor cronice în 25,61% (fig.12), fumatul a favorizat cronicizarea procesului inflamator în 5,15%, pacienții ce întrebunțează alcoolul și țigările au constituit 13,24%. În 50,0% de cazuri pacienții cu hepatite virale cronice nu au menționat vicii dăunătoare.

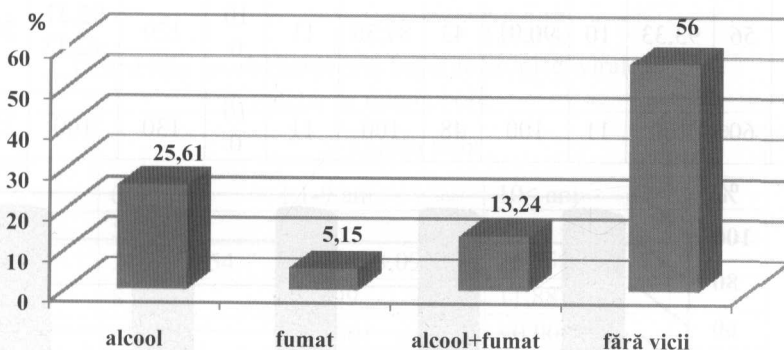


Fig.12 Structura hepatitelor virale cronice în raport cu factorii nocivi

5.2. Particularitățile epidemiologice ale procesului epidemic și factorii de risc în ciroze hepatice

Ciroza hepatică reprezintă o afecțiune cronică difuză a ficatului caracterizată printr-o evoluție progresantă, un proces extensiv de fibroză, necroze hepatocetare și regenerare nodulară, ce duc la alterarea arhitecturii lobulare a ficatului, hipertensiune portală și insuficiență hepatică. Este stadiul final, ireversibil al diferitor boli cronice hepatice, de etiologic virală, care s-au caracterizat prin inflamație și distrucție difuză a parenchimului hepatic.

Analiza epidemiologică a morbidității prin ciroze hepatice a fost efectuată în baza datelor acumulate în chestionarele elaborate la catedra Epidemiologia privind la „Particularitățile epidemiologice și factorii de risc în ciroze hepatice”.

Pentru evaluarea morbidității reale și particularitățile epidemiologice în ciroze hepatice au fost selectate 2 staționare cu profil chirurgical și terapeutic- SCM 3, CNȘPMU. Au fost studiate fișile de observație a bolnavilor internați pe parcursul aa. 20010-2011.

În total au fost studiați 103 pacienți internați pe parcursul anului 2010-2011.

O pondere mai mare au constituit cirozele hepatice provocate de virusul „B” alcătuind 37,74% din toți pacienții chestionați. După care urmează cirozele provocate de virusul „C” constituind 22,64% (tabel 2, fig.2). Cirozele provocate de asociația dintre virusul „B+D” a constituit 11,32%. Totodată, au fost depistate 16,98% cazuri de ciroze hepatice provocate de medicamente. Acest fapt, ne vorbește despre administrare irațională a medicamentelor în Republica Moldova. În 11,32% cazuri s-au constatat ciroze de altă etiologie.

Tabel 2
Structura morbidității prin ciroze hepatice

Forme nozologice	Indici	Provocate de:						Total
		Virusul „B”	Virusul „C”	Virusul „B+C”	Virusul „B+D”	medicamente	alte	
Ciroza hepatică	abs	33	29	0	16	16	9	103
	%	37,74	22,64	0,00	11,32	16,98	11,32	100,00

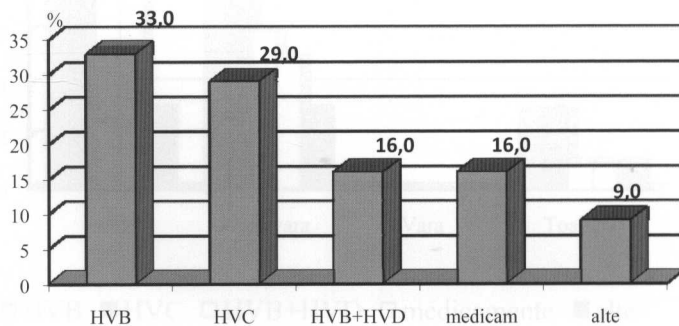


Fig. 2 Structura morbidității prin ciroze hepatice cu diferită etiologie.

În scopul aprecierii mărimii creșterii sezoniere și intensității acesteia au fost determinați indexul sezonier, coeficientul sezonier și indicele majorării sezoniere. Astfel, determinând indicele sezonier în ciroza hepatică, am constatat că lunilor de creștere le revin cu 26,21% mai mult comparativ cu celelate luni ale anului. Reieșind din aceste considerente este important de a

intensifica aplicarea măsurilor de profilaxie primară în perioada de primavara pentru a preveni acutizarea cirozelor hepatice.

Tabel 3
 Repartizarea cazurilor de ciroze hepatice
 în funcție de lunile anului

Forma nosologică	Indicii	Lunile												TOTAL
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
Ciroze hepatice	abs	26	11	27	11	9	0	0	0	5	3	1	10	103
	%	25,24	10,67	26,21	10,67	8,73	0	0	0,00	4,85	2,91	0,97	9,70	100

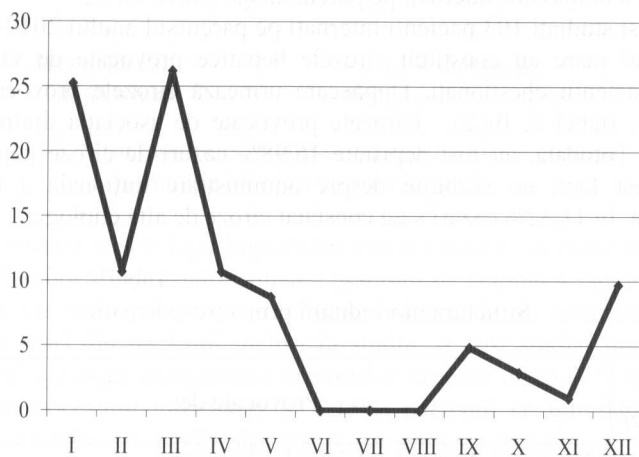


Fig.3 Dinamica anuală a morbidității prin ciroze hepatice

Efectuând analiza distribuției sezoniere cirozelor hepatice în funcție de structura etiologică am constatat că mai frecvent în perioada iernii se acutizează cele provocate de virusul „B”, alcătuiind 15,53%, în perioada primăverii 14,56, varii și toamnei - cele provocate de virusul „C”, alcătuiind 2,91.

Tabel 4
 Repartizarea cazurilor de ciroze hepatice în funcție de anotimpul anului

Forme nozologice	Anotimpul	Indicii	Provocate de:						Total	
			Virusul "B"	Virusul "C"	Virusul "B+C"	Virusul "B+D"	medicamente	altel e	abs	%
Ciroze hepatice	Iarna	abs	16	14	0	9	8	3	50	
		%	15,53	13,59	0,00	8,73	7,76	2,91	100	48,52
	Primăvara	abs	15	13	0	6	5	3	42	
		%	14,56	12,62	0,00	5,82	4,85	2,91	100	40,76
	Vara	abs	0	0	0	0	0	0	0	
		%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	0
	Toamna	abs	3	3	0	1	1	3	11	
		%	2,91	2,91	0,00	0,97	0,97	2,91	10,67	10,67
Total	abs	34	30	0	16	14	9	103		
	%	33,00	29,12	0	15,53	13,59	8,73	100	100	

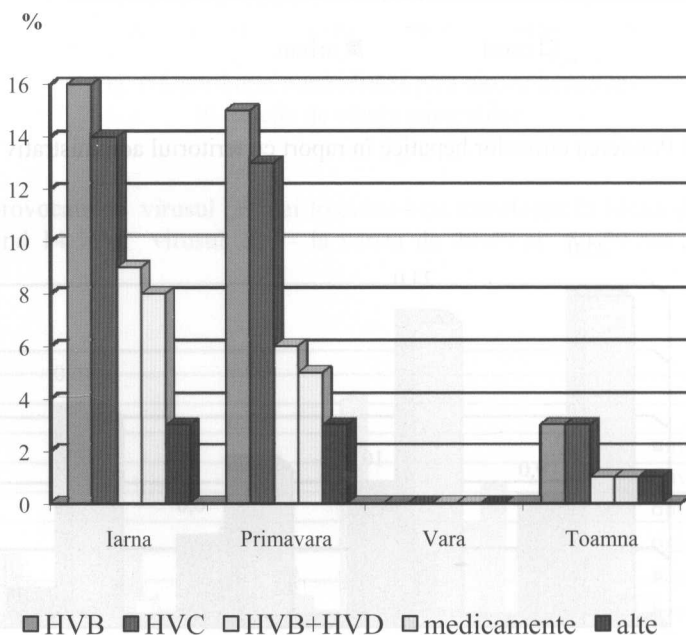


Fig.4 Repartizarea cazurilor de ciroze hepatice în funcție de anotimpul anului

S-a constatat că ciroze hepatice se înregistrează mai frecvent în regiunea urbană comparativ cu cea rurală, indicii constituind 73,79% respectiv față de rural care constituie 26,21% (tabel 5, fig.5). Acest fapt denotă că populația din localitatea urbană mai frecvent se

adrează după asistență medicală. Totodată, această legătură este prezentă și în raport cu structura etiologică a cirozilor hepatice (tabel 5, fig.5.1)

Tabelul 5
Distribuția morbidității prin ciroze hepatice în funcție de teritoriul administrativ

Forma nosologică	Teritoriul administrativ	Provocate de:										Total	
		virusul "B"		virusul "C"		virusul "B+C"		virusul "B+D"		medicamente		abs	%
		abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%		
Ciroze hepatice	Urban	25	24,27	23	22,33	0	0	12	11,65	16	15,68	76	73,79
	Rural	9	8,73	10	9,70	0	0	6	5,82	2	1,94	27	26,21
TOTAL		34	33	33	32,03	0	0	18	17,47	18	17,62	103	100

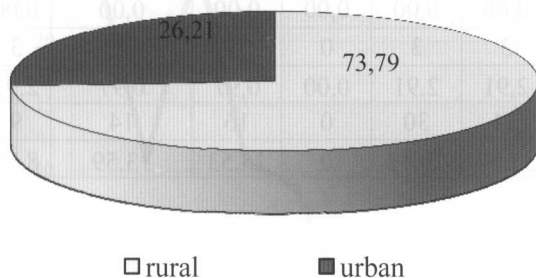


Fig.5 Ponderea cirozilor hepatice în raport cu teritoriul administrativ

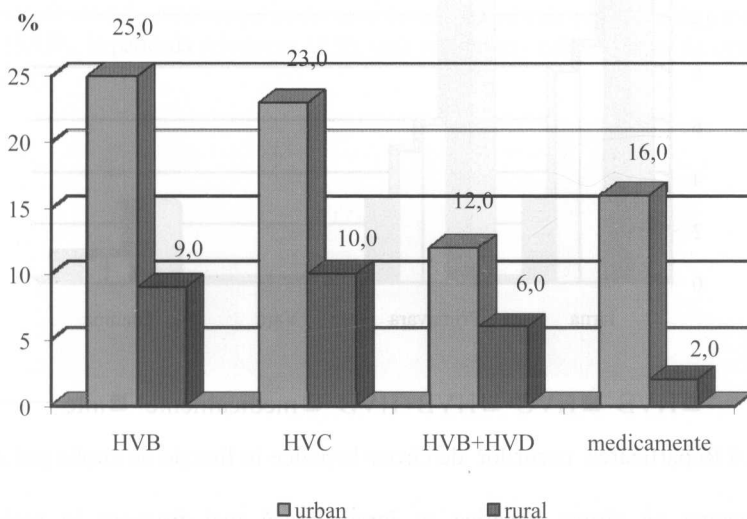


Fig. 5 Structura morbidității prin ciroze hepatice de diferită etiologie în funcție de teritoriul administrativ

S-a constatat că morbiditatea cirozelor hepatice crește odată cu vârsta pacienților. Astfel, morbiditatea prin ciroze hepatice a crescut, constituind 35,92% la pacienții cu vârsta cuprinsă între 50-59 ani. Până la 27,18% la pacienții cu vârsta de 60-69 ani. La vârsta de 30-39 ani se observă o mică scădere a morbidității până la 5,82% la pacienți cu ciroza hepatică.

Tabel 6
Distribuția morbidității prin ciroze hepatice în funcție de contingentele de vârstă

Forma nosologică	Indicii	Vârsta (ani)						Total
		20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 >	
Ciroze hepatice	abs	8	6	13	37	28	11	103
	%	7,76	5,82	12,62	35,92	27,18	10,67	100

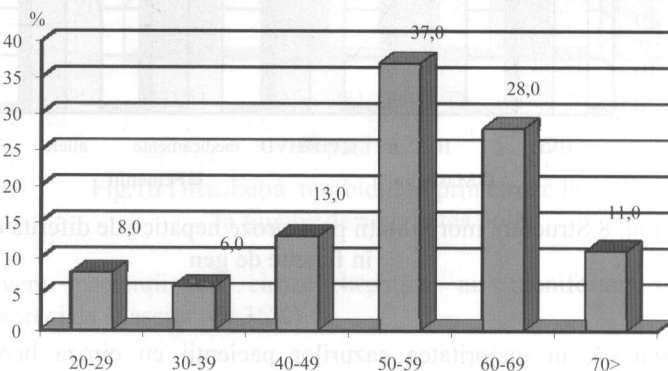


Fig. 6 Distribuția morbidității prin ciroze hepatice în funcție de vârsta pacienților

Ciroze hepatice provocate de virusul „B” mai frecvent s-au manifestat la vârsta de 50-59 ani și mai mult constituind 14,56%, virusul „C” - la vârsta de 40-49 și 50-59 ani a alcătuit câte 6,61%.

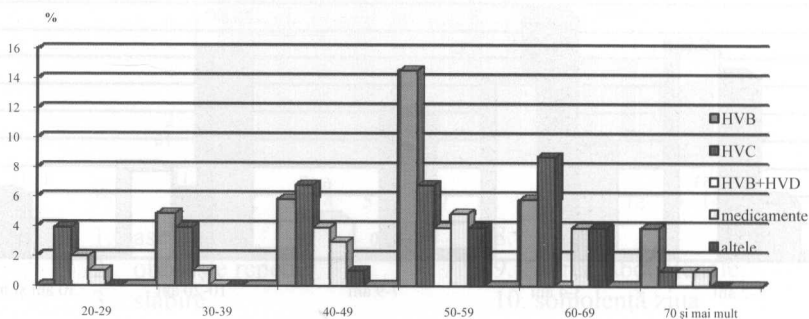


Fig. 7 Structura morbidității prin ciroze hepatice în funcție de contingentele de vârstă

În structura morbidității prin ciroze hepatice se observă afectarea preponderent a bărbaților cu virusul B, indicele constituie 63,64%, iar virusul C afectează preponderent femeile, constituie 54,63%

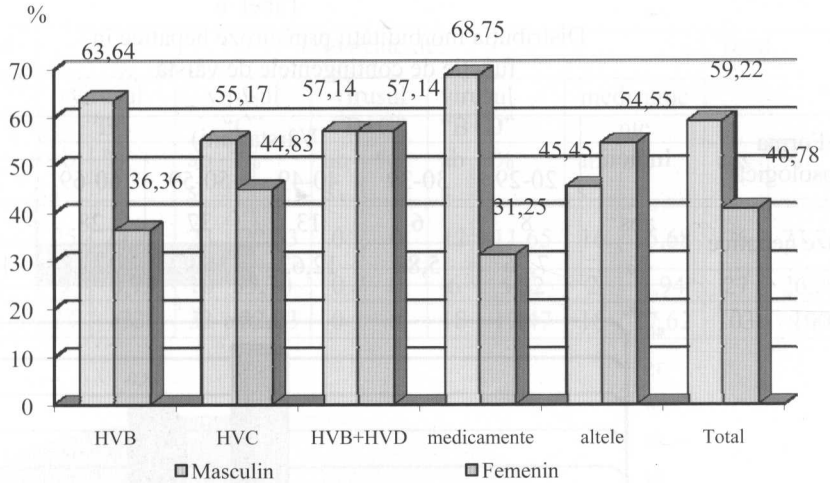


Fig. 8 Structura morbidității prin ciroze hepatice de diferită etiologie în funcție de gen

Am constatat că, în majoritatea cazurilor pacienții cu ciroza hepatică au manifestat stabilirea diagnosticului de hepatită acută a procesului inflamator constituind 44,44% din numărul total de pacienți chestionați. În 38,66% pacienții stabiliți cu diagnosticul de hepatită cronică. Totodată, 36,84% din cazuri au fost depistat portaj de Hbs Ag, fapt ce ne vorbește despre diagnosticarea tardivă a cirozilor hepatice.

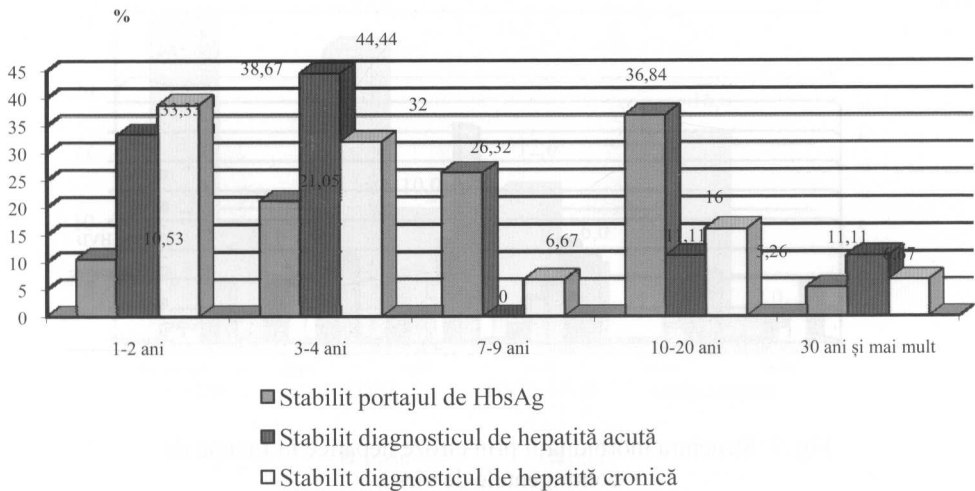


Fig.9 Distribuția cirozelor hepatice în funcție de diagnosticul precedent și perioada stabilirii acestuia

În funcție de structura etiologică ciroza hepatică provocată de virusul „B” în majoritatea cazurilor a fost depistată în faza activă alcătuind 96,88% . Cirozile hepatice determinate de virusul „C” au fost diagnosticate în faza de activitate 80%. La fel în faza de activitate au fost diagnosticate și ciroze hepatice provocate de asociația de viruși „B+D” și „medicamentoase” constituind 60%.

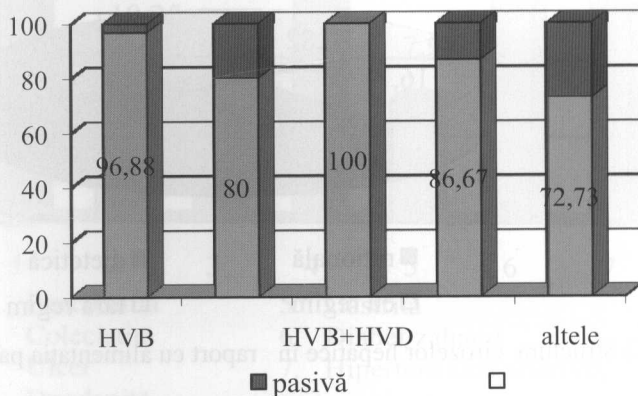


Fig.10 Distribuția morbidității prin ciroze hepatice în funcție de activitatea bolii

Mai frecvent pacienții cu ciroze hepatice au manifestat slăbirea, oboseala rapidă, hemoragii variceale și ascită (48,36%).

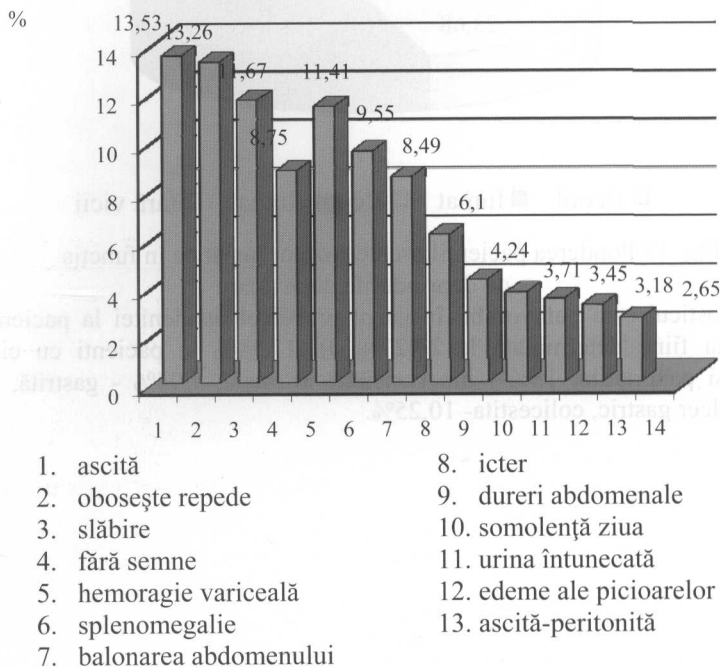


Fig. 11 Ponderea semnelor clinice în ciroze hepatice

Totodată, au fost determinate așa semne clinice ca balonarea (8,49%), fara semne (8,75%), splenomegalia (9,55%), , icter (6,10%), , urina întunecată (3,45%) . În raport cu structura etiologică, s-a constatat că în toate ciroze hepatice semnul clinic predominant este ascita.

Din numărul total de pacienți cu ciroza hepatica mai mult de jumătate se alimentează rational, constituind 32,21%. Totodată, în 28,86% pacienții au menționat că au o alimentatie dietetica și in 22,82% pacienti chestionati nu au nici un regim alimentar

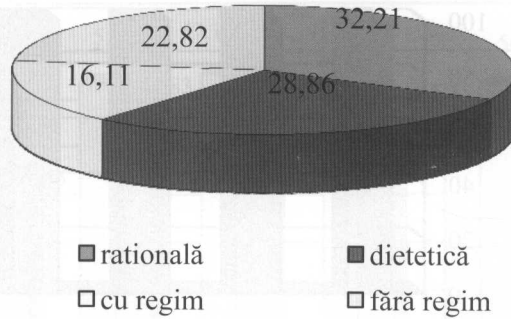


Fig. 12 Structura cirozelor hepatice în raport cu alimentația pacienților

Efectuând evaluarea gradului de acțiune factorilor nocivi asupra morbidității prin ciroza hepatica am constatat că alcoolul a cauzat cronicizarea acestor patologii în 45,61%. Fumatul a favorizat cronicizarea procesului inflamator în 8,77%. Pacienții ce întrebuițează alcoolul și țigările au constituit 23,68%. Pacienții cu ciroza hepatica care nu au vicii dăunătoare si constitue 21,93 %.

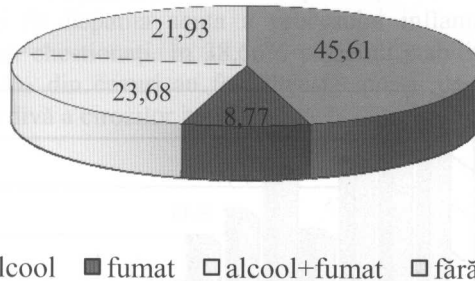


Fig. 13 Ponderea pacienților cu cirozelor hepatice în funcția de deprinderile dăunătoare

Astfel, prognosticul este nefavorabil în cazul prezenței duadenitei la pacienții cu ciroza hepatica, frecvența fiind determinată la 20,27%. În 17,54% la pacienti cu ciroza hepatica concomitent era si pancreatita, 18% - hipertensiune arterială, 7,94% - gastrită, 18% - diabet zaharat, 7,97% - ulcer gastric, colicestita- 10,25%.

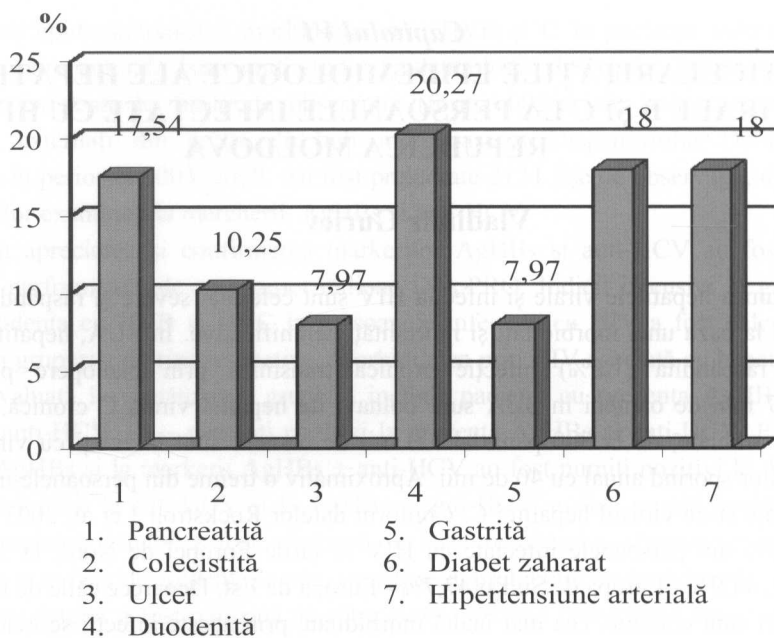


Fig.14 Ponderea cirozelor hepatice în funcție de prezența patologiilor concomitente

6. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ALE HEPATITELOR VIRALE B ȘI C LA PERSOANELE INFECTATE CU HIV ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Vladimir Guriev

În toată lumea hepatitele virale și infecția HIV sunt cele mai severe și răspândite infecții virale, care stau la baza unei morbidități și mortalități semnificative. În SUA, hepatita virală C este cea mai răspândită (1,8%) infecție cronică transmisă prin manopere parenterale. Aproximativ 2,7 mln de oameni în SUA sunt bolnavi de hepatită virală C cronică. Totodată, conform datelor oficiale, de la 800 până la 900 mii de oameni sunt infectați cu virusul HIV, numărul bolnavilor sporind anual cu 40 de mii. Aproximativ o treime din persoanele infectate cu HIV sunt infectate și cu virusul hepatitei C. Conform datelor Rockstroh J et al. 2003 HVC este prezentă la 24,5% din persoanele infectate cu HIV în țările Europei de Nord, la 22,9% - în Europa Centrală, 44,9% - Europa de Sud și 47,7% - Europa de Est. Deoarece căile de transmitere a acestor virusuri sunt comune, cea mai înaltă morbiditate prin aceste infecții se evidențiază la utilizatorii de droguri intravenoase (UDI). Coinfecția cu HIV și hepatitele virale este o problemă stringentă pentru sănătatea publică, pentru că aceste virusuri acționează sinergic, accelerând procesul de afectare a ficatului deja infectat cu virusurile hepatitelor virale.

Conform datelor literaturii contemporane, terapia antiretrovirală determină scăderea semnificativă a morbidității și mortalității prin HIV/SIDA. Cu regret, astăzi infecția HIV mixtă, de exemplu, asociată cu HVC, influențează semnificativ procesul infecțios declanșat de HIV. Având în vedere faptul că infecția mixtă HIV/HVC modifică epidemiologia, dinamica procesului infecțios, particularitățile clinico-virusologice ale infecției cu HVC etc., înlăturarea circumstanțelor de formare a infecției mixte HIV/HVC ar fi un pas important în profilaxia și tratamentul acestor infecții.

Cunoașterea profundă a fiziologiei patologice de manifestare a caracterului unic de interacțiune între aceste infecții virale, inclusiv a tacticii clinice optime pentru aceste infecții este un moment foarte important în atingerea eficacității maxime a schemelor de tratament existente pentru bolnavii cu infecție HIV asociată cu hepatitele virale B și C.

Virusurile hepatitei C și HIV au un spectru extins de caracteristici. HVC și HIV sunt virusuri cu ARN simplu inclus într-un capsid cu membrană lipidică. Aceste virusuri au o capacitate de replicare înaltă în organismul gazdei. Din punct de vedere epidemiologic, căile asemănătoare de transmitere sporesc evident riscul de infectare cu virusurile acestor infecții în populația de risc. Clinic, infecția acută care apare în urma infectării cu ambele virusuri conduce la accelerarea progresării în forma cronică subclinică.

Evident, pe lângă unele particularități comune pentru aceste infecții, există și multe particularități individuale, în primul rând celulele-țintă: în HIV sunt afectate celulele CD4; în hepatitele virale - hepatocitele. În caz de infectare mixtă HIV/HVC, virusurile pot cauza acțiune sinergică asupra celulelor-țintă ale organismului, provocând consecințe grave, favorizând astfel desfășurarea proceselor patologice în ficat. Scăderea permanentă a numărului de CD4 T-celule poate provoca reducerea semnificativă a statusului imun la HVC și a funcției T-helperilor în ficat, ceea ce determină sporirea numărului hepatocitelor afectate, accelerează disfuncția ficatului și scăderea răspunsului la terapia antiretrovirală.

Analiza epidemiologică a morbidității prin HVB și C la pacienții infectați cu HIV s-a efectuat de către autor în baza unui studiu epidemiologic descriptiv, în care au fost utilizate informațiile existente în fișele de observație (forma 003/e) ale bolnavilor cu diagnosticul HIV/SIDA externati din secția de boli infecțioase a Dispensarului Dermatovenerologic Republican în perioada 2003–2009. Au fost prelucrate 2124 fișe de observație, din care 574 fișe ale pacienților examinați la markerii AgHBs și anti-HCV.

Pentru aprecierea și confirmarea markerilor AgHBs și anti-HCV au fost utilizate test-sisteme de performanță ale companiei italiene DIA.PRO. Indicii intensivi în grupurile de risc privind incidența cu HVB și HVC la persoanele infectate cu HIV a fost calculate la 100 de pacienți din grupurile de risc respective. Morbiditatea prin HIV asociată cu hepatitele virale B și C a fost evaluată în următoarele grupe: I include pacienți cu prezența AgHBs, II – pacienți pozitivi la anti-HCV, III – pacienți pozitivi la prezența AgHBs și anti-HCV. Pacienții pozitivi separat la AgHBs și la markerii AgHBs + anti-HCV au fost numiți pozitivi la AgHBs total, iar cei pozitivi separat la anti-HCV și la AgHBs + anti-HCV au fost numiți pozitivi la anti-HCV total. Interpretarea datelor a fost efectuată în baza rezultatelor obținute în urma prelucrării materialelor prin metode epidemiologice, statistice cu prelucrare computerizată.

Analiza datelor a fost realizată de către autor utilizând prelucrarea statistică a datelor prin metoda de comparație cu calcularea erorilor standard pentru valorile relative și medii cu aprecierea diferențelor dintre loturile experimental și martor după criteriile t-Student și pragul de semnificație „P”.

Particularitățile epidemiologice ale hepatitei virale C la persoanele infectate cu HIV

Analiza datelor obținute de către autor demonstrează că prevalența prin HVC este sporită: 45,6% din pacienții testați au avut markerii anti-HVC, iar 11,3% din pacienți au fost pozitivi la markerii virusurilor hepatitelor virale B și C. Cota totală a celor infectați cu virusul HVC (anti-HCV total) constituie 56,9% (tabelul 1, fig.1). Morbiditatea înaltă prin infecția mixtă HIV/HVC poate fi explicată prin numărul mare de UDI în structura morbidității prin HIV/SIDA și prin căile comune de transmitere a acestor infecții. Conform datelor literaturii, coinfecția HIV/HVC se întâlnește în 30% din cazurile de infecție cu HIV [28, 27]. Conform datelor Rockstroh J et al. 2003 [17, 27] HVC este prezentă la 24,5% din persoanele infectate cu HIV în țările Europei de Nord, în 22,9% - Europei Centrale, 44,9% - Europei de Sud și 47,7% - Europei de Est, fapt care ne demonstrează că în RM cota persoanelor infectate cu HIV și HVC este mai înaltă (59,9%).

Tabelul 1 Nivelul de infectare a pacienților cu HIV cu virusurile hepatitelor virale B și C.

Infecții cu HIV				
Rezultate	Examinați la AgHBs și anti-HVC	anti-HVC	AgHBs și anti-HCV	anti- HVC în total
Indicele				
Numărul absolut de pacienți	574	262	65	327
Seroprevalența, %		45,6	11,3	56,9

Datele din SUA [11, 9, 28] demonstrează nivelul înalt de morbiditate prin HVC la persoanele infectate cu HIV: 30-45% în teritoriile unde calea principală a transmiterii HIV este

ceea sexuală, iar incidența sporește concomitent cu creșterea numărului de UDI în structura morbidității. Este posibil ca transmiterea virusului HVC la persoanele infectate cu HIV să fie influențată de prezența virusului HIV, care favorizează recepționarea infecției cu HVC. Datele din SUA și Europa de Vest demonstrează un nivel mai înalt de transmitere a HVC în coinfecție cu HIV, comparativ cu HVC înregistrată separat [7, 12].

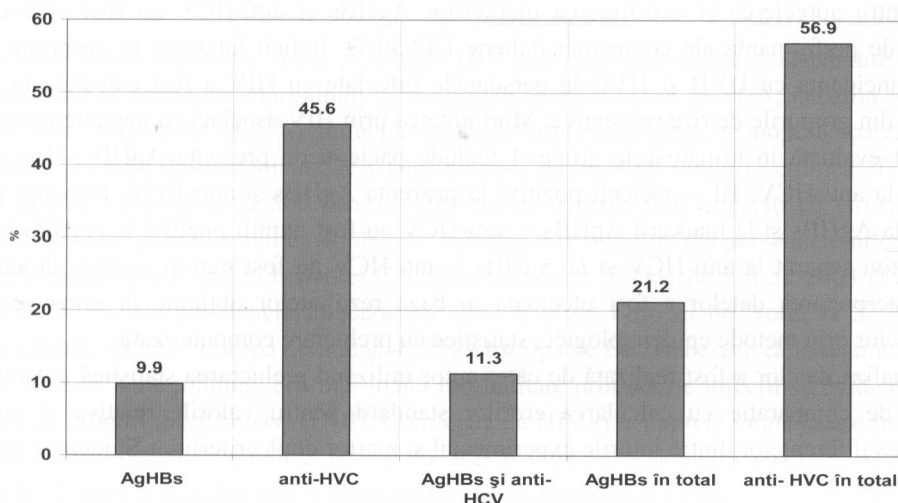


Fig. 1 Nivelul de infectare a pacienților cu infecția HIV cu virusurile hepatitelor virale B și C.

Analiza generală a distribuției cazurilor de HVC la pacienți cu HIV în funcție de căile posibile de transmitere a infecției HIV în general este prezentată în tabelul 2 și fig. 2, din care reiese că morbiditatea prin HVC înregistrată separat și în asociere cu HVB se evidențiază mai frecvent la pacienții cu HIV din grupa utilizatorilor de droguri intravenoase – 72,1±2,8% și respectiv – 90,6±1,8%. Infecția mixtă HVC și HVB la pacienții infectați cu HIV în grupa respectivă se întâlnește mai frecvent comparativ cu alte grupe de pacienți, în special cu grupul de persoane infectate cu HIV pe cale sexuală ($p=0,001$) și constituie 18,4±2,4% din numărul UDI infectați cu HIV. Hepatita virală C se întâlnește de 2 ori mai rar la cei infectați cu HIV pe cale sexuală, decât la persoanele utilizatoare de droguri intravenoase, constituind 22,6±2,5%, iar anti-HVC total – 28,2±2,7%. Infecția asociată HVB/HVC la pacienții din această categorie se evidențiază rar și constituie 5,6±1,4% – cel mai scăzut indice din toate grupele investigate. În categoria de pacienți nedeterminați morbiditatea prin hepatita virală C a constituit: HVC – 42,4±8,6% și HVC total – 51,5±8,7%. Cota cazurilor de infecție mixtă HVC/HVB constituie 9,1±5,0% din numărul total de pacienți infectați cu HIV pe cale de transmitere nedeterminată. Nu există o diferență semnificativă ($p>0,05$) în morbiditatea prin HVC între femei și bărbați în dependență de calea posibilă de transmitere a infecției HIV. Datele obținute în studiul nostru privind repartizarea cazurilor de HVC la pacienți infectați cu HIV în funcție de calea posibilă de transmitere corelează cu datele obținute de A. Tatal (2003) [2] și Rockstroh J et al. (2005) [17, 27] care demonstrează că HVC se întâlnește mai frecvent la pacienți cu HIV din grupul UDI, în special în țările Europei de Sud-Est.

Numărul sporit de cazuri de HVC înregistrate la UDI posibil se explică prin faptul că drogarea intravenoasă constituie calea principală de transmitere a HVC și viceversa – calea sexuală de transmitere nu este caracteristică pentru HVC [20, 27].

Tabelul 2 Seroprevalența anti-HVC la pacienții cu HIV în funcție de căile posibile de transmitere a infecției HIV

Persoanele infectate cu HIV								
grupe	Rezultat	Examinați la AgHBs și anti-HCV	AgHBs și anti-HCV		anti-HCV		anti-HVC total	
			Abs	M±m %	Abs	M±m %	abs	M±m %
UDI		255	47	18,4±2,4	184	72,1±2,8	231	90,6±1,8
Calea sexuală		266	15	5,6±1,4	60	22,6±2,5	75	28,2±2,7
Calea verticală		20	-	-	4	20±8,9	4	20±8,9
Calea nedeterminată		33	3	9,1±5,0	14	42,4±8,6	17	51,5±8,7

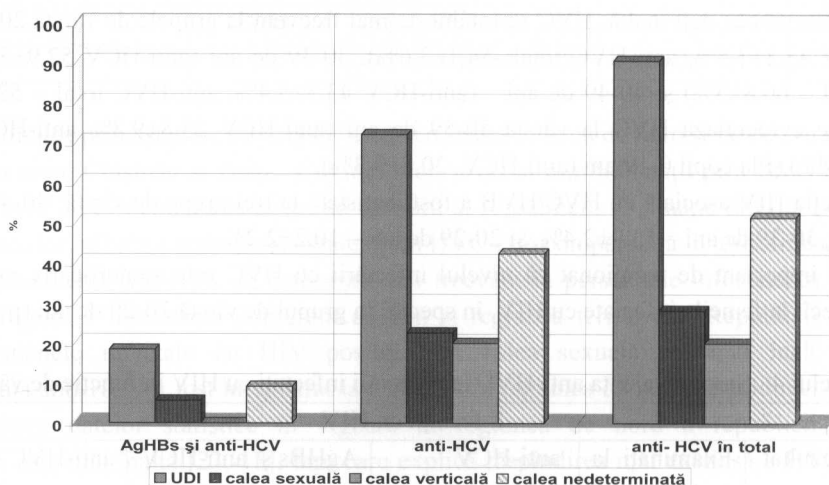


Fig. 2 Seroprevalența anti-HVC la pacienți în funcție de căile posibile de transmitere a infecției cu virusul HIV

Distribuția cazurilor de HVC la pacienții infectați cu HIV în funcție de gen este prezentată în tabelul 3. A fost evidențiat faptul că HVC se întâlnește semnificativ ($p=0,01$) mai frecvent la bărbați ($51,5\pm 2,8\%$, anti-HVC total – $66,9\pm 2,6\%$) decât la femeile (anti-HCV $38\pm 3,06\%$, anti-HVC total - $44\pm 3,1\%$). Infecția mixtă HVC/HVB se evidențiază mai mult la bărbați ($15,4\pm 2\%$) comparativ cu femeile, la care acest indice constituie $6,0\pm 1,5\%$.

Tabelul 3 Seroprevalența anti-HVC la pacienții infectați de HIV în funcție de gen

Infecții cu HIV							
Rezultat gen	Examinați la AgHBs și anti- HCV	anti-HCV		AgHBs și anti- HCV		anti-HVC total	
		Abs	M±m %	Abs	M±m %	Abs	M±m %
Barbați	324	167	51,5±2,8	50	15,4±2	217	66,9±2,6
Femei	250	95	38±3,06	15	6±1,5	110	44±3,1

HVC este răspândită mai frecvent printre UDI. Majoritatea UDI din pacienții infectați cu HIV sunt bărbați, din această cauză HVC se întâlnește mai frecvent la bărbații infectați cu HIV. Femeile mai frecvent se infectează cu HIV pe cale sexuală și din aceste considerente la ele nivelul de răspândire a infecției HIV/HVC este mai redus decât la bărbați.

Distribuția cazurilor de HVC la pacienții infectați cu HIV în funcție de vârstă la momentul examinării este prezentată în tabelul 4, care demonstrează că cazuri de HVC au fost înregistrate în toate grupele de vârstă.

În structura de vârstă a bolnavilor de HIV asociată cu HVC ponderea persoanelor adulte (20-49 ani) este cea mai înaltă. HVC se întâlnește mai frecvent la grupele de vârstă 20-29 de ani (anti-HCV 43,8±3,5%, anti-HVC total -54,1±3,6%), 30-39 de ani (anti-HCV 52,9±3,2%, anti-HVC total - 66,8±3%) și 40-49 de ani (anti-HCV 43,3±5,4%, anti-HVC total - 52,2±5,3%). Mai rar se evidențiază HVC la vârstă 50-59 de ani (anti-HCV 23,8±9,3% anti-HVC total - 42,8±10,8%) și la copiii 0-19 ani (anti-HCV 20,8±9,3%).

Infecția HIV asociată cu HVC/HVB a fost depistată la trei grupe de vârstă: 40-49 de ani - 8,9±3,0%, 30-39 de ani - 13,9±2,4%, și 20-29 de ani - 10,2±2,2%.

Este important de menționat că nivelul infectării cu HVC este semnificativ mai înalt la bărbații decât la femeile infectate cu HIV, în special în grupul de vârstă 20-29 de ani (p=0,001).

Tabelul 4 Seroprevalența anti-HVC la pacienții infectați cu HIV în funcție de vârstă.

Infecții cu HIV							
Rezultat Vârstă	Examinați la AgHBs și anti-HCV	anti-HCV		AgHBs și anti-HCV		anti-HVC total	
		abs	M±m %	abs	M±m %	abs	M±m %
0-19 ani	21	5	20,8±9,3	0	0	5	20,8±9,3
20-29 ani	196	86	43,8±3,5	20	10,2±2,2	106	54,1±3,6
30-39 ani	238	126	52,9±3,2	33	13,9±2,4	159	66,8±3
40-49 ani	90	39	43,3±5,4	8	8,9±3,0	47	52,2±5,3
50-59 ani	21	5	23,8±9,3	4	19,04±8,6	9	42,8±10,8
>60 ani	5	1	20±8,7	1	20±8,7	2	40±7,1

Analiza datelor privind distribuția hepatitelor virale B și C la pacienții infectați cu HIV în funcție de zonele teritoriale demonstrează că distribuția cazurilor de HVC este neomogenă (tabelul 5). Morbiditatea prin asociere HIV/HVC este mai înaltă în zona de nord (anti-HVC 53,9±3,3%, anti-HVC total - 65,3±3,1%), inclusiv mun. Bălți (anti-HVC 61,9±4%, anti-HVC total - 75,5±3,5%), în centrul Republicii (42,5±3,2%, anti-HVC total - 52,3±3,2%), inclusiv în

mun. Chișinău (anti-HVC 53,7±3,9%, anti-HVC total – 67,1±3,7%). În zona de sud a țării și în Transnistria, HVC se întâlnește mai rar la persoanele infectate cu HIV: regiunea de sud - anti-HVC - 30,6±5,8%, Anti-HCV total - 46,7±6,3%, în Transnistria - anti-HVC - 40,8±7 %, Anti-HCV total - 53,1±7,1 %.

Tabelul 5 Seroprevalența anti-HVC la pacienții HIV infectați în funcție de regiunile teritoriale ale Republicii Moldova

Infecții cu HIV								
teritoriul	Rezultat	Examinați la AgHBs și anti-HCV	anti-HVC		anti-HVC și AgHBs		anti-HCV total	
			abs	M±m %	abs	M±m %	abs	M±m %
Nord inclusiv Bălți		228	123	53,9±3,3	26	11,4±2,1	149	65,3±3,1
Centru inclusiv Chișinău		235	100	42,5±3,2	23	9,7±1,9	123	52,3±3,2
Sud		62	19	30,6±5,8	10	16,1±4,7	29	46,7±6,3
Transnistria		49	20	40,8±7	6	12,2±4,6	26	53,1±7,1
Total RM		574	262	45,6±2,1	65	11,3±1,3	327	56,9±2
Chișinău		164	88	53,7±3,9	22	13,4±2,6	110	67,1±3,7
Bălți		147	91	61,9±4	20	13,6±2,8	111	75,5±3,5

Morbiditatea prin asociere HIV/HVC este mai înaltă în zona de nord și de centru republicii, în special în mun. Chișinău și Bălți. Cel mai înalt nivel al morbidității prin HVC la bărbații infectați cu HIV se evidențiază în teritoriul de nord al Republicii. O situație diferită s-a creat în rîndurile femeilor infectate unde morbiditatea prin HVC este comparabilă în teritoriile de nord și de centru. Marcherul anti-HCV se întâlnește mai frecvent la persoanele infectate cu HIV prin utilizarea drogurilor injectabile indiferent de gen și regiunea teritoriului Republicii Moldova. Printre persoanele infectate cu HIV posibil prin calea sexuală cel mai înalt nivel de seroprevalență anti-HCV a fost înregistrat la bărbații din regiunea de nord a Moldovei și în mun. Bălți. Conform datelor statistice în vigoare în regiunea de nord a republicii incidența narcomaniei este mai înaltă [23, 13], fapt care explică răspîndirea mai extinsă a HVC în acest teritoriu.

Particularitățile epidemiologice ale hepatitei virale B la persoanele infectate cu HIV.

Rezultatele obținute demonstrează că seroprevalența prin AgHBs este sporită comparativ cu acest indice în rîndurile populației generale (2-8%): 9,9% din pacienții testați au avut markerii AgHBs, iar cota totală a celor infectați cu virusul HVB constituie: AgHBs total – 21,2%. În tabelul 6 sunt prezentate date privind nivelul de infectare cu hepatita virală B a pacienților infectați cu virusul HIV. Morbiditatea înaltă prin infecția mixtă HIV/HVB se explică prin căile comune de transmitere a acestor viruși hemotransmisibili.

Tabelul 6 Nivelul de infectare a pacienților cu HIV cu virusurile hepatitelor virale B și C.

Infecții cu HIV				
Rezultate Indicele	Examinați la AgHBs și anti-HVC	AgHBs	AgHBs și anti- HCV	AgHBs în total
Numărul de pacienți	574	57	65	122
Seroprevalența, %		9,9	11,3	21,2

Răspândirea HVB la pacienții infectați cu HIV este mai scăzută decât a HVC dar totuși este sporită în comparație cu nivelul de infectare cu virusul hepatitei B a populației generale. Nivelul de morbiditate prin HVB mai redus comparativ cu HVC poate fi explicat prin faptul că pacienții cu HIV primesc tratament antiretroviral, inclusiv cu lamivudină, care micșorează posibilitatea de transmitere a virusului hepatitei B. De asemenea, poate fi luat în considerație faptul că o parte din pacienți deja au fost vaccinați contra hepatitei virale B.

Analiza distribuției cazurilor de HVB la pacienți cu HIV în funcție de căile posibile de transmitere a infecției HIV este prezentată în tabelul 7, unde markerul AgHBs înregistrat separat se evidențiază mai frecvent la pacienții cu HIV în grupul persoanelor infectate pe cale sexuală—16,2±2,3%. Seroprevalența prin AgHBs înregistrată separat la pacienții din grupa UDI constituie 3,5±1,15% din numărul total de pacienți din grupa respectivă. Hepatita virală B separat, se întâlnește aproximativ de 4 ori mai des la cei infectați cu HIV pe cale sexuală, decât la persoanele utilizatoare de droguri intravenoase. Datele privind totalul persoanelor infectate cu HVB (AgHBs total) demonstrează că nivelul de infectare cu HVB este înalt atât între UDI (21,9±2,6%) cât și între persoanele infectate cu HIV prin calea sexuală (21,8±2,5%). Infecția mixtă HVC și HVB la pacienții infectați cu HIV din grupa UDI se întâlnește mai frecvent comparativ cu alte grupe de pacienți, în special, în grupul de persoane infectate cu HIV pe cale sexuală (5,6±1,4%), ($p=0,001$) și constituie 18,4±2,4% din numărul UDI infectați cu HIV. O parte din pacienți, la care nu a fost determinată posibila cale de transmitere, autorul i-a inclus într-o categorie separată: infectați pe cale nedeterminată. În această categorie de pacienți repartizarea morbidității prin hepatita virală B a constituit: AgHBs – 12,1±5,7%, AgHBs total – 21,2±7,1%. Cota cazurilor de infecție mixtă HVC/HVB constituie 9,1±5,0% din numărul total de pacienți infectați cu HIV prin calea de transmitere nedeterminată. Din 20 copiii infectați cu HIV de la mame pozitive markerul AgHBs al hepatitei virale B a fost evidențiat la 1 copil. Morbiditatea prin HVB este determinată în primul rând de transmiterea sexuală și se întâlnește mai frecvent la pacienții infectați cu HIV prin contact heterosexual, în special în regiunile cu endemicitate înaltă [22, 14, 5].

Tabelul 7 Seroprevalența AgHBs la pacienții cu HIV în funcție de căile posibile de transmitere a infecției HIV

Persoanele infectate cu HIV							
Rezultat grupe	Examinați la AgHBs și anti-HCV	AgHBs		AgHBs total		AgHBs și anti- HCV	
		abs	M±m %	abs	M±m %	abs	M±m %
UDI	255	9	3,5±1,15	56	21,9±2,6	47	18,4±2,4
Cale sexuală	266	43	16,2±2,3	58	21,8±2,5	15	5,6±1,4
Cale verticală	20	1	5±4,8	1	5±4,8	-	-
Cale nedeterminată	33	4	12,1±5,7	7	21,2±7,1	3	9,1±5,0

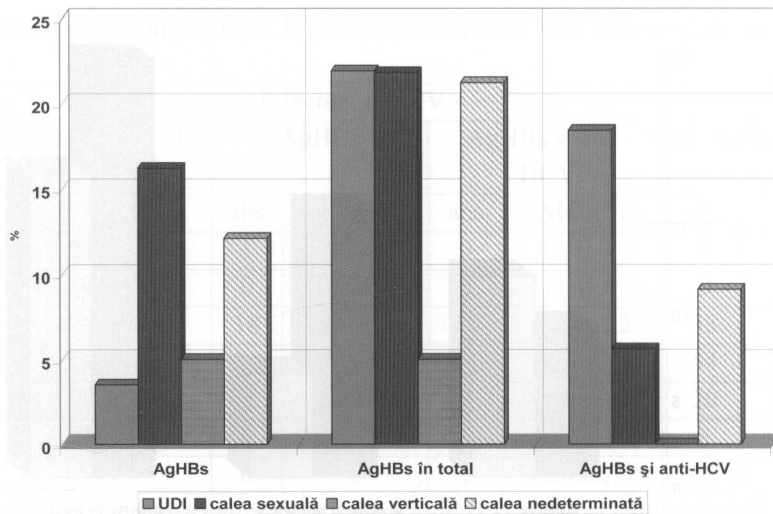


Fig. 3 Seroprevalența AgHBs la pacienții cu HIV în funcție de căile posibile de transmitere a infecției HIV

Distribuția cazurilor de HVB și C la pacienții infectați cu virusul HIV în funcție de gen este prezentată în Tabelul 8 și fig. 4.

Tabelul 8 Seroprevalența AgHBs la pacienții infectați cu HIV în funcție de sex

		Infecții cu HIV					
Rezultat \ Sex	Examinați la AgHBs și anti-HCV	AgHBs		AgHBs și anti-HCV		AgHBs total	
		abs	M±m %	abs	M±m %	abs	M±m %
Barbați	324	28	8,6±1,6	50	15,4±2,0	78	24,1±2,4
Femei	250	29	11,6±2,03	15	6,0±1,5	44	17,6±2,4

AgHBs se întâlnește într-o frecvență comparabilă ($p > 0,05$) la femeii ($11,6 \pm 2,03\%$) și bărbați ($8,6 \pm 1,6\%$). Infecția mixtă HVC/HVB se evidențiază preponderent la bărbați ($15,4 \pm 2,0\%$) comparativ cu femeile, la care acest indice constituie $6,0 \pm 1,5\%$.

HVB este răspândită cu o frecvență comparabilă între femeii și bărbați în populația generală, aceeași situație este caracteristică și pentru persoanele infectate cu HIV.

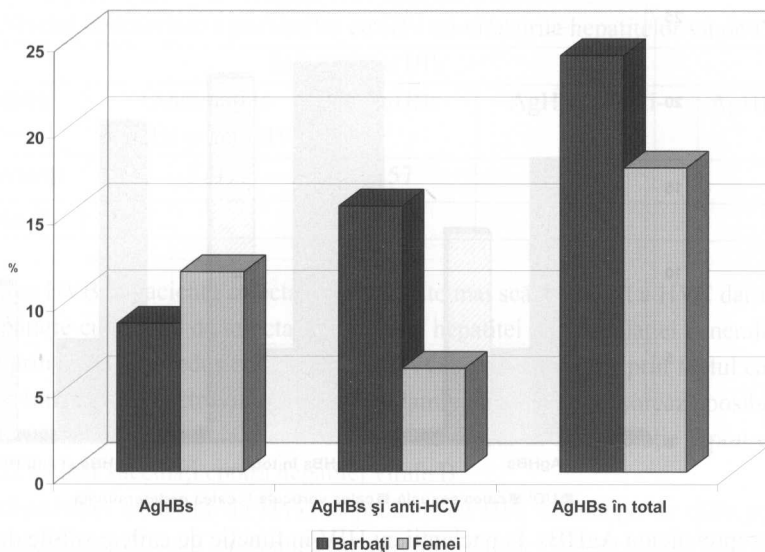


Fig. 4 Seroprevalența AgHBs la pacienții infectați cu HIV în funcție de sex

Informația privind distribuția cazurilor de HVB și HVC la pacienții infectați cu HIV în funcție de vârstă la momentul examinării, este prezentată în tabelul 9, care demonstrează că asemenea cazuri de HVB au fost înregistrate în toate grupele de vârstă.

În structura de vârstă a bolnavilor de HIV asociată cu HVB ponderea persoanelor adulte (20-49 ani) este cea mai înaltă și constituie 98%. Marcherul AgHBs se întâlnește mai frecvent în grupele de vârstă 20-29 de ani (AgHBs - $9,1 \pm 2,1\%$, AgHBs total - $19,4 \pm 2,8\%$), 30-39 de ani (AgHBs - $8,8 \pm 1,8\%$, AgHBs total - $22,7 \pm 2,7\%$) și 40-49 de ani (AgHBs - $13,3 \pm 3,6\%$, AgHBs total - $22,2 \pm 4,3\%$). Frecvent se evidențiază HVB la persoanele cu vârsta cuprinsă între 50-59 de ani (AgHBs - $19,04 \pm 8,6\%$, AgHBs total - $38,1 \pm 10,6\%$). La copii de 0-14 ani, din 20 persoane numai una a fost evidențiată cu AgHBs ($4,8 \pm 4,7\%$).

În structura de vârstă a pacienților infectați cu HIV în asociere cu hepatita virală B se observă o predominare a persoanelor adulte (20-59 de ani). Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că la adulți riscul de infectare este mai sporit, deoarece la acest contingent toate căile de contractare a acestor infecții sunt mai exprimate. Morbiditatea prin HVB la vârsta de 20-29 ani este nesemnificativ scăzută comparativ cu grupul de vârstă 40-49 de ani, posibil din cauza exprimării mai rare a căilor de transmitere a HVB.

Nivelul infectării cu virusul HVB nu diferă semnificativ la bărbații și femeile infectate cu HIV în dependență de vârstă ($p > 0,05$). Analiza datelor obținute demonstrează că nivelul morbidității prin HVB este mai înalt la femeile și bărbații adulți infectați cu HIV din grupul de transmiterea virusului prin calea sexuală decât la femeile și bărbații infectați cu HIV prin UDI.

Tabelul 9 Seroprevalența AgHBs la pacienții infectați cu HIV în funcție de vârstă.

Infecții cu HIV							
Rezultat Vârstă	Examinați la AgHBs și anti-HCV	AgHBs		AgHBs și anti-HCV		AgHBs total	
		abs	M±m %	abs	M±m %	abs	M±m %
0-14 ani	21	1	4,8±4,7	0	0	1	4,8±4,7
15-19 ani	3	0	0	0	0	0	0
20-29 ani	196	18	9,1±2,1	20	10,2±2,2	38	19,4±2,8
30-39 ani	238	21	8,8±1,8	33	13,9±2,4	54	22,7±2,7
40-49 ani	90	12	13,3±3,6	8	8,9±3,0	20	22,2±4,3
50-59 ani	21	4	19,04±8,6	4	19,04±8,6	8	38,1±10,6
>60	5	0	0	1	20±8,7	1	20±8,7

Analiza datelor privind distribuția hepatitelor virale B și C la pacienții infectați cu HIV în funcție de zonele teritoriale demonstrează că distribuția cazurilor de HVC este neomogenă (tabelul 10).

Morbiditatea prin asociere HIV/HVB este mai înaltă în zona de centru (AgHBs - 15,3±2,3%, AgHBs total - 25,1±2,8%), inclusiv în mun. Chișinău (AgHBs - 12,1±2,5%, AgHBs total - 25,6±3,4%) un nivel mai scăzut s-a evidențiat în Transnistria (AgHBs - 8,1±3,4%, Ag HBs total - 20,4±5,7%), în zona de nord (AgHBs - 6,1±1,6%, AgHBs total - 17,5±2,5%) inclusiv în mun. Bălți (AgHBs - 4,1±1,6%, AgHBs total - 17,7±3,1%) și în zona de sud a țării (AgHBs - 4,8±2,7%, Ag HBs total - 20,9±5,1%).

Tabelul 10 Seroprevalența AgHBs la pacienții HIV infectați în funcție de teritoriul Republicii Moldova

Infecții cu HIV							
Rezultat teritoriul	Examinați la AgHBs și anti-HCV	Pozitivi la AgHBs		Pozitivi la anti-HVC și AgHBs		AgHBs total	
		abs	M±m %	abs	M±m %	abs	M±m %
Nord inclusiv Bălți	228	14	6,1±1,6	26	11,4±2,1	40	17,5±2,5
Centru inclusiv Chișinău	235	36	15,3±2,3	23	9,7±1,9	59	25,1±2,8
Sud	62	3	4,8±2,7	10	16,1±4,7	13	20,9±5,1
Transnistria	49	4	8,1±3,4	6	12,2±4,6	10	20,4±5,7
Total RM	574	57	9,9±1,2	65	11,3±1,3	122	21,2±1,7
Chișinău	164	20	12,1±2,5	22	13,4±2,6	42	25,6±3,4
Bălți	147	6	4,1±1,6	20	13,6±2,8	26	17,7±3,1

Morbiditatea prin asociere HIV/HVB este mai înaltă în zona de centru a Republicii, în special în mun. Chișinău. Cel mai sporit nivel al morbidității prin HVB la bărbații infectați cu HIV se evidențiază în teritoriul de centru al Republicii, diferind semnificativ de regiunile de sud și nord. Nivelul de asociere al infecției HIV cu HVC/HVB este comparabil pentru toate zonele țării, cu excepția celei de sud, unde morbiditatea prin asociere a acestor infecții este foarte înaltă (16,1±4,7%).

Concluzii și recomandări

1. Rezultatele obținute demonstrează că seroprevalența Anti-HCV la persoanele infectate cu HIV în Moldova constituie 45,6%. Cota totală a celor infectați cu virusul hepatitei virale C (inclusiv persoanele cu infecție separată și asociată cu virusurile hepatitelor B și C) constituie 56,9%. Seroprevalența AgHBs la persoanele infectate cu HIV în Moldova constituie 9,9%, iar cota totală a celor infectați cu virusul hepatitei virale B (inclusiv persoanele infectate separat și asociat cu virusurile hepatitelor B și C) constituie 21,2%.
2. Morbiditatea prin HVC înregistrată de autor separat și în asocieră cu HVB se evidențiază semnificativ ($p=0,001$) mai frecvent în grupul persoanelor UDI ($90,6\pm 1,8\%$) decât în grupul persoanelor posibil infectate prin calea sexuală ($28,2\pm 2,7\%$). Nu există diferența semnificativă în morbiditatea prin HVC între femei și bărbați în dependență de calea posibilă de transmitere a infecției HIV ($p>0,05$). Analiza repartizării cazurilor de HVB la pacienți cu HIV în funcție de căile posibile de transmitere a infecției HIV demonstrează că HVB separat se întâlnește aproximativ de 4 ori mai des la cei infectați cu HIV pe cale sexuală ($16,2\pm 2,3\%$), decât la persoanele utilizatoare de droguri intravenoase ($3,5\pm 1,15\%$). Datele privind totalul persoanelor infectate cu HVB (AgHBs total) au permis autorului să pună în evidență că nivelul de infectare cu HVB este înalt atât printre UDI ($21,9\pm 2,6\%$) cât și printre persoanele infectate cu HIV prin calea sexuală ($21,8\pm 2,5\%$) ($p>0,05$).
3. În structura de vîrstă a bolnavilor de HIV asociată cu HVC, precum și a bolnavilor de HIV asociată cu HVB, ponderea persoanelor adulte (20 – 49 de ani) este cea mai înaltă. Nivelul infectării cu HVC este semnificativ mai înalt la bărbați decât la femeile infectate cu HIV ($p=0,001$) în special în grupul de vîrstă 20-39 de ani. Analiza datelor obținute demonstrează că nivelul morbidității prin HVB este mai înalt la femeile ($17,02\pm 5,5\%$) și bărbații ($28,1\pm 7,9\%$) infectați cu HIV în grupul cu transmiterea virusului prin calea sexuală decât la femeile ($4,3\pm 4,2\%$) și bărbații ($5,8\pm 2,3\%$) infectați cu HIV prin UDI ($p=0,01$).
4. HVC se întâlnește semnificativ ($p=0,001$) mai frecvent la bărbați decât la femei, circumstanțe care se explică prin prevalența mai înaltă de UDI între bărbați. Marcherul virusului hepatitei virale B AgHBs se întâlnește într-o frecvență comparabilă ($p>0,05$) la bărbați și la femei infectați cu HIV. Infecția mixtă HVB/HVC este răspîndită semnificativ ($p=0,01$) mai frecvent la bărbați infectați cu HIV ($15,4\pm 2,0\%$) decât la femei ($6,0\pm 1,5\%$).
5. Morbiditatea prin asocieră HIV/HVC este mai înaltă în zona de nord ($65,3\pm 3,1\%$) și de centru a Republicii ($52,3\pm 3,2\%$), în special în mun. Chișinău ($67,1\pm 3,7\%$) și Bălți ($75,5\pm 3,5\%$). Cel mai sporit nivel al morbidității prin HVC la bărbații infectați cu HIV se evidențiază în teritoriul de nord al Republicii ($78,9\pm 3,6\%$). O situație diferită s-a creat în rîndurile femeilor infectate, unde morbiditatea prin HVC este comparabilă în teritoriile de nord ($47,4\pm 4,9\%$) și de centru ($45,6\pm 5,2\%$). Marcherul anti-HCV se întâlnește mai frecvent la persoanele infectate cu HIV prin utilizarea drogurilor injectabile indiferent de gen și regiunea teritoriului Republicii Moldova. Printre persoanele infectate cu HIV posibil prin calea sexuală cel mai înalt nivel de seroprevalență anti-HCV a fost înregistrat de către autor la bărbații din regiunea de nord a Moldovei ($51,5\pm 8,7\%$) și în mun. Bălți ($80,0\pm 9,8\%$). Morbiditatea la persoanele infectate cu HIV în asocieră cu HIV/HVB este mai înaltă în zona de centru a republicii, în special în mun. Chișinău. Cel mai sporit nivel al morbidității prin HVB la bărbații infectați cu HIV se evidențiază în teritoriul de centru al Republicii ($13,9\pm 2,9\%$), diferințindu-se semnificativ ($p=0,05$) de regiunile de sud ($3,0\pm 2,7\%$) și nord ($3,9\pm 1,7\%$). Nivelul de asocieră al infecției HIV cu HVC/HVB este comparabil pentru toate zonele țării, cu excepția celei de sud, unde morbiditatea prin asocieră a acestor infecții este foarte înaltă ($16,1\pm 4,7\%$).

Determinarea și evaluarea particularităților epidemiologice ale infecției HIV asociate cu hepatitele virale B și C a permis realizarea perfecționării sistemului de supraveghere epidemiologică a acestor maladii care a fost implementată în Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 aprobat prin Hotărîrea Guvernului nr. 90 din 13 februarie 2012 (Monitorul Oficial Nr. 34-37 art. Nr : 115), după cum urmează:

1. În contingentele de risc sporit de infectare cu virusurile hepatitelor virale B și C, preconizate pentru vaccinare contra hepatitei virale B, au fost incluse persoanele infectate cu HIV;
2. Informarea permanentă a populației și în special a grupurilor de risc despre consecințele grave ale infecției asociate cu virusul HIV cu promovarea măsurilor de profilaxie specifică și nespecifică a hepatitelor virale parenterale, inclusiv HVB și HVC între persoanele infectate cu HIV a fost inclusă în compartimentul respectiv;
3. În categoria de grup cu risc sporit pentru diagnosticarea clinică și paraclinică a hepatitelor virale B și C au fost incluse persoanele infectate cu HIV;
4. Asigurarea tratamentului antiviral pacienților cu co-infecții HVC/HIV și HIV/HVB luând în considerație efectul cumulativ nefavorabil al acestor infecții;
5. Inițierea studiilor suplimentare privind influența hepatitelor virale B și C la persoanele infectate cu HIV asupra evoluției clinice a maladiei HIV/SIDA cu optimizarea măsurilor de supraveghere epidemiologică și răspuns.

BIBLIOGRAFIE

1. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. In: *Journal of Hepatology*, 2006, nr. 44, Suppl 1, p. S6–S9.
2. Andrew Talal, Opportunistic infections in HIV-infected individuals: hepatitis C virus, In: *The Lancet*, 2002, Vol 360, p. 584-586.
3. Christopher J Hoffmann, Chloe L Thio, Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa, In: *Lancet Infect Dis.*, 2007, nr. 7, p. 402–409.
4. Custer B et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. In: *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2004, nr. 38(10 Suppl), p. S158–S168.
5. Guriev V., Spinu C., Evaluation of epidemiological particularities of HIV infection associated with viral hepatitis B and C in the Republic of Moldova In: *HIV and AIDS review*, 2010 volume 9, number 4, p 97-100.
6. HIV Makes Hepatitis B Significantly More Lethal, In: *AIDS Weekly*, 2003, Vol. 360; p. 9349.
7. Hoffman C, Rockstroh JK. HIV, 2009, Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2009, 670 pp.
8. Joanna Lumb, HIV and hepatitis co-infection: a consensus for treatment? In: *The Lancet*, 2005, Vol. 5, p. 453-458.
9. Mark S. Sulkowski, et al, Hepatitis C and Progression of HIV Disease, In: *JAMA*, 2002, Vol 288, nr. 2, p. 199-206.
10. Maurizio Bonacini, MD; Massimo Puoti, MD Hepatitis C in Patients With Human Immunodeficiency Virus Infection Diagnosis, Natural History, Meta-analysis of Sexual and Vertical Transmission, and Therapeutic Issues. In: *Arch Intern Med*. 2000, nr.160, p.3365-3373.
11. Nadia Alatrakchi, Margaret James Koziel, A tale of two viruses: hepatitis C in the age of HAART, In: *The Lancet*, 2003, Vol. 362, p. 22.
12. Paula J. Lum, Patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. In: *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, nr.29, p.41–48.
13. Pîntea V. Hepatitele virale acute și cronice – actualități. Chișinău, 2009, 224 p.
14. Pîntea V., Spînu C., Luca Lucia, Transmiterea materno-fetală a infecției HIV și tratamentul profilactic. Chișinău, 2010, 95 p.
15. Pokrovsky, VV (ed.). HIV Infection and AIDS, 2nd edition, revised and expanded / Moscow: GEOTAR-Media, 2010 — 192 pp.
16. Richard J Lessells, Janice Main, Graham S Cooke, HIV and hepatitis B co-infection in Africa, In: *The Lancet*, 2008, Vol. 8, p. 208-213.
17. Rockstroh JK et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. In: *Journal of Infectious Diseases*, 2005, Vol.15, nr.192(6), p. 992–1002.

18. S. Gonzalez, A. Total, Hepatitis C virus in HIV – infected individuals: An Emergensi Comorbidity With Significant Indications. In: Seminars In Liver Disease, 2003, nr. 23(2), p. 149-166.
19. Salmon-Ceron D et al. Liver disease as a major cause of death among HIV-infected patients: roles of hepatitis C and B viruses and alcohol. In: Journal of Hepatology, 2005, nr. 42, p. 799–805.
20. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. In: Journal of Hepatology, 1996, nr.24(5), p.517–524.
21. Spînu C., Dmitrienco V., Guriev V., Importanța studierii asocierii infecției HIV cu hepatitele virale B și C In: Profilaxia maladiilor– garanția sănătății, p.179-180, Chișinău 2007.
22. Spînu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari Lilia, Hepatita virală B. Chișinău 2008. 200 p.
23. Spînu C., Guriev V., Asocierea infecției HIV cu hepatitele virale B și C. Aspecte epidemiologice, imunologice și de profilaxie. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2008, nr. 3(17), p 110-118.
24. Spînu C., Guriev V., Dmitrienco V., Aspecte epidemiologice ale infecției HIV asociate cu hepatitele virale B și C în dependența de stadiile clinice HIV. In: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, 2010, nr. 5(28), p 35-39.
25. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection In: Journal of Hepatology, v.48, 2008 pp. 353-367.
26. Thio C. Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. In: Seminars in Liver Disease, 2003, nr. 23, p.125–136.
27. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для европейского региона ВОЗ. Копенгаген, 2009, 553 с.
28. Стивен Дж. Росси, Пол А. Волбердинг, Тереза Л. Рай, Повышает ли инфекция, вызванная вирусом гепатита С, риск прогрессирования ВИЧ-инфекции? AIDS Foundation East-West – AFEW, сборник статей Киев, 2004, с. 117-123.

CAPITOLUL VII

7. OPTIMIZAREA SUPRAVEGHERII EPIDEMIOLOGICE A HEPATITELOR VIRALE PARENTERALE ACUTE ȘI CRONICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Constantin Rîmiș

7.1 Sistemul general de supraveghere a maladiilor transmisibile

Controlul eficient al bolilor transmisibile se bazează pe eficiența sistemului de supraveghere epidemiologică. Un sistem de supraveghere funcțional la nivel național este bazat pe realizarea acțiunilor de prevenire și control al bolilor transmisibile prioritare. Obiectivele supravegheții epidemiologice constau în stabilirea particularităților și evoluției procesului epidemic în funcție de componentele de bază (timp, loc, persoană); stabilirea cauzelor și condițiilor apariției cazurilor de boală, depistarea izbucnirilor epidemice și prognozarea evoluției lor; monitorizarea realizării programelor naționale de control al maladiilor; evaluarea eficacității măsurilor de prevenire și control.

Un rol important în sistemul de supraveghere îl deține planificarea. Pentru implementarea unui sistem eficient de supraveghere este important de stabilit obiectivele și de efectuat prioritizarea bolilor infecțioase cu elaborarea și aprobarea definițiilor de caz. De asemenea este important de stabilit și aprobat sursele, metodele și mecanismele de colectare, analiză și retro-informare a datelor și realizarea monitorizării funcționării sistemului. Informația obținută stă la baza deciziilor privind acțiunile ulterioare și include stabilirea priorităților, planificarea, mobilizarea și alocarea resurselor, prognozarea și depistarea precoce a epidemiilor, precum și monitorizarea și evaluare programelor de prevenire și control a bolilor.

Conform recomandărilor OMS un sistem de supraveghere care funcționează bine la nivel de țară, formează baza unui sistem eficient la nivel regional și global pentru prevenirea și controlul bolilor transmisibile. Componentele de bază ale unui sistem de supraveghere includ un serviciu de supraveghere cu personalul motivat profesional, definiții de caz stabilite pentru maladiile prioritare, o rețea modernizată de laboratoare și o rețea dezvoltată de comunicare și retro-informare.

Majoritatea țărilor din lume realizează activități de supraveghere a bolilor infecțioase pentru a monitoriza maladiile cu impact major, pentru a detecta izbucnirile epidemic și evaluarea realizării obiectivelor stabilite la nivel național și internațional. Eficiența sistemelor de supraveghere epidemiologică diferă de la țară la țară. Unele state au creat sisteme de informare electronica separate, altele integrate în sistemul de sănătate general, în altele, activitățile de supraveghere nu sunt bazate pe datele statistice, deoarece se acumulează numai la nivel central, fără fi efectuată o prioritizare, analiză și retro-informare.

În Republica Moldova funcția de bază a supravegheții de stat a sănătății publice prevede activități întreprinse în numele statului, orientate spre colectarea continuă, analiza, interpretarea și difuzarea datelor privind starea de sănătate a populației și factorii care o determină, precum și activitățile controlului de stat în sănătatea publică, în baza cărora sunt identificate prioritățile de sănătate publică și instituite măsuri de sănătate publică. Serviciul de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice (SSSSP) este autoritatea competentă pentru supravegherea de stat a sănătății publice, fiind subordonat Ministerului Sănătății și funcționează în baza Legii privind supravegherea de stat a sănătății publice nr. 10-XVI din 03.02.2009 (*Monitorul Oficial*

nr.67/183 din 03.04.2009) și Hotărârii Guvernului Republicii Moldova nr. 384 din 12.05.2010 "Cu privire la Serviciul de Supraveghere de Stat a Sănătății Publice" (*Monitorul Oficial Nr. 78-80 art. Nr: 455 din 21.05.2010*).

Sistemul de evidență și raportare a bolilor infecțioase și parazitare are drept scop depistarea precoce a cazurilor și/sau suspecților de o boală infecțioasă, în scopul direcționării măsurilor de prevenire și control pentru întreruperea transmiterii infecției, localizarea și lichidarea focarelor epidemice. Apariția în ultimii ani a unor infecții noi (sindromul acut respirator sever, gripa aviară etc.), agravarea situației epidemice la tuberculoză, HIV/SIDA, infecții cu transmitere sexuală, malarie etc., creșterea considerabilă a riscului apariției cazurilor de bioterorism cu aplicarea agenților microbieni extrem de periculoși, soldate cu un important impact social și economic au contribuit la recunoașterea internațională a pericolului bolilor infecțioase pentru stabilitatea și bunăstarea societății. Întru optimizarea supravegherii epidemiologice a evenimentelor de sănătate publică la nivel global, Organizația Mondială a Sănătății a elaborat un nou Regulament Medico - Sanitar Internațional, intrat în vigoare la 15 iunie 2007. Acest document stabilește principiile și modalitatea de prevenirea și controlul eficient al răspândirii internaționale a bolilor infecțioase, fortificarea sistemelor naționale de supraveghere pentru a depista, raporta, izola, confirma apariția și/sau răspândirea agenților patogeni care prezintă un grad sporit de pericol pentru sănătatea publică și comerțul internațional, precum și organizarea măsurilor adecvate de răspuns.

În scopul armonizării sistemului național de supraveghere epidemiologică a bolilor transmisibile la rigorile sistemului Comunitar European, stabilite prin Decizia Parlamentului European și Consiliul Uniunii Europene nr. 2119/98/EC, Deciziile Comisiei Comunităților Europene nr. 2000/96/EC, 2002/253/EC, 2003/542/EC a fost elaborată și aprobată lista bolilor transmisibile și problemelor speciale de sănătate aflate sub supraveghere în Republica Moldova cu definițiile de caz pentru fiecare nosologie (anexa nr.1 a ordinului MS RM nr. 385 din 12.10.2007 "Cu privire la aprobarea definițiilor de caz pentru diagnosticul, evidența și raportarea bolilor transmisibile în Republica Moldova").

Evidența și raportarea bolilor infecțioase și parazitare este o activitate obligatorie pentru toate instituțiile medico-sanitare IMS și lucrătorii medicali din Republica Moldova. În conformitate cu legislația națională, indiferent de apartenență și forma de proprietate, IMS est obligată ca, în caz de depistare și / sau suspecții la o boală infecțioasă să prezinte informația urgentă SSSSP (timp de 24 ore). Informația urgentă se transmite prin întocmirea fișei de notificare urgentă despre depistarea cazului de boala infecțioasă, intoxicație, toxicoinfecție alimentară și/sau profesională acută, reacție adversă după administrarea preparatelor imunobiologice – formularul 058/e (*actualizat și reaprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 13 din 11.01.2011*). Informația din fișa nr. 058/e poate fi transmisă prin telefon, fax, poșta electronică, curier sau poștă (în ultimul caz se transmit urgent datele esențiale prin telefon). De asemenea, în fiecare IMS, cazul de boală infecțioasă, inclusiv portaj ai agenților cauzali, se înregistrează în registrul de evidență a bolilor infecțioase - formularul 060/e (*reaprobat prin ordinul MS nr. 828 din 31.10.2011 "Cu privire la aprobarea formularelor de evidență primară"*). În centrele de sănătate publică (CSP) teritorial, fiecare caz declarat se înregistrează, de asemenea în registrul de evidență a bolilor infecțioase - formularul 060/e. Concomitent, IMS informează despre orice eveniment de sănătate publică în SAE - sistemul de alertă epidemiologică (*aprobat prin Dispoziția MS RM nr. 477 – d din 31.07.2009 "Cu privire la*

lansarea în exploatare experimentală a Sistemului electronic de supraveghere a bolilor contagioase”).

La înregistrarea cazului de boală transmisibilă se inițiază cercetarea epidemiologică a cazului cu îndeplinirea fișei de anchetare epidemiologică a focarului de boală infecțioasă nr. 362/e, iar în cazul hepatitelor virale B, C și D acute se întocmește formularul specific nr. 362-2/e (*reaprobate prin ordinul MS nr. 828 din 31.10.2011 "Cu privire la aprobarea formularelor de evidență primară"*).

Datele agregate privind numărul cazurilor de boli transmisibile cu diagnosticul stabilit sunt transmise lunar de către CSP teritorial la nivel național Centrului Național de Sănătate Publică (CNSP) prin completarea formularului statistic nr. 2 „Privind bolile infecțioase și parazitare” (*reaprobat prin ordinul Biroului Național de Statistică nr. 70 din 09 august 2011 „Cu privire la aprobarea formularelor (anchetelor) statistice” și ordinul MS RM nr. 904 din 23.11.2011 "Cu privire la întocmirea și prezentarea dărilor de seamă statistice medicale anuale de către instituțiile medico-sanitare pe anul 2011"*). Formularul nr. 2 este prezentat în format electronic cu dublarea obligatorie a formularului standard, semnat de conducătorul CSP teritorial sau a serviciului de sănătate publică departamental.

În cadrul CNSP, datele despre cazurile de boli infecțioase raportate, se generalizează, folosindu-se un program computerizat special, se analizează și se informează Ministerul Sănătății, alte instituții ale administrației publice centrale și locale, precum și retro-informarea instituțiilor teritoriale.

În situația în care sunt înregistrate cazuri de boli diareice acute consecutive (2 bolnavi și mai mulți) în limitele perioadei de incubație, corelate epidemiologic între ele, apărute în spitale; infecții toxico-septice corelate epidemiologic între ele la nou născuți, apărute în maternitate sau altă instituție medicală, 3 bolnavi și mai mulți; reacție adversă severă la administrarea preparatelor imunobiologice – fiecare caz; fiecare caz de deces în urma administrării medicamentelor, serurilor vaccinurilor, transfuziilor și altor proceduri intravenoase atunci se informează urgent direct CNSP și Ministerul Sănătății (*ordinul MS RM nr. 368 din 13.12.2004*).

7.2. Supravegherea epidemiologică specifică pentru hepatitele virale acute și cronice

În prezent la nivel mondial sânt cunoscute mai multe tipuri de virusuri hepatice (A, B, C, D, E, F, G, TTV, SEN-V etc.), care variază conform însușirilor lor biologice și patogenice. O importanță deosebită pentru supraveghere atât la nivel național cât și internațional constituie hepatita virală B, C și D (în co-infecție sau suprainfecție cu hepatita B). Optimizarea supravegherii epidemiologice a hepatitelor virale parenterale B, C și D acute și cronice constituie o prioritate pentru direcționarea și evaluarea activităților de prevenire și control în Republica Moldova.

În pofida faptului că, în Republica Moldova, indicele morbidității prin hepatita virală B acută s-a redus de la indicele morbidității prin hepatita virală B acută s-a redus de la 49,9 $\frac{0}{0000}$, înregistrate în anul 1994 (începutul vaccinării universale a nou-născuților), până la 2,6 $\frac{0}{0000}$ în anul 2011, prin hepatita virală C – respectiv de la 7,8 $\frac{0}{0000}$, în anul 1996 (an cu cea mai mare incidență a HVC) până la 1,5 $\frac{0}{0000}$ în anul 2011 și prin hepatita virală D (HVD) – de la 1,6 $\frac{0}{0000}$, în anul 1996 până la 0,2 în 2011, hepatitele virale B, C și D acute și cronice continuă să fie o problemă de sănătate publică importantă. Conform PN, actualmente Republica Moldova este

calificată ca o țară cu endemicitate medie prin HVB (frecvența decelării AgHBs variază în jur de 2-7 %, riscul de infectare pe parcursul vieții este de 20-60% pentru toate grupele de populație). În structura morbidității prin hepatitele virale acute hepatita virală A constituie 7,4%, hepatita virală B – 44,2%, hepatita virală C – 37,2%, hepatita virală D – 4,7% și hepatitele virale nedeterminate – 6,5%.

De menționat că, contrar evoluției procesului epidemic al hepatitelor virale acute care are tendințe de reducere, indicii morbidității prin hepatitele cornice demonstrează că în Republica Moldova situația epidemiologică prin aceste patologii este foarte gravă. Conform datelor statistice, în Republica Moldova se înregistrează anual circa 1700 de purtători ai AgHBs nou-depistați, 5000 de persoane cu hepatite cornice (HC) și ciroze hepatice (CH) de etiologie virală. În urma acestor complicații, în republică decedează anual circa 3000 de persoane. Ca urmare a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice, anual se înregistrează circa 200 de invalizi. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, Republica Moldova se află pe primul loc în lume după mortalitatea prin ciroze hepatice.

Lipsa vaccinului contra HVC la nivel mondial și măsurile ineficiente de control face situația epidemiologică prin această patologie în țară și mai gravă, ponderea infecției cu VHC în populația generală constituind circa 5,0 % iar la 4,3 % din donatorii voluntari de sânge se detectează anticorpi anti – HCV [3]. La rândul său, circa 80% din persoane care contractează hepatita virală C acută (HVC) nu manifestă clinic nici un simptom (OMS), iar evoluția spre cronicizare se constată la circa 90 % din persoanele infectate.

În pofida faptului, că virusul hepatitei virale D (VHD) este unul „defect” și poate produce proces infecțios doar în prezența antigenului de suprafață a VHB – AgHBs, această patologie, de asemenea, are o importanță semnificativă pentru sănătatea publică. OMS estimează anual în lume circa 10 milioane de persoane infectate cu VHD. Studiile epidemiologice contemporane, întreprinse în diverse zone geografice, au demonstrat, că asocierea între VHB și VHD este variabilă și constituie în medie 30,0 % (4). În Republica Moldova anti-HD sumar se înregistrează la circa 20,0 % din donatori de sânge – purtători de AgHBs [7].

Co-infecția cu HIV și hepatitele virale B, C și D constituie de asemenea o problemă actuală pentru sănătatea publică, fapt condiționat de acțiunea sinergică a acestor virusuri, care provoacă accelerarea procesului de afectare a ficatului, deja infectat cu virusurile hepatitelor virale. Conform datelor cercetărilor științifice, 10% dintre persoanele cu HIV sânt infectate și cu virusul hepatitei B, 45,6 % – cu virusul hepatitei C și 11,3% au infecția mixtă cu virusul hepatic B și C (PN).

La situația epidemiologică gravă prin hepatitele virale acute și cornice mai există și deficiențe la capitolul realizării măsurilor de prevenire și control. Astfel, actualmente, în Republica Moldova se constată o anchetare epidemiologică insuficientă a cazurilor de hepatită cronică și portaj cronic al virusurilor B și C, nerespectarea algoritmului standard de diagnostic de laborator, examinarea insuficientă a persoanelor contacte din focare la marcherii hepatitelor virale, acoperire insuficientă cu vaccin contra hepatitei B a contingentelor cu risc sporit, persistența riscului de transmitere în instituțiile medicale (60,2%), dintre care, mai frecvent, în caz de manipulații stomatologice (38,1%) și chirurgicale (21,7%).

Până în anul 2010 hepatitele virale parenterale cronice nu erau incluse în lista maladiilor transmisibile obligatorii pentru evidență și raportare. Astfel, CSP teritorial primea informația urgentă numai în cazul depistării sau suspectării hepatitei virale acute, iar datele despre cazurile de hepatită cronică erau prezentate în formă agregată Centrului de Management în Sănătate

Publică la sfârșitul anului. Această situație a condus la faptul că hepatitele virale parenterale cronice practic nu erau raportate și respectiv investigate epidemiologic. În acest context nu se respecta principiul sistemului de supraveghere care prevede colectarea datelor pentru a întreprinde acțiuni de răspuns.

Această situație a contribuit semnificativ la sporirea incidenței și prevalenței prin hepatite cronice în Republica Moldova. Analiza incidenței prin hepatite cronice în perioada anilor 2000 – 2011 demonstrează majorare evidentă a hepatitelor cronice de etiologie virală, de la 40 la 120 cazuri la 100 mii pop., respectiv.

Notificarea cazurilor

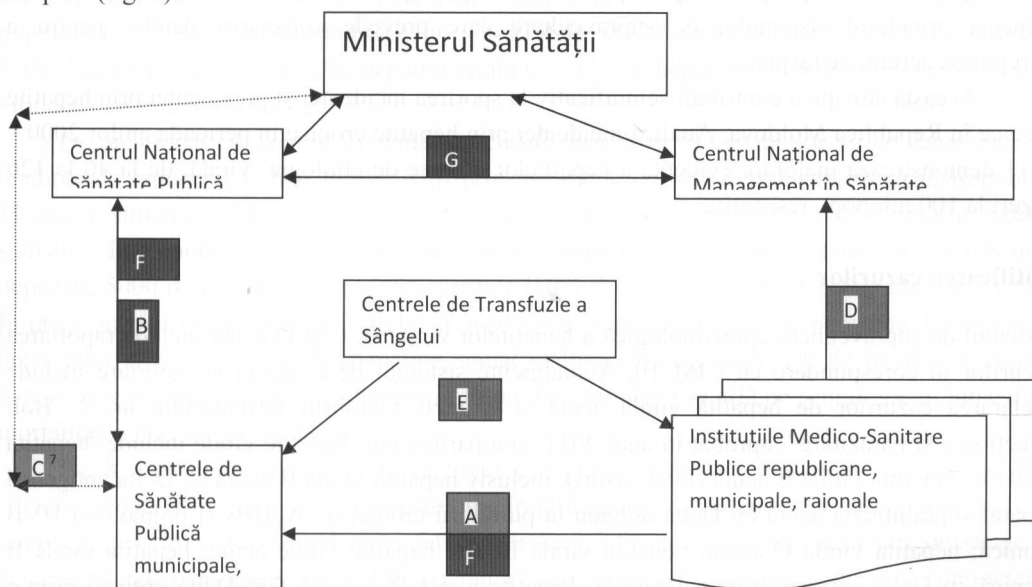
Sistemul de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D acute include raportarea cazurilor în corespundere cu CIM 10. Actualmente sistemul de evidență și raportare include declararea cazurilor de hepatită virală acută și cronice. Conform formularului nr. 2 "Boli infecțioase și parazitare", aprobat în anul 2011, compartimentul hepatite virale include: hepatita virală A; hepatita virală B acută (total cazuri), inclusiv hepatita virală B acută cu Delta antigen și separat suprainfecția acută cu Delta antigen la purtătorii cronici de AgHBs și bolnavi cu HVB cronică; hepatita virală C acută; hepatita virală E; alte hepatite virale acute; hepatita virală B cronică cu Delta antigen primar depistată; hepatita virală B cronică fără Delta antigen primar depistată; hepatita virală C cronică primar depistată; alte hepatite cronice primar depistate și purtătorii cronici de AgHBs primar depistați.

Cazurile de hepatite virale B, C și D acute sunt raportate sunt notificate în baza definițiilor de caz standard, nominal de către specialiștii asistenței medicale specializate conform formularului 058e „Fișa de notificare urgentă despre depistarea cazului de boală infecțioasă, intoxicație, toxicoinfecție alimentară și/sau profesională acută, reacție adversă după administrarea preparatelor imunobiologice", aprobat prin ordinul MS nr.13 din 11.01.2011, în sistemul informațional de supraveghere a bolilor transmisibile și pe suport de hârtie până la implementarea definitivă a sistemului informațional.

La înregistrarea cazului de hepatită virală parenterală acută și cronică trebuie să fie efectuată cercetarea epidemiologică prin colectarea anamnezei epidemiologice la patul bolnavului pentru a stabili sursa, mecanismul și factorii de transmitere a infecției precum și cercetarea focarului de infecție cu stabilirea persoanelor contacte și întreprinderea măsurilor profilactice și anti-epidemice pentru limitarea extinderii și lichidarea focarului. Cercetarea epidemiologică a cazului de hepatită virală B, C și D se efectuează de medicii epidemiologi din CSP teritoriale fiind completată „Fișa de anchetare epidemiologică a cazului de hepatită virală B, C și D acută" nr. 362-2/e (*aprobată prin ordinul MS nr. 828 din 31.10.2011 "Cu privire la aprobarea formularelor de evidență primară"*).

Toate cazurile de hepatită virală acute și cronice sau purtătorii de AgHBs se înregistrează în registrul de evidență a bolilor infecțioase (Formularul 60), cu număr epidemiologic. Despre cazul înregistrat se informează instituția medico-sanitară publică, Centrul Medicilor de Familie la locul de trai (evidență) și CSP teritorial (în caz că nu se află în teritoriul supravegheat de CSP care a primit informația despre cazul de boală), care îl înregistrează în registrele sale de evidență și efectuează examinarea și testarea contactaților, supravegherea medicală a bolnavului sau purtătorului cronic cu testarea repetată la 6 luni la prezența markerilor hepatitelor virale și analiza biochimică a sângelui.

Sistemul de supraveghere al hepatitelor virale B, C și D acute și cronice este un sistem complex (fig. 1).



- A. Informația urgentă formularul statistic nr. 058/e, timp de 24 ore.
 B. Raportul lunar date agregate despre cazurilor confirmate hepatite virale acute A, B C și D acute, formularul nr. 2.
 C. Informația urgentă despre cazurile de boli emergente sau erupții (*ordinul MS RM nr. 368 din 13.12.2004*).
 D. Raport anual. Darea de seamă statistică de ramură nr. 29 privind bolnavii cu hepatite cronice și cirozele hepatice.
 E. Informație despre persoanele depistate pozitiv la AgHBs și anti-HCV.
 F. Informație despre vaccinarea populației conform Programului Național de Imunizări.
 G. Buletinul statistic - indicatori de activitate a SSSSP.

Fig. 1. Fluxul de informație despre cazul de hepatitei virale acute și cronice B, C și D în Republica Moldova

Toate cazurile declarate de hepatite virale B, C și D acute sunt clasificate la nivelul CSP teritorial, după care, raportate în Forma 2 „Privind bolile infecțioase și parazitare” la nivel național CSPN.

Întru optimizării supravegherii epidemiologice specifice pentru hepatitele virale acute și cronice a fost elaborat un nou Program național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 (*aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 90 din 13.02.2012 (Monitorul Oficial în Monitorul Oficial Nr. 34-37, art. Nr: 115 din 17.02.2012)*).

Obiectivele Programului sunt următoarele:

- 1) reducerea incidenței prin hepatită virală acută B, până în anul 2016, până la 2 la 100000 populație generală;
- 2) reducerea incidenței prin hepatită virală acută C, până în anul 2016, până la 2 la 100000 populație generală;
- 3) reducerea incidenței prin hepatită virală acută D, până în anul 2016, până la 0,2 la 100000 populație generală;
- 4) asigurarea cu tratament antiviral a pacienților adulți și copii cu hepatite virale cronice și ciroze hepatice cauzate de virusurile hepatice B, C și D:

cel puțin 300 de pacienți cu virusul hepatitei B, 300 – cu virusul hepatitei C și 100 – cu virusul hepatitei D anual.

Supravegherea epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D acute și cronice în Republica Moldova are drept scop stabilirea unui sistem eficient de control și circulație a informației, efectuarea analizei epidemiologice pentru stabilirea direcțiilor prioritare de profilaxie și combatere a hepatitelor virale B, C și D, cu evaluarea eficacității activităților profilactice și antiepidemice, scopul final fiind reducerea impactului consecințelor medicale, sociale și economice asupra populației.

Obiectivele supravegherii epidemiologice a hepatitelor virale B, C și D acute sunt următoarele:

- 1) obținerea și furnizarea datelor necesare pentru controlul răspândirii infecției prin implementarea măsurilor profilactice și antiepidemice eficiente;
- 2) monitorizarea procesului epidemic în populația generală și tendinței de evoluție;
- 3) identificarea grupurilor cu risc sporit de infectare în dependență de factorii existenți (teritoriul, gen, vârstă etc.) în scopul planificării activităților de răspuns;
- 4) planificarea și elaborarea programelor de profilaxie și combatere a hepatitelor virale B, C și D și justificarea resurselor necesare;
- 5) evaluarea și valorificarea măsurilor profilactice și antiepidemice prin monitorizarea implementării Programului național de imunizări, la compartimentul vaccinării nou-născuților contra HVB și Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D.

Acțiunile principale de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D prevăd:

- 1) Depistarea cazurilor noi de hepatite virale B, C și D;
- 2) Înregistrarea și notificarea cazului;
- 3) Cercetarea epidemiologică a cazului
- 4) Analiza și interpretarea clinico-epidemiologice a datelor obținute;
- 5) Realizarea măsurilor de profilaxie și antiepidemice în focar;
- 6) Monitorizarea eficacității măsurilor efectuate la toate nivelele de asistență medicală;

Algoritmul de supraveghere epidemiologică definițiile de caz specifice pentru hepatitele virale B, C și D *au fost aprobate prin ordinul MS RM nr. 301 din 30.03.2012.*

Semnele clinice în cazul unei suspecții hepatite virale B, C și D acute pot fi următoarele:

1. forma tipică: debut acut, frecvent cu sindroame astenic, artralgie, digestiv, hepatomegalie, icterul sclerelor și a tegumentelor, urină hipereromă, scaune acolice;
2. formele atipice:
 - anicterică - prezența tuturor semnelor, cu excepția icterului;
 - frustă - cu o slabă intensitate a semnelor clinice;
 - subclinică - lipsită de semne clinice, dar confirmată prin modificări biochimice caracteristice și markeri serologici specifici;
 - inaparentă - absența simptomelor clinice, subiective și obiective, dar confirmată prin teste specifice serologice;

În cadrul anamnezei epidemiologice se stabilește:

- 1) înregistrarea cazurilor de HVB, C, D în familie, în zona geografică;
- 2) contact cu pacienți cu HVB, C, D acută (în limitele perioadei de incubație, prodromă, de stare și de convalescență) și/sau pacienți cu HVB, C, D cronică;

- 3) prezența în antecedente a manoperelor parenterale: intervențiilor chirurgicale, stomatologice, investigațiilor endoscopice, cu folosirea instrumentarului de multiplă folosință în intervalul de 60-180 de zile – pentru HVB, 7- 140 de zile – pentru HVC;
- 4) lipsa imunizării active contra hepatitei virale B;
- 5) activitate profesională cu risc sporit de infectare;
- 6) utilizarea drogurilor injectabile;
- 7) prezența în anamneză a contactelor sexuale neprotejate cu multipli parteneri.
- 8) prezența portajului cronic de AgHBs și VHC.

Clasificarea cazului de HVB acută (B16 clasificarea internațională a maladiilor CIM 10)

1. **Cazul probabil de HVB acută trebuie să corespundă următoarelor criterii:** caz suspect cu modificări ale testelor biochimice (nivelul ALAT, al bilirubinei și al probei cu timol - crescut), cu sau fără modificări hematologice (leucopenie, limfocitoză, monocitoză, VSH în normă), prezența icterului sclerelor și a tegumentelor și/sau contact cu un caz de HVB confirmat.
2. **Caz clinic de HVB acută** - boală acută cu instalarea insidioasă a sindroamelor astenovegetativ și artralgie, cu sau fără apariția icterului sclerelor și a tegumentelor, cu creșterea nivelului ALAT de 10 ori, în comparație cu valoarea normală maximă.
3. **Caz confirmat de HVB** - bolnav clinic de HVB, cu confirmarea diagnosticului prin investigații serologice (obligatoriu) - AgHBs, AgHBe, anticorpii anti-HBc IgM și teste biochimice (ALAT, proba cu timol, indicele protrombinei, bilirubina serică). Ordinul 385 include și depistarea acidului dezoxiribonucleic (ADN) al virusului hepatitei B în ser.

Clasificarea cazului de HVC acută (B17.1)

- I. **Caz probabil de HVC:** caz suspect cu modificări ale testelor biochimice (nivelul ALAT, al bilirubinei și al probei cu timol crescute), cu sau fără modificări hematologice (leucopenie, limfocitoză, monocitoză, VSH în normă), prezența icterului sclerelor și a tegumentelor și/sau contact cu un caz de HVC confirmat.
- II. **Caz clinic de HVC acută** - boală acută cu instalarea insidioasă a sindroamelor astenic, digestiv și artralgie, cu sau fără apariția icterului sclerelor și a tegumentelor, cu creșterea nivelului ALAT de 10 ori, în comparație cu valoarea normală maximă.
- III. **Caz confirmat de HVC acută** - bolnav clinic de HVC acută, cu confirmarea diagnosticului prin investigații serologice (obligatoriu) - anti-VHC IgM, anti-VHC sum și teste biochimice (ALAT, proba cu timol, indicele protrombinei, bilirubina serică). Depistarea acidului ribonucleic (ARN) al virusului hepatitei C din probe clinice.

Clasificarea cazului de HVD acută (B17.0)

1. **Caz probabil** - caz suspect cu modificări ale testelor biochimice (nivelul ALAT, bilirubină și probă cu timol - crescute), cu sau fără modificări hematologice (leucopenie, limfocitoză, monocitoză, VSH - în normă), prezența icterului sclerelor și a tegumentelor și/sau contact cu un caz de HVD confirmat.
2. **Caz clinic de HVD acută** - boală acută cu instalarea insidioasă a sindroamelor astenic, digestiv și artralgie, cu sau fără apariția icterului scleral și tegumentar, cu creșterea nivelului ALAT de 15-20 ori în comparație cu valoarea normală maximă, în favoarea diagnosticului de HVD acută pledează:
3. **Caz confirmat de HVD acută** - bolnav clinic de HVD acută cu confirmarea diagnosticului prin investigații serologice (obligatoriu) - anti-VHD IgM, anti-VHD sum,

AgHBs, anti-HBcor IgM, anti-HBcor sum, AgHBe, anti-HBe și teste biochimice (ALAT, probă cu timol, indicele protrombinei, bilirubină serică).

Sistemul de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D acute presupune **realizarea măsurilor de prevenire și control la trei** nivele de acțiune.

1) Nivelul primar (nivelul medicinei primare și specializate) la care acțiunile de prevenire și control constau în:

- a) Depistarea activă a bolnavilor
- b) Înregistrarea, evidența și raportarea;
- c) Spitalizarea și tratamentul bolnavilor;
- d) Investigarea contactaților;
- e) Efectuarea măsurilor profilactice primare și antiepidemice.

2) Nivelul intermediar teritorial (CSP raionale/municipale și departamentale) acțiunile cărui sunt focusate pe:

- Cercetarea cazurilor de înregistrate;
- Analiza operativă și retrospectivă a datelor primite de la nivelul primar;
- Realizarea diagnosticului epidemiologic, stabilirea ipotezelor;
- Planificarea și organizarea măsurilor profilactice și antiepidemice;
- Efectuarea investigațiilor de laborator a persoanelor din grupele cu risc sporit de infectare,
- Conlucrarea cu instituțiile medico-sanitare, departamentale, organele administrației publice locale etc;
- Informarea nivelului național, local și populația despre situația epidemiologică și măsurile de prevenire și control;
- Monitorizarea programelor teritoriale de combatere a hepatitelor virale B, C și D și acoperirea vaccinală contra HVB.

3) Nivelul național Ministerul Sănătății și Centrul Național de Sănătate Publică.

- a) Coordonarea măsurilor naționale de supraveghere;
- b) Elaborarea politicii de control a hepatitelor virale B, C și D acute;
- c) Analiza datelor obținute din teritoriu;
- d) Acordarea ajutorului consultativ-metodic în organizarea supravegherii și în efectuarea controlului investigațiilor de laborator;
- e) Monitorizarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D.

Pentru realizarea eficientă a supravegherii epidemiologice acțiunile de prevenire și control trebuie aplicate asupra a trei verigi ale procesului epidemic: sursa de infecție, mecanismul și factorii de transmitere și receptivitatea populației.

1) Măsurile profilaxie și antiepidemice aplicate față de sursa de infecție

Una din principalele funcții ale sistemului de supraveghere constituie depistarea persoanelor infectate cu virusurile hepatitelor virale. Depistarea activă și tratamentul antiviral al bolnavilor cu hepatite virale B, C și D au o semnificație deosebită, dat fiind faptul că depistarea precoce va permite izolarea timpurie a sursei de infecție, tratamentul bolnavilor hepatitelor virale acute va preveni cronicizarea iar tratarea bolnavilor cronici va micșora numărul de persoane care servesc ca sursă de infecție și progresarea maladiei în ciroză hepatică și cancer primar hepatic.

Supravegherea medicală, cu examenul de laborator al persoanelor de contact din focarele cu bolnavi de hepatite virale acute și cronice și în grupele de risc pentru a depista un eventual portaj și /sau a-i vaccina contra HVB, la necesitate.

Un alt element recomandabil a fi aplicat față de sursa de infecție este consilierea a bolnavilor și contactaților cu investigarea lor la prezența markerilor hepatitelor virale B, C și D și

informarea despre riscurile, căile de transmitere și măsurile de prevenire a transmiterii infecției. Supravegherea continuă a sursei de infecției se realizează prin dispensarizarea convalescenților după hepatite virale acute pentru monitorizarea stărilor de sănătate de către medicul infecționist și medicul de familie timp de 1 an (control clinic, biochimic și serologic la 1, 3, 6, 12 luni). Supravegherea purtătorilor de AgHBs, a persoanelor cu hepatite cronice virale și ciroze hepatice virale trebuie să fie efectuată de către medicii infecționiști, gastroenterologi și hepatologi, cu înregistrarea în registru de evidență la medicii de familie și examinarea de laborator pentru determinarea nivelului indicilor biochimici în dinamică. Este necesar crearea unei baze de date electronice pentru evidența bolnavilor cu hepatite virale acute, cronice și a purtătorilor de AgHBs.

În depistarea, diagnosticarea, tratamentul și dispensarizarea eficientă a bolnavilor cu hepatite virale acute și cronice este extrem de important colaborarea între medicii infecționiști, epidemiologi, virusologi, gastroenterologi, hepatologi, medici de familie, de laborator și alte specialități.

2) Măsurile antiepidemice și de profilaxie aplicate față de mecanismul și factorii de transmitere constau în:

2.1. Respectarea regulilor de control al infecției în instituțiile medico-sanitare

- Respectarea tehnicii aseptice la efectuarea manoperelor medicale.
- Asigurarea dezinfecției și sterilizării adecvate a instrumentarului și a echipamentului medical.
- Utilizarea echipamentului medical de unică folosință.
- Respectarea regulilor de securitate a injecțiilor;
- Reducerea la maxim în instituțiile medicale a investigațiilor invazive și a administrării neargumentate a injecțiilor.
- Implementarea managementului corect al deșeurilor rezultate din activități medicale. Organizarea lichidării inofensive a instrumentarului medical uzat.
- Protecția eficientă a personalului medical (tegmente, mucoase) la locul de muncă prin asigurarea cu seturi de echipament personal, în funcție de specificul activității profesionale.
- Testarea personalului medical la AgHBs și anti-HCV

2.2. Asigurarea securității sângelui donat și derivatelor lui.

- Limitarea transfuziilor de sânge și a derivatelor lui, cu excepția situațiilor de strictă necesitate.
- Screeningul la prezența AgHBs și anti-HCV a organelor, țesuturilor și spermei donate;
- Excluderea persoanelor cu AgHBs și anti-HCV pozitivi din lista de donatori de sânge, organe, țesuturi sau spermă;

2.3. Utilizarea condomului pentru protejarea infectării pe cale sexuală.

2.4. Evitarea consumului de droguri. În caz de dependență a consumului de droguri injectabile, evitarea utilizării în comun a seringilor, implementarea programelor de schimb a seringilor;

2.5. Instituțiile nemedicale (frizerii, cabinete de manichiură, pedichiură, cosmetice) să sterilizarea garantată a instrumentarului utilizat.

2.6. Respectarea igienei personale, excluderea utilizării în comun a obiectelor de igiena personală (trusa pentru bărbierit, periuța de dinți, prosoape, truse de manichiură și pedichiură, epilatoare și alte dispozitive pentru manipulații cosmetice etc.);

3) Masurile de profilaxie specifică aplicate față de receptivitatea populației:

a) Vaccinarea universală a nou-născuților și contingentelor de risc (incluse în PN). prevenția specifică a hepatitei B este eficientă și pentru prevenirea hepatitei D;

Profilaxia specifică a hepatitei virale B

Conform PN, strategia profilaxiei specifice a hepatitei virale B constă în substituirea din circulație a virusului sălbatic al HVB prin vaccinare, extinderea la maximum a ponderii populației, inclusiv a contingentelor cu risc sporit de infectare, imunizate contra hepatitei virale B.

Tactica profilaxiei specifice constă în vaccinarea contra HVB a grupurilor de populație, în funcție de riscul de infectare, după cum urmează:

1) grupul persoanelor supuse riscului de infectare pe cale sexuală:

- a) femeile de vârstă fertilă (24-30 ani);
- b) partenerii sexuali ai purtătorilor de AgHBs;
- c) partenerii sexuali de același gen;
- d) persoanele care urmează tratament în legătură cu alte boli sexual transmisibile (BST);

2) grupul persoanelor supuse riscului de infectare prin leziunea pielii și mucoaselor și pe cale habituală:

- a) contactii din focarele cu HVB acută;
- b) contactii din focarele cu hepatită cronică și ciroză hepatică cauzată de VHB;
- c) personalul medical nevaccinat;
- d) rezidenții și studenții instituțiilor medicale nevaccinați;
- e) persoanele private de libertate (în detenție).

3) alte persoane supuse riscului de infectare cu HVB:

- a) copiii nou-născuți;
- b) bolnavii din secțiile de hemodializă și transplantologie;
- c) persoanele care deplasează în țările endemice;
- d) persoanele cu dereglări hepatice cronice care, etiologic, nu sânt cauzate de VHB;
- e) persoanele infectate cu HIV;
- f) bolnavii cu HVC acută;
- g) donatorii de țesuturi și organe;
- h) bolnavii cu tuberculoză primar depistați;
- i) bolnavii oncologici primar depistați;
- j) efectivul militar nevaccinat;
- k) utilizatorii de droguri intravenoase;
- l) persoanele din grupele de risc cu nivelul minim de anti-HBs (aplicarea booster dozei).

Conform PN se recomandă extinderea păturii imune a populației contra HVB la maximum prin vaccinarea totală a populației generale cu vârsta între 23-60 de ani. Etapele de realizare a profilaxiei specifice în contingentele cu risc sporit de infectare sânt indicate în anexa nr.1 a PN. De remarcat că aplicarea strategiei și tacticii propuse va contribui și la reducerea morbidității prin hepatita virală D, inclusiv la scăderea numărului de bolnavi cu hepatite cronice, ciroză hepatică, cancer hepatic primar.

Diagnosticul specific de laborator al HV ca parte componentă a sistemului de supraveghere

Un fapt important constituie examinarea de laborator al contactaților, la care trebuie stabilit statusul imunologic iar persoanele susceptibile la infecția cu virusul B să fie vaccinate

contra acestei infecții. Pentru optimizarea supravegherii epidemiologice a HV este crucial fortificarea capacităților de laborator.

Rețeaua de laborator pentru diagnosticul hepatitelor virale în Republica Moldova

Sistemul de laborator pentru diagnosticul hepatitelor virale din Republica Moldova are următoarea structură:

I. Sistemul serviciului de supraveghere de Stat a sănătății publice cu laboratoarele din cadrul Centrelor de Sănătate Publică și laboratoarele de referință în domeniul diagnosticului specific de laborator al hepatitelor virale și infecției HIV al Centrul Național de Sănătate Publică, care asigură implementarea algoritmului asigurării calității investigațiilor la markerii (antigene, anticorpi, acizi nucleici) hepatitelor virale și infecției HIV și controlul extern al calității diagnosticului de laborator al hepatitelor virale și infecției HIV (*Ordinul nr. 142 din 29.03.2009 "Cu privire la organizarea laboratorului de referință" și actualizat prin Ordinul MS RM nr. 572 din 14.07.2011.*)

II. Sistemul de laboratoare clinico-diagnostice care efectuează investigații clinico-biochimice și imunologice, inclusiv și pentru determinarea markerilor hepatitelor virale din cadrul instituțiilor medico-sanitare publice.

III. Laboratoarele din Instituțiile republicane Centrul Republican de Diagnostică Medicală, Spitalul Republican de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Spitalul Clinic Republican.

IV. Laboratoarele Serviciului de transfuzie a sângelui, care efectuează investigații pentru determinarea markerilor la HIV/SIDA, hepatite B și C, syphilis și alte infecții.

V. Laboratoarele IMS departamentale.

VI. Laboratoarele private.

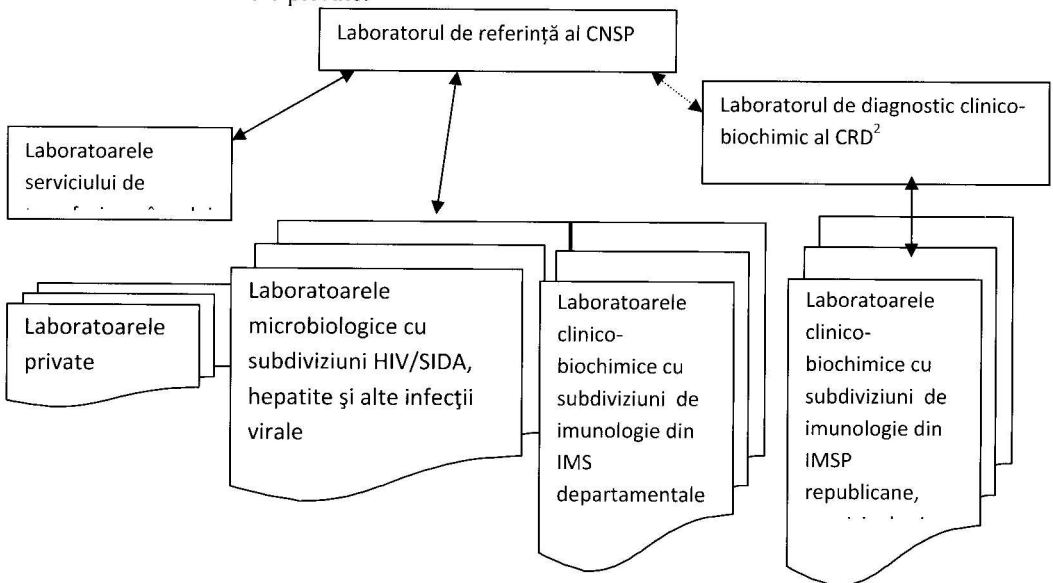


Fig. 4. Rețeaua de laboratoare care efectuează diagnosticul hepatitelor virale existentă în Republica Moldova

Pentru optimizarea sistemului de supraveghere epidemiologică al hepatitelor virale parenterale B, C și D este extrem de important ca în țară să existe o rețea de laborator bine structurată, asigurat cu tehnici moderne și personal instruit în diagnosticul hepatitelor virale și în domeniul asigurării calității investigațiilor de laborator. Conform evaluării experților internaționali, rețeaua de laborator pentru diagnosticul hepatitelor virale din Republica Moldova nu servește intereselor sistemului de supraveghere epidemiologică a acestor maladii. Probele parvenite în laboratoare sunt de regulă stocate în scopul acumulării numărului necesar de probe pentru a efectua investigația serologică. Astfel, rezultatele de laborator sunt prezentate medicilor care au comandat investigația cu întârziere și ca rezultat măsurile profilactice și antiepidemice în focarele de hepatite nu au eficiența dorită.

Majoritatea laboratoarelor dispun de echipament ELISA pentru a efectua determinarea serologică a markerilor hepatitelor virale. De menționat însă că practic nici un laborator nu efectuează spectrul de investigații conform algoritmului standard pentru confirmarea cazului suspect și determinarea statusului imunologic și stadiului de evoluție a infecției cu virusurile hepatice. Astfel majoritatea laboratoarelor efectuează determinarea numai a unu – doi markeri ai HVB (AgHBs și anti-HBc sumar) și a anticorpilor față de virusul C, algoritm care în fond este pentru a efectua un screening de determinare a prevalenței infecției în populație și nu de stabilire a diagnosticului definitiv confirmat.

Pentru sistemul de supraveghere este important aplicarea definiției de caz care include criteriul clinic, epidemiologic și de laborator (vezi definiția de caz).

Astfel fiecare laborator care recepționează proba pentru investigația de laborator în vederea diagnosticului hepatitelor virale trebuie să efectueze algoritmul primar pentru a furniza medicului specialist informația completă și veridică în vederea stabilirii sau excluderii diagnosticului de hepatită virală hepatită virală. Informația despre rezultatul pozitiv trebuie să fie trimisă atât medicului infecționist cât și LNR.

Medicul specialist indică investigațiile de laborator necesare pentru determinarea stadiului de evoluție a bolii și astfel proba de la persoana cu suspecție la hepatită cronică ajunge în laborator. De menționat investigațiile la hepatitele virale cronice se pot efectua în orice laborator la orice nivel or la nivel de raion sau în spitalul republican de boli infecțioase sau la SCR sau la Centrul republican de diagnostică medicală sau în laboratoarele private. Rezultatele obținute în laboratoare sunt prezentate medicului care a comandat investigația dar nu sunt raportate la LNR laborator național pentru a putea efectua o analiză privind acuratețea și eficiența acestor investigații.

Astfel se constată rețelele de laboratoare pentru diagnosticul hepatitelor virale activează independent fără a raporta rezultatele la un LNR și respectiv nu sunt supuse unui control extern al calității permanent, în dinamică pentru evaluarea calității investigațiilor. Datorită celor menționate suferă sistemul de supraveghere a hepatitelor virale.

Pentru optimizarea sistemului de supraveghere trebuie de fortificat capacitățile diagnosticului de laborator care presupun următoarele activități :

1) implementarea algoritmului de determinare a markerilor virusurilor hepatitelor virale B, C și D și asigurarea cu echipament, reactive, consumabile și personal calificat a laboratoarelor identificate pentru diagnosticul de laborator al infecțiilor nominalizate, în funcție de nivelul de asistență medicală, conform instrucțiunilor metodice aprobate de Ministerul Sănătății (anul 2007) **(IM Diagnostic de laborator);**

2) asigurarea managementului calității investigațiilor de laborator la toate nivelele de asistență medicală, cu implementarea pe parcurs de către laboratorul de referință a practicii corecte de diagnostic al hepatitelor virale B, C și D racordate la standardele OMS, ECDC, CDC (Ordinul MS – Laboratorul de referință);

3) efectuarea diagnosticului etiologic de laborator al hepatitelor virale de către laboratoarele specializate din instituțiile medico-sanitare raionale, municipale și republicane de profil prin metoda imuno-enzimatică (ELISA), cu utilizarea truselor de diagnostic de ultima generație, înregistrate și omologate în Republica Moldova, inclusiv prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) pentru stabilirea diagnosticului de laborator precoce, evidențierea genotipurilor și încărcăturii virale, determinarea indicilor biochimici, în strictă conformitate cu algoritmul de diagnostic și definițiile de caz standard aprobate (Ordinul 385, **IM Diagnostic de laborator**);

4) Investigarea la markerii hepatitelor virale a grupurilor de risc recomandate de PN:

- a) contactii din focare de HV acute;
- b) contactii din focare de HV cronice;
- c) contactii din focare de purtători de AgHBs;
- d) contactii din focare de ciroze hepatice;
- e) femeile gravide;
- f) personalul medical;
- g) utilizatorii de droguri intravenoase;
- h) infecții cu HIV;
- i) imigranții;
- j) bolnavii în secțiile de hemodializă, transplant și combustii;
- k) persoanele care nu răspund la vaccinare contra HVB;
- l) BSB (bărbații care practică sex cu bărbații);
- m) bolnavii de tuberculoză primar depistați;
- n) bolnavii oncologici primar depistați;
- o) bolnavi cu alte boli sexual transmisibile (BST);
- p) deținuții;
- q) donatorii de sânge, țesuturi și organe;
- r) grupurile de risc profesional;
- s) efectivul Armatei Naționale, al Ministerului Afacerilor Interne și recruții;
- t) persoanele care se căsătoresc;
- u) pacienții înainte de operații chirurgicale și cei care necesită transfuzii de produse sanguine;
- v) persoanele supuse transfuziilor de sânge;
- w) persoanele cu hepatopatii;
- x) copiii născuți de la mame HBsAg pozitive;
- y) copiii cu hepatomegalie și hepatosplenomegalie;

5) confirmarea de laborator a diagnosticului de hepatită virală B, C și D pentru probele inițial reactive sau pozitive drept urmare a aplicării algoritmilor de testare a sângelui donat și componentelor sanguine, în cazuri suspecte, fals-pozitive, discutabile, conflictuale etc., care se efectuează de Laboratorul de referință al Centrului Național de Sănătate Publică prin metode de performanță, inclusiv imunoenzimatică (ELISA), imunoblot și reacția de amplificare genică (PCR) pentru evidențierea genotipului și încărcăturii virale.

Pentru realizarea optimizării supravegherii este important de implementat testele rapide la HVB și C la nivel de medicină primară, pentru efectuarea screeningului primar și identificarea persoanelor potențial infectate.

7.3. Informarea populației. Promovarea măsurilor de prevenire a hepatitelor virale

Gradul de informare a populației și, în special, a grupurilor de risc privind situația epidemiologică și consecințele grave, măsurile de profilaxie specifică și nespecifică ale hepatitelor virale B, C și D contribuie într-un mod esențial la eficacitatea supravegherii epidemiologice a acestor maladii.

Pentru realizarea acestui scop este necesar de efectuat:

1) promovarea modului sănătos de viață pentru excluderea transmiterii pe cale sexuală și habituală și prin utilizarea de droguri intravenoase a hepatitelor de genăză virală;

2) perfecționarea cunoștințelor personalului medical și/sau persoanelor care activează în structurile pentru promovare, privind profilaxia hepatitelor virale B, C și D;

3) informarea populației, cu accent asupra grupurilor de risc, despre măsurile de profilaxie specifică și nespecifică a hepatitelor virale și consecințele grave ale infecției asociate inclusiv cu virusul HIV;

4) informarea populației privind respectarea igienei personale prin evitarea folosirii în comun a obiectelor individuale (aparate de bărbierit, periute de dinți și alte obiecte care pot trauma tegumentele și mucoasele) prin intermediul mass-media;

5) elaborarea și implementarea ghidurilor speciale pentru persoane care lucrează cu grupurile de risc sporit;

6) instruirea grupurilor de risc sporit în prevenirea infectării profesionale;

Pentru optimizarea supravegherii este important elaborarea și aprobarea programelor teritoriale de combatere a hepatitelor virale astfel încât să fie informată populația și autoritățile publice locale. Depistarea activă a bolnavilor cu hepatite virale B, C și D acute și cronice, a purtătorilor de AgHBs la nivel de centre de sănătate, oficii și centre ale medicilor de familie, centre consultativ-diagnostice și instituții medicale departamentale, cu efectuarea, consilierii și testării voluntare și consultarea specialiștilor în vederea necesității internării în spitalele și secțiile specializate. Organizarea supravegherii medicale a contactilor din focarele cu bolnavi de hepatită virală B, C și D acută și cronică și a persoanelor cu risc sporit de infectare, cu realizarea măsurilor profilactice specific și nespecific. Raportarea cazurilor conform definiției de caz pentru supraveghere cu aplicarea algoritmului standard de diagnostic. Administrarea tratamentului specific bolnavilor cu hepatite virale acute și cronice în secțiile și instituțiile medico-sanitare specializate, pentru prevenirea cronicizării și complicațiilor în conformitate cu protocoalele clinice. Organizarea și efectuarea dispensarizării bolnavilor în convalescență și a celor cu hepatite cronice, ciroze hepatice virale și cancer hepatic primar la nivel de centre de sănătate, oficii și centre ale medicilor de familie și centre consultativ-diagnostice. Asigurarea controlului infecției conform Ghidului de supraveghere și control al infecțiilor. Organizarea și asigurarea informării populației privind problemele de epidemiologie și profilaxie a hepatitelor virale și modului sănătos de viață conform PN promovare. De asemenea este necesar de efectuat monitorizarea sistematică a măsurilor prevăzute în Programele de stat.

Implementarea algoritmului va contribui la optimizarea sistemului de evidență, control, supraveghere epidemiologică, monitorizarea activităților de răspuns în hepatitele virale B, C și D.

Implementarea sistemului informațional de supraveghere a bolilor transmisibile va spori eficacitatea procesului de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D, va ușura evaluarea procesului epidemic privind infecțiile nominalizate.

Consolidarea tuturor acțiunilor stipulate în documentele normative în vigoare privind profilaxia și combaterea hepatitelor virale B, C și D vor contribui la reducerea morbidității prin hepatitele virale B, C și D acute și cronice la nivelul de morbiditate al țărilor Uniunii Europene.